

目次

2.6.6	毒性試験の概要文	2
2.6.6.1	まとめ	3
2.6.6.2	単回投与毒性試験	9
2.6.6.3	反復投与毒性試験	11
2.6.6.4	遺伝毒性試験	18
2.6.6.5	がん原性試験	20
2.6.6.6	生殖発生毒性試験	20
2.6.6.7	局所刺激性試験	22
2.6.6.8	その他の毒性試験	22
2.6.6.9	考察	24
2.6.6.10	結論	36
2.6.6.11	図表	37
2.6.6.12	参考文献	37

表

表 2.6.6- 1	略号及び用語の定義一覧	2
表 2.6.6- 2	毒性試験プログラム	3
表 2.6.6- 3	反復投与毒性試験並びに胚・胎児発生毒性試験の各高用量の最終投与時の AUC ₂₄ 値と、臨床推奨用量である 120 mg/日の反復投与後の AUC ₂₄ 値の比率	25

2.6.6 毒性試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.6- 1 に示す。

表 2.6.6- 1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
A/G 比	Albumin/globulin ratio (アルブミン/グロブリン比)
ALP	Alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)
ALT	Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
APTT	Activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)
AST	Aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
AUC ₂₄	Area under the concentration versus time curve from time zero to 24 h after dosing (投与後時間0から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積)
Balb/c 3T3 細胞	Balb/c マウス線維芽細胞
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞
C _{max}	Maximum concentration (最高濃度)
C _{max, u}	Unbound maximum concentration (最高非結合型濃度)
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)
IC ₅₀	Concentration with 50% inhibition (50%阻害濃度)
ICH-S9	抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン
KO	Knockout (ノックアウト)
MCH	Mean corpuscular hemoglobin (平均赤血球血色素量)
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration (平均赤血球血色素濃度)
MCV	Mean corpuscular volume (平均赤血球容積)
MNPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte (小核を有する多染性赤血球)
PCE	Polychromatic erythrocyte (多染性赤血球)
S9	代謝活性化系
SD	Sprague Dawley (スプラーグ・ドーリー)

2.6.6.1 まとめ

ギルテリチニブの安全性を評価するため、ラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、細菌、ほ乳類培養細胞及びマウスを用いた遺伝毒性試験、ラットを用いた生殖発生毒性試験並びにその他の毒性試験（ラットを用いた不純物の反復投与毒性試験、細菌及びほ乳類培養細胞を用いた不純物の遺伝毒性試験並びにほ乳類培養細胞を用いた光毒性試験）を実施した。毒性試験の一覧を表 2.6.6-2 に示す。なお、本資料中の被験物質の投与量、血漿中未変化体濃度及び処置濃度は、ギルテリチニブ換算値で表記した。

表 2.6.6-2 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与（処置）経路	動物種（試験系）
単回投与毒性試験	経口	ラット
反復投与毒性試験 4 週間 13 週間	経口 経口	イヌ ラット, イヌ
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験 染色体異常試験 小核試験	in vitro in vitro 経口	ネズミチフス菌, 大腸菌 チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞 マウス
生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット
その他 4 週間反復投与試験（不純物の毒性） 復帰突然変異試験（不純物の毒性） 染色体異常試験（不純物の毒性） 光毒性試験	経口 in vitro in vitro in vitro	ラット ネズミチフス菌, 大腸菌 チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞 マウス線維芽細胞

これらの試験に用いた試験系はいずれも背景データが豊富であり、ラット、イヌ及びマウスはヒトと同様の薬物代謝プロファイルを有していることが示されており（2.6.4.6.1 In vitro 代謝プロファイル, 4.2.2.4-1）、本薬の安全性を評価するのに適切であると考えられた。全ての重要な試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice : GLP）」適合試験として「医薬品毒性試験法ガイドライン」あるいは日米 EU 医薬品規制調和国際会議ガイドラインに準拠して実施した。また、ほ乳類培養細胞を用いた光毒性試験（GLP 非適合）は経済協力開発機構ガイドラインに準拠して実施した。

単回投与毒性

ラット（投与量：100 及び 300 mg/kg）に本薬を単回投与した際の毒性を検討した。300 mg/kg 投与群の雌雄ラットが投与後 1 から 2 日にかけて死亡するか、瀕死屠殺され、ラットにおける概略の致死量は 300 mg/kg と考えられた。死亡あるいは瀕死状態の前には体重減少、自発運動の減

少, 前房出血, 被毛疎 (腹部), 蒼白, 便量減少, 黒色便 (便潜血反応陽性) 及び低体温などが観察された。死亡あるいは瀕死屠殺例の病理組織学的検査では, 十二指腸の出血, 上皮の空胞化及び炎症細胞浸潤, 前眼房の出血, 前胃の出血及びびらん, 盲腸リンパ濾胞内のリンパ球壊死並びに胸腺のリンパ球壊死及び出血が認められた。

イヌにおける GLP 適合の単回経口投与毒性試験は実施していないが, イヌを用いた 4 週間投与試験において, 本薬の急性毒性を評価した。1000 mg/kg/日の群では, 投与開始日の投与後約 1 時間以降のいずれかの時点から, 嘔吐, 下痢, 赤色便 (便潜血反応陽性), 自発運動の減少, 腹臥位, 横臥位, 刺激に対する反応の減少, 接触反応の消失, 喘ぎ呼吸及び口腔粘膜の蒼白が認められた。投与 2 日に一般状態が一層悪化したため, 2 日間投与の後に, 以降の投与を中止したが, 7 例中 6 例が投与 2 日 (投与開始日の翌日) から投与中止後 4 日までに死亡あるいは瀕死屠殺となった。したがって, イヌにおける概略の致死量は 1000 mg/kg と考えられた。死亡あるいは瀕死屠殺例の剖検及び病理組織学的検査では, 出血性的変化を中心とした胃及び腸管の複数の所見が認められた。残り 1 例の臨床症状は休薬期間中に消失し, 休薬後 4 週間の剖検及び病理組織学的検査では薬剤性変化は認められなかった。100 mg/kg/日の群では投与開始日の投与後約 1 時間から嘔吐が, 投与 2 日から軟便あるいは下痢が認められた。

反復投与毒性

ラットにおける 13 週間投与試験 (投与量 : 0, 2.5, 5, 10 及び 20 mg/kg/日) では, 2.5 mg/kg/日以上群でリンパ・造血系, 肺, 消化管, 肝臓, 腎臓あるいは眼への影響が認められ, 20 mg/kg/日の群で雄 9 例 (サテライト群) 中 1 例が投与 60 日に, 雌 15 例 (毒性試験群) 中 1 例が投与 47 日に死亡した。以下に各所見を示す。

リンパ・造血系 :

2.5 mg/kg/日以上群で白血球数, リンパ球数, γ -グロブリン分画及び脾臓重量の減少, 5 mg/kg/日以上群で赤血球数の増加, 平均赤血球容積 (mean corpuscular volume : MCV) 及び平均赤血球色素量 (mean corpuscular hemoglobin : MCH) の減少, 脾臓, 下顎リンパ節あるいは腸間膜リンパ節における微小肉芽腫並びに下顎リンパ節, パイエル板あるいは胸腺のリンパ球壊死, 10 mg/kg/日以上群で胸腺重量の減少並びに胸腺あるいは脾臓白脾髄の萎縮, 20 mg/kg/日の群で好酸球数, 大型非染色細胞数, 好塩基球の数及び比率の減少, 腸間膜リンパ節中のリンパ濾胞の萎縮並びに胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少が認められた。また, 20 mg/kg/日の群において好中球の数及び比率の増加が認められた。

肺 : 10 mg/kg/日以上群で, 肺に泡沫細胞集簇が認められた。電子顕微鏡検査により肺胞マクロファージ内の層板小体が認められ, リン脂質症であることが確認された。

消化管 : 10 mg/kg/日以上群で回腸及び盲腸あるいは十二指腸 (20 mg/kg/日の群の死亡例のみ) の粘膜上皮に微小空胞化が認められた。

- 肝臓： 5 mg/kg/日以上でアルブミン濃度，アルブミン分画，アルブミン/グロブリン比（albumin/globulin ratio：A/G 比）あるいはトリグリセリドの減少，10 mg/kg/日以上でアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）の増加，20 mg/kg/日の群の死亡例の肝臓においてクッパー細胞の肥大及び中間帯空胞化が認められた。
- 腎臓： 20 mg/kg/日の群で尿中グルコースの陽性率及び尿量の増加，尿 pH の減少，尿潜血反応陽性，クロライドの減少，腎臓重量の増加，メサンギウム基質の増加，尿細管の好塩基性変化及び硝子滴，硝子円柱，腎乳頭部の浮腫性変化並びに髄質尿細管の空胞化が認められた。電子顕微鏡検査により集合管内の層板小体が認められ，髄質尿細管の空胞化の一部はリン脂質症であることが確認された。
- 眼： 20 mg/kg/日の群で水晶体前囊の混濁（細隙灯顕微鏡検査），脈絡膜，毛様体，虹彩及び／又は結膜に炎症細胞の浸潤が認められた。
- ほか： 2.5 mg/kg/日以上で低体重及び体重増加抑制，5 mg/kg/日以上で摂餌量の減少が認められ，20 mg/kg/日の群では死亡例が認められた。死亡例では自発運動の減少，低体温，蒼白，緩徐呼吸，流涙，赤色尿及び便量の減少が認められた。自発運動の減少及び便量の減少は生存例でも認められた。死亡例では腎臓に細菌コロニー，好中球浸潤，尿細管の壊死及び化膿性炎症，盲腸に細菌コロニー，心臓の左心房に炎症及び細菌性血栓が認められ，一般状態の悪化による細菌感染が死因と考えられた。

これらの変化は4週間の休薬により回復性が認められた。ラットにおける13週間投与試験における無毒性量は2.5 mg/kg/日未満と結論した。

また，開発初期に実施されたラットにおけるAS2582215-FM（1ギルテリチニブ：1フマル酸）の1週間投与試験（投与量：0，1，3，10及び30 mg/kg/日）においては，30 mg/kg/日の群で間質性肺炎（軽度）及び両眼網膜の桿状体錐状体層の空胞化（軽微）が認められた。

イヌにおける4週間投与試験（投与量：雄：0，1，10，100及び1000 mg/kg/日，雄追加：0，2.5及び5 mg/kg/日，雌：0，1，2.5及び5 mg/kg/日）では，2.5 mg/kg/日以上でリンパ・造血系，消化管，肝臓，腎臓あるいは眼への影響が認められた。100 mg/kg/日以上で一部は死亡あるいは瀕死状態に至ったため，4日間（100 mg/kg/日）あるいは2日間（1000 mg/kg/日）投与の後に投与を中止した。その後，1000 mg/kg/日の群の2日間投与後に4週間の休薬期間を生存した1例を除く計13例が投与中止後6日までに死亡あるいは瀕死屠殺となった。10 mg/kg/日の群では1例が投与12日に瀕死屠殺され，残る3例は摂餌量の減少を示し，全例とも便潜血反応陽性を示したため，12日間投与の後に残る3例を剖検した。このように，10 mg/kg/日以上で投与初期に重篤な毒性が認められたため，投与期間は10 mg/kg/日の群では12日，100 mg/kg/日の群では4日，1000 mg/kg/日の群では2日とした。イヌにおける13週間投与試験（投与量：0，1，2.5及び5 mg/kg/日）では，2.5 mg/kg/日以上で，4週間投与試験において影響が認められ

た臓器に加えて新たに肺、膀胱あるいは上皮系組織への影響が認められ、5 mg/kg/日の群では雄7例中1例が投与42日に死亡し、1例を投与77日に瀕死屠殺した。以下に各所見を示す。

リンパ・造血系：

4週間投与試験の10 mg/kg/日以上群及び13週間投与試験の5 mg/kg/日の群の生存例あるいは死亡・瀕死屠殺例において、胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少（4週間投与試験は100 mg/kg/日まで）並びに血小板数、リンパ球の数及び比率、好酸球の数及び比率の減少が認められた。また、13週間投与試験の5 mg/kg/日の群の瀕死屠殺例では骨髄中有核細胞数の減少も認められた。4週間投与試験では100 mg/kg/日の群で網赤血球比が減少していたが、13週間投与試験では5 mg/kg/日の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び／又はヘマトクリット値の減少が認められたものの、網赤血球比は増加しており、貧血に対する代償性反応が投与期間中に認められた。そのほか、胸腺重量の減少（4週間投与試験の5 mg/kg/日）、脾臓重量の減少（13週間投与試験の5 mg/kg/日）、胸腺の萎縮（4週間投与試験の2.5及び5 mg/kg/日、13週間投与試験の5 mg/kg/日）、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、胸腺あるいはパイエル板のリンパ球壊死（4週間投与試験の2.5 mg/kg/日以上、13週間投与試験の5 mg/kg/日、後者は下顎リンパ節のみ）、腸間膜リンパ節、脾臓白脾髄及びパイエル板のリンパ球減少（13週間投与試験の5 mg/kg/日）並びにパイエル板の泡沫細胞の増加（4週間投与試験の5及び1000 mg/kg/日）のようにリンパ系組織への影響が認められた。なお、炎症に関連すると考えられる変化がいくつか認められた。すなわち、好中球の数及び比率の増加（4週間投与試験の5 mg/kg/日以上）、白血球数、単球の数及び比率、好塩基球の数及び比率あるいは大型非染色細胞の数及び比率の増加（4週間投与試験の10 mg/kg/日以上）、白血球数、好中球の数及び比率、単球数あるいは好塩基球数及び大型非染色細胞数の増加（13週間投与試験の2.5 mg/kg/日以上）、血小板数及びグロブリン濃度の増加（両試験の2.5及び5 mg/kg/日）並びにアルブミン濃度及びアルブミン分画の減少（両試験の2.5 mg/kg/日以上）が認められた。

肺： 4週間投与試験では、10 mg/kg/日以上群の死亡及び瀕死屠殺例で、肺に泡沫細胞集簇、うっ血、出血、水腫及び好中球浸潤が認められたが、4週間の投与が完了した5 mg/kg/日以下の群では肺に病理組織学的な所見は認められなかった。しかしながら、13週間投与試験では、2.5 mg/kg/日以上群で肺の病理組織学的所見（水腫、限局性の肺泡出血、限局性の間質線維化、炎症細胞浸潤、肺胞のフィブリン様物質沈着、肺胞上皮の肥大／過形成）が認められた。5 mg/kg/日の群の死亡及び瀕死屠殺例では、鼻出血（瀕死屠殺例のみ）、肺重量の増加及び気管支内の細胞残屑も認められた。また、体重及び摂餌量の減少、一般状態悪化が死亡あるいは瀕死状態に先立って認められた。したがって、一般状態の悪化及び肺障害が瀕死及び死亡の原因と考えられた。

消化管： 4週間投与試験では、2.5 mg/kg/日以上群で便潜血反応陽性、5 mg/kg/日の群で嘔吐、下痢、赤色便、十二指腸で粘膜上皮の肥大及び回腸、結腸及び／又は直腸で杯細胞の

肥大及び増加が認められた。致死量の 10 mg/kg/日以上群では、軟便・下痢、赤色便、肛門周囲の汚れのほか、うっ血（空腸）、びらん（食道）、潰瘍（十二指腸）あるいは出血（胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸あるいは直腸）が認められた。13 週間投与試験では、2.5 mg/kg/日以上群で便潜血反応陽性及び臼歯あるいは切歯の歯槽及び歯肉の炎症が認められた。また、両試験において、2.5 mg/kg/日以上群でアルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase : ALP）の増加並びにアルブミン濃度及びアルブミン分画の減少も認められたが、これらの所見は、消化管障害あるいは 13 週間投与試験で認められた肝毒性と関連すると考えられた。潜血反応陽性の赤色の便、食道から腸管における消化管の出血性病変と、4 週間投与試験の 10 mg/kg/日以上群の死亡あるいは瀕死との関連が考えられた。

肝臓： 両試験の 2.5 mg/kg/日以上群で AST の増加、4 週間投与試験の致死量の 1000 mg/kg/日群で ALT の増加が認められた。4 週間投与試験では 100 mg/kg/日群（4 日間投与）の胆嚢粘膜の出血以外に肝臓に病理組織学的所見は認められなかったが、13 週間投与試験では致死量の 5 mg/kg/日群で肝臓重量の増加、肝臓における肝細胞の空胞化及び萎縮、血管周囲単核細胞浸潤、クッパー細胞におけるヘモジデリン沈着並びに胆嚢の漿膜の限局性出血及び粘膜の肥大／粘液の分泌亢進が認められた。そのほか、肝機能に関連する変化として、いずれかの試験の 2.5 mg/kg/日以上群で ALP、トリグリセリド、総コレステロールあるいはリン脂質の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time : APTT）の延長、総蛋白の増減あるいはグルコース、アルブミン濃度、アルブミン分画あるいは A/G 比の減少が認められた。また、4 週間投与試験の致死量の 10 mg/kg/日以上群で、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、トリグリセリドあるいはグルコースの増加並びに総コレステロール、リン脂質あるいはグロブリン濃度の減少が認められた。

腎臓： 2.5 mg/kg/日以上群で無機リン及びカルシウムの減少（4 週間投与試験）が、5 mg/kg/日群で尿潜血反応陽性率、尿沈渣中赤血球陽性率及び尿中蛋白質濃度の増加が認められた（4 及び 13 週間投与試験）。4 週間投与試験の致死量であった 10 mg/kg/日以上群では、グルコースの減少、尿素窒素及びクレアチニンの増加、血清中電解質の変化、腎臓の単核細胞の浸潤あるいは尿細管の拡張・再生が認められた。13 週間投与試験の 5 mg/kg/日群では無機リン、カルシウム及びカリウムの減少に加えて、ナトリウムの尿中排泄量増加、尿中グルコース陽性率増加及び血清中グルコース減少、尿素窒素の増加、腎臓重量の増加、腎臓の皮髄境界部尿細管の空胞化、髓質及び腎盂の炎症細胞浸潤、遠位尿細管拡張、尿細管再生、髓質の限局性うっ血が認められた。

膀胱： 13 週間投与試験の 5 mg/kg/日群で膀胱の移行上皮の空胞化が認められた。

眼： 両試験の 5 mg/kg/日群で眼底検査にてタペタム領域の視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常（暗色）が認められ、13 週間投与試験では病理組織学的検査において網膜の桿状体錐状体層／外顆粒層の空胞化も認められた。光干渉断層計検

査では、両試験の 5 mg/kg/日の群で外境界膜と網膜色素上皮の間における局所的に高反射性を示す変化が認められ、13 週間投与試験では外顆粒層の局所的に高反射性を示す変化及び外顆粒層の局所的な菲薄化も認められた。

上皮系組織：

4 週間投与試験の 100 mg/kg/日の群（4 日間投与）の瀕死屠殺例では、一般状態観察において口腔粘膜の潰瘍が認められた。13 週間投与試験の 2.5 mg/kg/日の群では、一般状態観察において足蹠のびらんが、5 mg/kg/日の群の死亡・瀕死屠殺例の一般状態観察では足蹠あるいは口腔粘膜のびらん及び歯肉潰瘍が認められた。同群の生存例の一般状態観察では、足蹠、口腔粘膜、顔面あるいは後肢皮膚のびらん、顔面皮膚の痂皮並びに頬部及び頸部の腫脹が認められた。病理組織学的検査では、4 週間投与試験の 100 mg/kg/日の群の瀕死屠殺例の口腔粘膜の潰瘍、13 週間投与試験の 5 mg/kg/日の群の瀕死屠殺例、死亡例あるいは生存例において口腔粘膜の棘細胞症あるいは潰瘍／炎症、皮膚の棘細胞症、痂皮あるいは潰瘍／炎症、足蹠の棘細胞症、痂皮あるいは潰瘍／炎症あるいは涙腺の萎縮が認められた。

ほか： 4 週間投与試験の 2.5 mg/kg/日以上群で体重減少、10 mg/kg/日以上群では、摂餌量の減少、自発運動の減少、横臥位、腹臥位、刺激に対する反応の減少、接触反応の消失、喘ぎ呼吸あるいは口腔粘膜の蒼白が認められた。13 週間投与試験の 5 mg/kg/日の群では体重及び摂餌量の減少が認められ、死亡・瀕死屠殺例では体温上昇、頻呼吸、自発運動の減少、横臥位、口腔粘膜の蒼白、流涎、刺激に対する反応の減少あるいは接触反応の消失が認められた。

これらの変化のほとんどは 4 週間の休薬により回復性が認められた。イヌにおける 4 及び 13 週間投与試験における無毒性量は 1 mg/kg/日と結論した。

遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験（15～5000 µg/プレート）において、代謝活性化系（S9）の存在下及び非存在下のいずれの条件においても遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。また、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（0.0988～3.89 µg/mL）においても S9 の存在下及び非存在下のいずれの条件においても染色体異常誘発性は認められなかった。しかしながら、マウスを用いた小核試験（投与量：0, 20, 65 及び 200 mg/kg/日）において、65 mg/kg/日以上群で小核を有する多染性赤血球（micronucleated polychromatic erythrocyte：MNPCE）の数が増加した。以上のことから、本薬は生体内で染色体異常誘発性を示すと考えられた。

がん原性

本薬は進行がん患者の治療を目的としているため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH-S9）」に従い、がん原性試験は実施しなかった。

生殖発生毒性

本薬は進行がん患者の治療を目的としているため、ICH-S9 に従い、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び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は実施せず、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験を実施した。また、この試験において胚・胎児毒性が認められたため、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

ラットにおける胚・胎児発生に対する影響に関する試験（投与量：0, 0.3, 3, 10 及び 30 mg/kg/日）において、30 mg/kg/日の群の母体では体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児においては、30 mg/kg/日の群で着床後死亡率の増加、胎児体重減少、胎盤重量減少及び骨化数（胸骨分節、仙尾椎）の減少が認められた。外表異常所見として、全身性浮腫、局所性浮腫、外脳、口唇裂、口蓋裂、短尾及び膺ヘルニアが認められた。内臓異常所見として、小眼球、心房腔拡張、心室腔拡張、心室中隔膜性部欠損、右心室低形成、腎臓欠損、腎臓癒合、異常回転腎、腎臓位置異常、腎臓形態異常、腎臓小型化、副腎位置異常及び卵巣位置異常が認められた。骨格異常所見として、胸骨裂、肋骨欠損、肋骨癒合、頸椎弓癒合、頸椎配列異常及び胸椎欠損が認められた。また、同投与量では内臓及び骨格変異所見が高頻度で認められた。母体及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と結論した。

その他の毒性

ギルテリチニブフマル酸塩に含まれる類縁物質である「類縁物質A」*のラットにおける4週間経口投与試験（投与量：0, ■■■, ■■■ 及び ■■■ mg/kg/日）では、死亡及び瀕死例はなかった。また、いずれの群、いずれの観察、測定及び検査においても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。無毒性量は ■■■ mg/kg/日であった。「類縁物質A」*のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験（5～5000 µg/プレート）において、S9 の存在下及び非存在下のいずれの条件においても遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。また、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験（2～4 µg/mL）においても S9 の存在下及び非存在下のいずれの条件においても染色体異常誘発性は認められなかった。

Balb/c マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3 細胞）を用いた光毒性試験では UV-A 照射あり及びなしの条件下での 50%阻害濃度（concentration with 50% inhibition : IC₅₀）値から算出された光毒性係数は 1.018 であり、判定基準値（2）未満であった。ギルテリチニブはこの試験の条件下で Balb/c 3T3 細胞に光毒性誘発性を示さないと結論した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ラットを用いて単回経口投与毒性試験を実施した。

2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験

.....添付資料 4.2.3.1-1

一夜絶食した1群雌雄各5例のCrI:CD (スプラグ・ドーリー [Sprague Dawley : SD]) 系ラット (7週齢) に、溶媒 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) に懸濁した本薬を100及び300 mg/kgの投与量で単回経口投与した。動物の生死及び一般状態の観察、便潜血検査、体重及び摂餌量の測定を行い、死亡動物は死後速やかに剖検した。生存動物は14日間の観察期間の後に剖検し、肉眼的に異常が認められた臓器について病理組織学的検査を実施した。

100 mg/kgの群では、死亡例はなく、被験物質投与に関連する一般症状も投与日には認められなかった。投与の翌日 (投与後1日)、無便、便量の減少及び黒色便が認められた。便量減少は投与後2日まで、黒色便は雄で投与後3日まで認められた。便潜血検査では、投与後1あるいは2日には陽性であったが、7日には陰性であった。投与後2日まで体重減少あるいは体重増加抑制が認められ、雄では投与後4日まで、雌では投与後2日まで摂餌量の減少が認められた。剖検では異常所見は認められなかった。

300 mg/kgの群では、投与後1日に雄の全例及び雌1例が死亡し、投与後2日には雌2例が死亡し、雌1例が瀕死屠殺された。雄では投与日に自発運動の減少、蒼白及び前房出血が認められた。死亡あるいは瀕死屠殺した雌では、投与日に自発運動の減少及び被毛疎 (腹部) が認められ、投与後1日に自発運動の減少、蒼白、便量減少、黒色便 (便潜血反応陽性)、被毛疎及び体重減少が、投与後2日には自発運動の減少、蒼白、低体温、黒色便及び便による下腹部の汚れが認められた。剖検所見として、十二指腸、空腸及び回腸内の暗色内容物貯留が雌雄で、左前眼部の赤色巣が雄1例で、胃及び盲腸の暗色内容物貯留、前胃粘膜及び漿膜内の赤色巣、胸腺の赤色巣並びに被毛疎が雌で認められた。病理組織学的検査では十二指腸粘膜で出血及び十二指腸粘膜上皮の空胞化が雌雄で認められ、雄1例で前眼房の出血 (左眼のみ)、雌で前胃の出血及びびらん、十二指腸の炎症細胞浸潤、盲腸リンパ濾胞内のリンパ球壊死並びに胸腺のリンパ球壊死及び出血が認められた。300 mg/kgの群の生存した雌では、投与日に被験物質投与に関連した変化は認められず、投与後1日に便量減少が認められ、投与後2日に自発運動の減少、蒼白、黒色便及び無便 (朝のみ) が認められた。投与後3日以後には、便量の減少は投与後4日まで、黒色便は投与後5日まで、蒼白は投与後7日まで認められた。便潜血検査は投与後2及び7日に陽性であったものの、投与後13日には陰性であった。投与後4日まで体重減少が認められ、投与後7日まで摂餌量の減少が認められた。剖検では異常所見は認められなかった。

以上の結果より、概略の致死量は雌雄とも300 mg/kgと考えられた。

2.6.6.2.2 イヌの急性毒性情報

.....添付資料 4.2.3.2-5

独立したイヌにおけるGLP適合の単回経口投与毒性試験は実施していないが、イヌを用いた4週間投与試験で代替し、急性毒性を評価した。1000 mg/kg/日の群では投与2日に一部の例が死亡あるいは瀕死状態に至ったため、2日間投与の後に、以降の投与を中止した。2日間の投与の後に4週間の休薬期間を生存した1例を除き、残りの全6例が、投与2日 (投与開始日の翌日) の投与後から投与中止後4日までに死亡あるいは瀕死屠殺となった。投与1日の投与後約1時間から

嘔吐、投与後約6時間から下痢、投与2日の投与前から赤色便（便潜血反応陽性）、投与後約1時間から自発運動の減少、接触反応の消失、横臥位、喘ぎ呼吸、口腔粘膜の蒼白、投与後約4時間から刺激に対する反応の減少、投与中止翌日から腹臥位が認められた。投与2日の投与後に2例が死亡あるいは瀕死屠殺、投与中止翌日に1例が死亡、投与中止後3日に1例が死亡、1例が瀕死屠殺、投与中止後4日に1例が瀕死屠殺となった。死亡あるいは瀕死屠殺例の剖検及び病理組織学的検査では、出血性的変化を中心とした胃及び腸管の複数の所見が認められた。また、一般状態の悪化による二次的な変化と考えられる病理組織学的所見も認められた。残り1例の臨床症状は休薬期間中に消失し、休薬後4週間の剖検及び病理組織学的検査では薬剤性変化は認められなかった。100 mg/kg/日の群では投与開始日の投与後約1時間から嘔吐が、投与2日から軟便あるいは下痢が認められた。

以上の結果より、概略の致死量は1000 mg/kgと考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

投与量設定試験として、ラットではAS2582215-FM（1ギルテリチニブ：1フマル酸）を、イヌではAS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）を用い、それぞれ3日間反復経口投与（概要表 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験，4.2.3.2-1(参)）及び単回経口投与（概要表 2.6.7.5 単回投与毒性試験，4.2.3.1-3(参)）を実施した後、1週間経口投与による投与量設定試験（概要表 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験，4.2.3.2-2(参)及び4.2.3.2-4(参)）を実施した。その後、開発する塩形態が1/2フマル酸塩（2ギルテリチニブ：1フマル酸，本資料では本薬あるいはギルテリチニブフマル酸塩と呼称）に変更されたため、同化合物を用いてラット及びイヌの単回投与トキシコキネティクス試験（概要表 2.6.7.5 単回投与毒性試験，4.2.3.1-2(参)及び4.2.3.1-4(参)）を実施した後、イヌにおける4週間経口投与試験（休薬期間4週間）及びラット及びイヌにおける13週間経口投与試験（休薬期間4週間）を実施した。

2.6.6.3.1 ラット 13週間経口投与毒性試験

.....添付資料 4.2.3.2-3

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し、2.5，5，10及び20 mg/kg/日の投与量で1群雌雄各10例のCrI:CD（SD）系ラット（7週齢）に1日1回13週間反復経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。対照群並びに10及び20 mg/kg/日の群には雌雄各5例の休薬動物を設置し、投与期間終了後4週間の休薬による毒性の回復性を検討した。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、血液学的検査（対照群及び20 mg/kg/日の群のリンパ球空胞化比率を含む）、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査及び電子顕微鏡検査を実施した。サテライト群として1群雌雄各9例（対照群では雌雄各3例）の動物を用いて投与1，14，28，56及び91日におけるギルテリチニブの血漿中薬物濃度を測定した。

2.5 mg/kg/日以上群では雄に低体重及び体重増加抑制、雌に白血球数の減少を伴うリンパ球数の減少、 γ -グロブリン分画の減少及び脾臓重量の減少が認められた。

5 mg/kg/日以上群では雌雄に脾洞の拡張及びパイエル板内のリンパ球壊死が認められた。雄では摂餌量の減少、 γ -グロブリン分画の減少及び脾臓重量の減少が認められた。雌では赤血球数の増加、MCV及びMCHの減少、 β -グロブリン分画の増加、A/G比の減少、下垂体重量の減少並びに腸間膜リンパ節の微小肉芽腫が認められた。

10 mg/kg/日以上群では雌雄に胸腺重量の減少が認められた。雄では尿中電解質（ナトリウム、カリウム及びクロライド）総排泄量の減少、MCV及びMCHの減少、白血球数の減少を伴うリンパ球数の減少（白血球数の変化は10 mg/kg/日群のみで認められた）、AST及びALTの増加、肺相対重量の増加、胸腺の萎縮、腸間膜リンパ節の微小肉芽腫、肺の泡沫細胞集簇（リン脂質症）並びに回腸及び盲腸粘膜上皮の微小空胞化が認められた。雌では低体重及び体重増加抑制、摂餌量の減少並びにアルブミン分画の減少が認められた。

20 mg/kg/日群では投与47日に毒性試験群の雌1例、投与60日にサテライト群の雄1例が死亡した。雌では投与47日の投与の後に自発運動の減少、低体温、蒼白、緩徐呼吸、流涙及び赤色尿が認められ、雄では投与59日に自発運動の減少及び便量の減少が認められた。これらの例の腎臓には剖検で白色巣が認められ、病理組織学的検査では腎病変（尿細管壊死、好中球浸潤あるいは化膿性炎症など）を随伴する細菌コロニーが認められた。雌では左心耳の赤色化が認められ、病理組織学的検査では左心房心筋及び心内膜の炎症並びに左心室内細菌性血栓が確認された。また、盲腸では細菌コロニーも認められた。両例では、免疫系に対する抑制作用（胸腺の萎縮、脾臓白脾髄の萎縮並びに／又は下顎リンパ節及びパイエル板のリンパ球壊死）が認められた。そのほか、雌雄で肺及び副腎、雌では肝臓及び十二指腸にも変化が認められた。

20 mg/kg/日群の生存例では、雌雄ともに尿pHの減少、尿潜血反応陽性、リンパ球比率の減少、アルブミン濃度の減少、腎臓相対重量の増加、胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少、胸腺のリンパ球壊死、脾臓白脾髄の萎縮並びに腎病変（尿細管の好塩基性変化、硝子円柱、尿細管の硝子滴及び乳頭部の浮腫性変化）が認められた。雄では眼科学的検査（細隙灯顕微鏡）で非常に軽度の水晶体前囊の混濁が認められ、尿中グルコースの陽性率の増加、尿中ケトン体の陽性率の減少、尿量の増加、赤血球数の増加、好中球の数及び比率の増加、好酸球数の減少、 β -グロブリン分画の増加、アルブミン分画及びA/G比の減少、クロライドの減少、肺の白色巣（病理組織学的検査での泡沫細胞集簇の所見に相当）、腸間膜リンパ節でリンパ濾胞の萎縮、脾臓及び下顎リンパ節で微小肉芽腫、腎臓で髓質尿細管の空胞化（リン脂質症）、メサングウム基質の増加、膵ランゲルハンス島の血管拡張並びに眼の病理組織学的変化（脈絡膜、毛様体、虹彩及び／又は結膜への炎症細胞浸潤）が認められた。雌では自発運動の減少及び便量の減少、尿中電解質（ナトリウム、カリウム及びクロライド）総排泄量の減少、好塩基球の数及び比率の減少、大型非染色細胞数の減少、AST及びALTの増加、 α_1 -グロブリン分画及び α_2 -グロブリン分画の増加、トリグリセリドの減少、肺相対重量の増加、胸腺の萎縮、肺の泡沫細胞集簇並びに回腸及び盲腸粘膜上皮の微小空胞化が認められた。リンパ球空胞化比率に薬剤性変化は認められなかった。電子顕微鏡

検査では雌雄ともに肺内の肺泡マクロファージ内に層板小体（病理組織学的検査での泡沫細胞集簇に相当）、回腸粘膜上皮には空胞構造内の細胞小器官の断片（病理組織学的検査での微小空胞化に相当）が認められ、雄ではさらにヘンレ係蹄の太い上行脚では空胞構造の増加が、集合管内では層板小体（病理組織学的検査での髓質尿管の空胞化に相当）が認められた。

投与期間中に認められた全ての変化は4週間の休薬により回復したか、あるいは回復傾向を示した。

血漿中の最高濃度（maximum concentration : C_{max} ）及び投与後時間0から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time zero to 24 h after dosing : AUC_{24} ）は20 mg/kg/日まで用量比を上回る割合で増加した。2.5, 5及び10 mg/kg/日の投与14, 28, 56及び91日の C_{max} 及び AUC_{24} は、投与1日のそれらの約2~4倍であった。20 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC_{24} は投与期間中ほぼ一定を保った。トキシコキネティクスパラメータに明らかな性差は認められなかった。

2.5 mg/kg/日投与時の雄の低体重、雌の免疫系に対する影響（リンパ球数及び γ -グロブリン分画の減少、脾臓重量の減少）に基づき、無毒性量は2.5 mg/kg/日未満と結論した。2.5 mg/kg/日における投与91日のギルテリチニブの曝露量（ AUC_{24} ）は、雄が440.32 ng·h/mL、雌が422.54 ng·h/mLであり、いずれも臨床推奨用量（120 mg/日）における AUC_{24} （13463.35 ng·h/mL, CL-0102）の約0.03倍であった。死亡発現用量である20 mg/kg/日のギルテリチニブの曝露量（ AUC_{24} ）は、雄が5701.56 ng·h/mL、雌が4135.67 ng·h/mLであり、臨床推奨用量における曝露量の各々約0.4及び約0.3倍であった。

2.6.6.3.2 イヌ4週間経口投与毒性試験

.....添付資料4.2.3.2-5

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し、1及び10 mg/kg/日の投与量で1群雄4例、100及び1000 mg/kg/日の投与量で1群雄7例のビーグル犬に1日1回反復経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。100 mg/kg/日以上群では、一部の例が死亡あるいは瀕死状態に至ったため、4日間（100 mg/kg/日）あるいは2日間（1000 mg/kg/日）投与の後に投与を中止した。その後、1000 mg/kg/日の群の2日間投与後に4週間の休薬期間を生存した1例を除く計13例が投与中止後6日までに死亡あるいは瀕死屠殺となった。10 mg/kg/日の群では1例が投与12日に瀕死屠殺され、残る3例は摂餌量の減少を示し、全例とも便潜血反応陽性を示したため、12日間投与の後に残る3例を剖検した。1 mg/kg/日の群では計画された4週間の投与を全うした。10~1000 mg/kg/日の群での投与を中止した後、別途、追加のイヌに被験物質を0 mg/kg/日（対照群、溶媒のみ、雌雄各4例）、1 mg/kg/日（雌4例）、2.5及び5 mg/kg/日（それぞれ雌雄各4例）で同様の方法で投与した。また、2.5及び5 mg/kg/日の群にはそれぞれ雄2例及び雌3例の休薬動物を設置し、投与期間終了後4週間の休薬による毒性の回復性を検討した。

一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、便潜血検査、眼科学的検査（0~5 mg/kg/日の群では眼科学的検査、0 mg/kg/日の群の雌及び5 mg/kg/日の群で眼底検査所見を認めた雌雄では光干渉断

層計検査, 5 mg/kg/日の群で眼底検査所見を認めた動物では視覚機能検査としての視覚反応検査 [ペンライト検査, 綿球落下試験] 及び歩行検査), 心電図検査 (0~5 mg/kg/日), 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査 (0~5 mg/kg/日), 剖検, 臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。なお, 綿球落下試験及び歩行検査は GLP 非適用として実施した。また, 0~5 mg/kg/日までは投与 1, 7, 14 及び 28 日, 10 mg/kg/日では投与 1, 7 及び 12 日 (投与後 24 時間のみ), 100 mg/kg/日では投与 1 及び 4 日 (投与後 24 時間のみ), 1000 mg/kg/日では投与 1 及び 2 日 (投与後 24 時間のみ) におけるギルテリチニブの血漿中薬物濃度を測定した。

1 mg/kg/日の群ではいずれの検査項目にも毒性は認められなかった。

2.5 mg/kg/日の群では, 雄 1 例で体重減少がみられ, 雌雄で便潜血反応陽性例が認められた。雌雄で ALP の増加及び総ビリルビンの減少が, 雄では AST の増加, アルブミン濃度及び A/G 比の減少, グロブリン濃度の増加, アルブミン分画の減少, α_2 -グロブリン分画及び γ -グロブリン分画の増加並びに無機リン及びカルシウムの減少が, 雌 1 例では血小板数の増加が認められた。また, 雄 1 例で胸腺の萎縮, 雌 3 例で腸間膜リンパ節のリンパ球壊死が認められた。

5 mg/kg/日の群では, 下痢が雄 3 例で, 便潜血反応陽性を示す赤色便が雄 1 例で, 嘔吐が雄 1 例でそれぞれ 1 回認められた。雄 2 例では, 体重減少が認められた。雌雄で, 便潜血反応は陽性を示した。眼底検査においては, 雌雄で, タペタム領域内の視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常 (暗色) が両眼に認められ, 光干渉断層計検査では対応領域で外境界膜と網膜色素上皮との間に局所的に高反射性を示す部位が確認された。しかし, 視覚機能検査あるいは眼球の病理組織学的検査で異常は認められなかった。尿検査では, 雄では尿潜血反応陽性率及び/又は尿沈渣中赤血球陽性率の増加が, 雌 1 例では尿蛋白濃度の増加が認められた。血液学的及び血液生化学的検査では, 雌で血小板数の増加, 雌雄で好中球数の増加及び/又は好中球比率の増加, AST 及び ALP の増加, 無機リン及び総ビリルビンの減少, アルブミン濃度及び A/G 比の減少, グロブリン濃度の増加, アルブミン分画の減少, α_2 -グロブリン分画, β -グロブリン分画及び γ -グロブリン分画の増加, 雄でリン脂質及び総コレステロールの増加並びにカルシウムの減少が認められた。臓器重量測定及び病理組織学的検査では, 雄で胸腺重量の減少及び/又は胸腺の萎縮, 雌雄で下顎及び/又は腸間膜リンパ節でリンパ球壊死, パイエル板で泡沫細胞の増加, 回腸, 結腸及び/又は直腸における杯細胞の肥大/増加, 雌では十二指腸粘膜上皮の肥大が認められた。

4 週間投与例において観察された変化は, 4 週間の休薬期間の終了までに消失するか, あるいは回復傾向を示した。ただし, リン脂質及び総コレステロールの変化並びに尿沈渣の変化を呈した動物は投与期間の終了時に剖検を実施したため, これらの所見の回復性は評価できなかった。

C_{max} 及び AUC_{24} は 5 mg/kg/日までほぼ用量比例的に増加した。投与 7~28 日の C_{max} 及び AUC_{24} は投与 1 日の 2~4 倍であった。トキシコキネティクスパラメータに明らかな性差は認められなかった。

10 mg/kg/日以上群では, 投与 2~12 日の投与期間中あるいは投与中止後に雄 18 例中 14 例が死亡するか瀕死屠殺された。潜血反応陽性を示す赤色便並びに出血性の変化を中心とした胃及び

腸管に複数の所見が認められ、死亡及び瀕死の原因は消化管出血に起因する一般状態の悪化と判断された。一般状態の悪化あるいは直接的な毒性に関連すると判断される所見が、一般症状、臨床病理検査及び病理組織学的検査において複数認められた。10 mg/kg/日以上で軟便あるいは下痢、肛門周囲の汚れ (10 mg/kg/日のみ)、赤色便、便潜血反応陽性、嘔吐、自発運動の減少、横臥位、刺激に対する反応の減少、接触反応の消失、体重及び摂餌量の減少、血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素濃度 (mean corpuscular hemoglobin concentration : MCHC) (10 mg/kg/日のみ)、好中球の数及び比率、大型非染色細胞の数及び比率の増加、MCV (10 mg/kg/日のみ)、血小板数、リンパ球の数及び比率、好酸球の数及び比率の減少、APTT の延長、血液生化学的検査では AST, ALP, トリグリセリド、総コレステロール、リン脂質、 α_1 -グロブリン分画及び α_2 -グロブリン分画、グルコース並びに尿素窒素の増加、アルブミン濃度、アルブミン分画及び総ビリルビン (10 及び 1000 mg/kg/日のみ) の減少、無機リン、カルシウム、ナトリウム及びクロライドの減少、病理組織学的検査では胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少 (100 mg/kg/日まで)、膵臓のチモーゲン顆粒減少 (10 mg/kg/日のみ)、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及びパイエル板のリンパ球壊死、胃、十二指腸 (100 mg/kg/日まで) 及び回腸の出血、十二指腸の潰瘍 (10 mg/kg/日のみ)、空腸 (10 mg/kg/日のみ) 及び副腎 (100 mg/kg/日まで) のうっ血、腎臓の単核細胞浸潤 (10 mg/kg/日のみ)、尿細管の拡張及び再生 (10 mg/kg/日のみ)、肺の泡沫細胞集簇、好中球浸潤並びにうっ血、出血及び水腫、角膜の潰瘍 (10 mg/kg/日のみ)、毛様体の好中球浸潤 (10 mg/kg/日のみ)、虹彩の出血 (10 mg/kg/日のみ)、精巣の生殖細胞の変性及び壊死 (10 mg/kg/日のみ) 並びに多核巨細胞形成、精巣上体の頭部上皮単細胞壊死が認められた。

100 mg/kg/日以上で腹臥位、口腔粘膜の潰瘍 (100 mg/kg/日のみ)、血液学的検査では網赤血球比の減少 (100 mg/kg/日のみ)、好塩基球の数及び比率の増加、単球の数及び比率の増加

(100 mg/kg/日のみ)、血液生化学的検査では総蛋白、 α_1 -グロブリン分画、A/G 比 (100 mg/kg/日のみ) 及びカリウムの減少、ナトリウム (100 mg/kg/日のみ)、クロライド (100 mg/kg/日のみ)、無機リン及びクレアチニンの増加、副腎重量の増加 (100 mg/kg/日のみ)、病理組織学的検査では胸腺 (100 mg/kg/日のみ)、下顎リンパ節 (100 mg/kg/日のみ) 及び腸間膜リンパ節のうっ血、下顎リンパ節の好中球浸潤 (100 mg/kg/日のみ)、口腔粘膜の潰瘍 (100 mg/kg/日のみ)、空腸、盲腸、結腸及び直腸の出血、胆嚢粘膜の出血 (100 mg/kg/日のみ) 並びに眼球の角膜 (100 mg/kg/日のみ) の好中球浸潤、潰瘍及び出血が認められた。

1000 mg/kg/日の群で喘ぎ呼吸、口腔粘膜の蒼白、血液学的検査では白血球数及び血小板数の増加、血液生化学的検査では ALT, γ -グルタミルトランスフェラーゼ及び γ -グロブリン分画の増加、グルコース、総コレステロール、リン脂質、グロブリン濃度及び尿素窒素の減少、病理組織学的検査では食道のびらん及びパイエル板の泡沫細胞の増加が認められた。また、10 mg/kg/日以上のいずれかの投与量で、肺、食道、胃、腸管、腸間膜リンパ節、眼球及び口腔粘膜に前述の病理組織学的所見に対応する肉眼所見が認められた。1000 mg/kg/日の群の2日間の投与の後に4週間の休薬期間を生存した1例に認められた変化は、28日間の休薬期間の終了までに全てが回復したか、

回復傾向を示した。投与初日の C_{max} 及び AUC_{24} は 10 mg/kg/日までほぼ用量比例的に増加したが、100 mg/kg/日以上増加は用量比より低かった。

2.5 mg/kg/日以上群で雄に体重減少、AST の増加あるいは胸腺の萎縮が、雌に腸間膜リンパ節のリンパ球壊死が、雌雄ともに便潜血反応陽性及び ALP の増加がそれぞれ認められた。これらの所見に基づき無毒性量は 1 mg/kg/日と結論した。1 mg/kg/日における投与 28 日のギルテリチニブの曝露量 (AUC_{24}) は、雄が 592.75 ng·h/mL、雌が 534.05 ng·h/mL であり、いずれも臨床推奨用量 (120 mg/日) における AUC_{24} (13463.35 ng·h/mL, CL-0102) の約 0.04 倍であった。死亡発現用量である 10 mg/kg/日の雄の投与 1 及び 7 日のギルテリチニブの曝露量 (AUC_{24}) は、各々 3100.32 ng·h/mL 及び 8674.94 ng·h/mL であり、臨床推奨用量における曝露量の各々約 0.2 及び約 0.6 倍であった。

2.6.6.3.3 イヌ 13 週間経口投与毒性試験

.....添付資料 4.2.3.2-6

本薬を溶媒 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) に懸濁し、1, 2.5 及び 5 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 4 例のビーグル犬に 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。2.5 及び 5 mg/kg/日の群には雌雄各 3 例の休薬動物を設置し、投与期間終了後 4 週間休薬による回復性を検討した。しかしながら、5 mg/kg/日の群の雄で死亡あるいは瀕死屠殺例が計 2 例発生したため、5 mg/kg/日の群の雄の休薬動物は 2 例となった。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、便潜血検査、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、骨髄検査 (骨髄中の有核細胞数)、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査及び電子顕微鏡検査を実施した。また、投与 1, 7, 14, 56 及び 91 日におけるギルテリチニブの血漿中薬物濃度を測定した。

1 mg/kg/日の群にはいずれの検査項目にも毒性は認められなかった。

2.5 mg/kg/日の群では、雌 1 例で足蹠のびらんが認められた。投与 4 週に雌 1 例が便潜血反応陽性を示した。投与 8 及び/又は 13 週に、雌 1 例で好中球数の増加、雌雄で血小板数の増加、APTT の延長、AST 及び ALP の増加、アルブミン濃度の減少、グロブリン濃度及び総蛋白の増加、A/G 比の減少、アルブミン分画の減少並びに β -グロブリン分画及び γ -グロブリン分画の増加が認められた。剖検では、肺に赤色巣あるいは白色巣が認められた。肺の病理組織学的検査では、雄では水腫、雌 1 例では限局性的間質線維化、雌雄で炎症細胞浸潤、肺胞上皮の肥大/過形成、肺胞のフィブリン様物質沈着及び限局性的肺胞出血が認められた。雌 1 例では切歯の歯槽/歯肉に炎症が認められた。

5 mg/kg/日の群では、投与 42 日の投与前に雄 1 例の死亡が発見され、投与 77 日に雄 1 例を瀕死屠殺した。両個体ともに足蹠のびらん、口腔粘膜のびらん及び/又は歯肉潰瘍が一般状態観察で認められた。瀕死屠殺例では、鼻出血、体温上昇、頻呼吸、自発運動の減少、横臥位、口腔粘膜の蒼白、流涎、刺激に対する反応の減少及び接触反応の消失が認められた。死亡例では、週平均摂餌量の減少が投与 1 週から、体重減少が投与 4 週から認められ、瀕死屠殺例では、瀕死屠殺前

日にのみ1日摂餌量の減少が認められた。両個体とも投与4あるいは6週以降に、眼底検査でタペタム領域の視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常、光干渉断層計検査で外境界膜と網膜色素上皮の間及び／又は外顆粒層に局所的に高反射性を示す部位が認められた。瀕死屠殺例では投与4及び8週のほか、投与77日にも便潜血反応陽性が認められた。瀕死屠殺例では、次の臨床病理学的所見が認められた：尿蛋白の増加、網赤血球比、白血球数、単球数、好塩基球数、大型非染色細胞数並びに好中球の数及び比率の増加、血小板数並びにリンパ球及び好酸球の数及び比率の減少、AST、ALP、トリグリセリド、尿素窒素、 α_1 -グロブリン分画、 α_2 -グロブリン分画、 β -グロブリン分画及び γ -グロブリン分画の増加、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン濃度、A/G比、グルコース、カルシウム、カリウム及びアルブミン分画の減少。剖検では、両個体で気管／気管支内の赤色泡沫液貯留、肺の水腫及び／又は肺の硬化及び赤色巣、口腔粘膜の陥凹巣、瀕死屠殺例で胸水、死亡例で胆嚢粘膜及び漿膜の赤色巣、足蹠の硬結及び歯肉潰瘍が認められた。瀕死屠殺例で骨髄中の有核細胞数に減少が認められた。両個体で肺の絶対重量が増加、瀕死屠殺例で腎臓の絶対重量が増加、死亡例で脾臓の絶対重量が減少した。病理組織学的検査では以下の所見が認められた：両個体において肺で炎症細胞浸潤、肺胞のフィブリン様物質沈着、水腫及び／又は限局性の肺胞出血、気管支内の細胞残屑、胸腺の萎縮、脾臓白脾髄、腸間膜リンパ節及び／又はパイエル板のリンパ球減少、胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少、口腔粘膜の棘細胞症あるいは潰瘍／炎症、瀕死屠殺例における脾臓のうっ血、肝臓の肝細胞萎縮及びクッパー細胞における褐色色素沈着（ヘモジデリン沈着 [ベルリン青染色陽性]）、腎臓で遠位尿細管の拡張、膵臓のチモーゲン顆粒減少並びに涙腺萎縮、死亡例における下顎リンパ節のリンパ球壊死、胆嚢漿膜の限局性出血、足蹠（前肢及び後肢）の棘細胞症、痂皮及び潰瘍／炎症。

5 mg/kg/日の群の生存例では、死亡例及び瀕死屠殺例で認められた一般症状（足蹠及び口腔粘膜のびらん）以外に、顔面及び後肢皮膚のびらん、顔面皮膚の痂皮並びに頬部及び頸部の腫脹が認められた。投与2、4あるいは8週以降には、体重減少が雄1例及び雌2例で、投与2～13週には一過性の週間摂餌量の減少が雄1例及び雌3例で認められた。雄4例及び全ての雌で便潜血反応は陽性を示した。眼底検査では、投与4週以降に雌雄でタペタム領域の視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常が、光干渉断層計検査では、投与4週以降に雌雄で外境界膜と網膜色素上皮の間に局所的に高反射性を示す部位が、投与10週以降に雄1例で外顆粒層に局所的に高反射性を示す部位が、投与13週には同個体で外顆粒層の局所的な菲薄化が認められた。光干渉断層計検査所見は、雌2例では投与期間中に消失し、別の雌1例では投与期間中に両眼の所見が消失した後に片眼で再度発現した。臨床病理学的検査では、以下の変化が認められた：尿検査では雄で尿潜血反応陽性率及び／又は尿沈渣中赤血球陽性率、尿中グルコース及び尿中ケトン体の陽性率の増加、雌でナトリウムの尿中排泄量増加、血液学的検査では雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及び／又はヘマトクリット値の減少、雌雄で血小板数の増加及びAPTTの延長、血液生化学的検査ではグロブリン濃度及び総蛋白の増加、無機リンの減少。さらに以下の変化が認められ、これらは瀕死屠殺例でも認められた変化であった：尿蛋白の増加、網赤血球比、白血球数、単球数、大型非染色細胞数並びに好中球の数及び比率の増加、リンパ球数の減少、AST、ALP、 β -グロ

ブリン分画及び γ -グロブリン分画の増加，総ビリルビン，総蛋白，アルブミン濃度，A/G比，グルコース，カルシウム及びアルブミン分画の減少。剖検では，肺に白色巣及び赤色巣が雄各1例，腎臓髓質に赤色巣が雄2例，足蹠の潰瘍が雌雄の全例，頬の潰瘍及び口腔粘膜の陥凹巣が雄1例，顔面皮膚の痂皮が雌1例に認められた。腎臓の相対重量が雄1例で増加し，肝臓の相対重量が雌雄各2例で増加した。病理組織学的検査では，以下の変化が認められた：雄における肺の肺胞上皮の肥大／過形成，肝臓の肝細胞の空胞化，腎臓の髓質／腎盂の炎症細胞浸潤，再生尿細管及び髓質の限局性うっ血，膀胱の移行上皮細胞の空胞化，網膜の桿状体錐状体層／外顆粒層の空胞化，皮膚の潰瘍／炎症，雌1例における皮膚の棘細胞症及び痂皮，雌雄における肝臓の血管周囲単核細胞浸潤，胆嚢の粘膜肥大／粘液分泌亢進，腎臓の皮髓境界部尿細管の空胞化，白歯及び切歯の歯槽／歯肉の炎症。さらに以下の変化が認められ，これらは死亡例及び瀕死屠殺例でも認められた変化であった：肺の炎症細胞浸潤，水腫及び限局性の肺胞出血，胸腺の萎縮，パイエル板のリンパ球減少，口腔粘膜の潰瘍／炎症，脾臓のうっ血，肝臓の肝細胞萎縮及びクッパー細胞における褐色色素沈着（ヘモジデリン沈着 [ベルリン青染色陽性]），膵臓のチモーゲン顆粒減少，涙腺萎縮，下顎リンパ節のリンパ球壊死，足蹠（前肢及び後肢）の潰瘍／炎症。電子顕微鏡検査では，肝臓において，クッパー細胞の単層膜で境界される高密度電子体の増加，肝細胞のミトコンドリアの腫大及び単層膜で境界される空胞（低電子密度物質を含有），腎臓において集合管の単層膜で境界される空胞（低電子密度物質を含有），網膜において桿状体及び／又は錐状体層のミトコンドリア腫大及び単層膜で境界される空胞（低電子密度物質を含有）が認められた。

13週間投与例において観察された変化は，4週間の回復期間の終了までに消失するか，あるいは回復傾向を示した。ただし，尿中グルコース及び大型非染色細胞数の増加並びにリンパ球数及び血清中グルコースの減少を呈した動物は投与期間の終了時に剖検を実施したため，これらの所見の回復性は評価できなかった。

投与1日の C_{max} 及び AUC_{24} は5 mg/kg/日までほぼ用量比例的に増加した。投与7～91日の C_{max} 及び AUC_{24} は，5 mg/kg/日まで用量比を上回る割合で増加した。投与7～91日の C_{max} 及び AUC_{24} は投与1日の約2～3倍であった。トキシコキネティクスパラメータに性差は認められなかった。

2.5 mg/kg/日の群では，肺，上皮系組織，免疫系，肝臓及び消化管に標的臓器毒性が認められ，これらの所見に基づき，無毒性量は1 mg/kg/日と結論した。1 mg/kg/日における投与91日のギルテリチニブの曝露量（ AUC_{24} ）は，雄が388.83 ng·h/mL，雌が400.44 ng·h/mLであり，いずれも臨床推奨用量（120 mg/日）における AUC_{24} （13463.35 ng·h/mL，CL-0102）の約0.03倍であった。死亡発現用量である5 mg/kg/日のギルテリチニブの曝露量（ AUC_{24} ）は，雄が6470.34 ng·h/mL，雌が6001.47 ng·h/mLであり，臨床推奨用量における曝露量の各々約0.5及び約0.4倍であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

スクリーニング試験として，AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）を用い，細菌を用いる復帰突然変異試験（概要表 2.6.7.8 A 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験 [スクリーニング試験]：重要な試験以外の試験，4.2.3.3.1-1(参)，4.2.3.3.1-2(参)），CHL細胞を用いる小核試験（概要表 2.6.7.8

B 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いる小核試験 [スクリーニング試験]：重要な試験以外の試験，4.2.3.3.1-4(参)) 及びマウス小核試験 (概要表 2.6.7.9 A 遺伝毒性試験：末梢血小核試験 [スクリーニング試験]：重要な試験以外の試験，4.2.3.3.2-1(参)) を実施した後に，重要な試験として，細菌を用いる復帰突然変異試験，CHL 細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験を実施した。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

.....添付資料 4.2.3.3.1-3

5 種類の試験菌株 (ネズミチフス菌の TA100, TA1535, TA98 及び TA1537 並びに大腸菌の WP2uvrA) を用い，ラット肝由来の S9 の添加及び非添加の条件下でプレインキュベーション法により試験を実施した。本薬をジメチルスルホキシドに溶解し，1 用量あたり 2 枚 (溶媒対照群は 3 枚) のプレートを用いて独立した試験を 2 回実施した。すなわち，15, 50, 150, 500, 1500 及び 5000 µg/プレートでの用量設定試験の結果に基づき，主試験は 156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 µg/プレートで実施した。

被験物質調製液の添加時及び 48 時間インキュベーション後のプレート上に，被験物質の析出は認められなかった。TA1537 株で S9 非添加の 2500 µg/プレート以上で生育阻害が認められた。

陰性対照と比較したとき，用量設定試験あるいは主試験の S9 添加あるいは非添加に関わらず，いずれの試験菌株にも復帰変異体のコロニー数の 2 倍以上の増加あるいは用量依存的な増加は認められなかった。この試験の条件下では，本薬はネズミチフス菌及び大腸菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと結論した。

2.6.6.4.2 チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いる染色体異常試験

.....添付資料 4.2.3.3.1-5

CHL 細胞を用い，ラット肝由来の S9 の添加及び非添加条件下の 6 時間の短時間処理並びに S9 非添加条件下の 24 時間連続処理により染色体異常試験を実施した。本薬をジメチルスルホキシドに溶解し，1 用量あたり 2 枚のプレートを用いて独立した試験を 1 回実施した。染色体異常試験の試験濃度は用量設定試験 (6 時間処理：0.781~50 µg/mL，24 時間処理：0.0313~2 µg/mL) の結果に基づき選択した。細胞増殖率に基づき染色体分析を実施する最高濃度を設定し，以下 3 段階の濃度で染色体分析を行った。S9 非添加の短時間処理では 0.371, 0.667, 1.20 及び 2.16 µg/mL (最高濃度の細胞増殖率は陰性対照の 51.2%)，S9 添加の短時間処理では 0.667, 1.20, 2.16 及び 3.89 µg/mL (最高濃度の細胞増殖率は陰性対照の 52.6%)，S9 非添加の 24 時間連続処理では 0.0988, 0.222, 0.333 及び 0.5 µg/mL (最高濃度の細胞増殖率は陰性対照の 52.3%) で染色体異常を分析した。染色体の構造及び数的異常を有する細胞を計数し出現頻度を算出した。

7 µg/mL まで，処理の開始あるいは終了時に処理培地中の被験物質の析出は認められなかった。細胞集団倍加から決定した細胞増殖率は，全ての処理条件下で用量依存的な減少を示した。

いずれの処理群においても、陰性対照群と比較して染色体の構造あるいは数的異常を有する細胞の数の統計学的に有意な増加は認められなかった。この試験の条件下において、本薬はS9の有無あるいは処理時間に関係なくCHL細胞に対して染色体異常を誘発しないと結論した。

2.6.6.4.3 マウス小核試験

……………添付資料 4.2.3.3.2-2

Crj:CD1 (ICR) 系マウス (9 週齢) 雌雄各 5 例を 1 群とし、溶媒 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) に懸濁した本薬の 20, 65 及び 200 mg/kg/日を 1 日 1 回、非絶食条件下で 2 日間 (投与間隔: 約 24 時間) 経口投与した。投与量設定試験 (雄: 100, 300, 500, 1000 mg/kg/日, 雌: 100, 200, 300 mg/kg/日) では、雄の 500 mg/kg/日以上で群で瀕死あるいは死亡例が認められ、500 mg/kg/日の群で多染色性赤血球 (polychromatic erythrocyte: PCE) 比が 10%未満であり、雌では 300 mg/kg/日の群で死亡例が認められ、PCE 比が 10%未満であった。したがって、高用量を 200 mg/kg/日とし、公比約 3 で下の 2 用量を設定した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。最終投与後約 24 時間に、骨髄における MNPCE 数及び PCE の比率を検討した。ギルテリチニブの全身曝露も検討した。

200 mg/kg/日の群の雌では PCE 比が統計学的に有意に減少した。

0, 20, 65 及び 200 mg/kg/日の群の雄では、PCE 10000 個あたりの MNPCE 数がそれぞれ 0, 1, 54 及び 143 個で、雌では、それぞれ 2, 9, 65 及び 221 個であった。65 及び 200 mg/kg/日の群の雌雄では、陰性対照群と比較して、MNPCE 数の統計学的に有意な増加が認められた。

最終投与後のトキシコキネティクスデータから、ギルテリチニブの全身曝露が確認された。

この試験の条件下において、本薬には *in vivo* で染色体異常誘発性があると結論した。無作用量は 20 mg/kg/日と結論した。小核誘発作用が認められなかった最大投与量 (20 mg/kg/日) の曝露量 (AUC₂₄) は、雄が 4409.43 ng·h/mL, 雌が 4250.55 ng·h/mL であり、いずれも臨床推奨用量 (120 mg/日) における AUC₂₄ (13463.35 ng·h/mL, CL-0102) の約 0.3 倍であった。

2.6.6.5 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的としているため、ICH-S9 に従い、がん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的としているため、ICH-S9 に従い、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び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は実施せず、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験を実施した。また、この試験において胚・胎児毒性が認められたため、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当試験なし。

2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

……………添付資料 4.2.3.5.2-1(参), 4.2.3.5.2-2
投与量設定試験として、1群6例の Crl:CD(SD)系妊娠ラットの器官形成期に5, 20及び30 mg/kg/日を経口投与した(4.2.3.5.2-1(参))。その結果、20 mg/kg/日以上で母体の体重及び摂餌量の減少が認められた。また、着床後死亡率の増加、胎児体重の減少、骨化数(胸骨分節及び仙尾椎)の減少、内臓及び骨格変異発現率の増加並びに心室中隔膜性部欠損などが認められ、催奇形作用が認められたため、本試験の高用量を30 mg/kg/日とした。

本試験では、本薬を溶媒(0.5 w/v%メチルセルロース水溶液)に懸濁し、0.3, 3, 10及び30 mg/kg/日の投与量で1群19~20例の Crl:CD(SD)系妊娠ラット(投与開始時に12~15週齢)に着床~硬口蓋閉鎖の期間(妊娠7~17日)に1日1回経口投与した(4.2.3.5.2-2)。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。サテライト群として1群9例(対照群では3例)の母体を用いて妊娠7及び17日におけるギルテリチニブの血漿中薬物濃度を測定した。

30 mg/kg/日の群の母体では死亡はみられなかったが、投与開始から剖検までの間に体重の減少が認められ、投与開始から投与終了までの間に摂餌量の減少が認められた。

胎児においては、30 mg/kg/日の群で明らかな毒性変化が認められた。この用量で、着床後死亡率の増加、胎児体重、胎盤重量及び骨化数(胸骨分節、仙尾椎)の減少が認められた。外表異常所見として、全身性浮腫、局所性浮腫、外脳、口唇裂、口蓋裂、短尾及び臍ヘルニアが認められた(各異常所見の発現率は0.41%~6.74%、異常所見の総発現率は13.53%であった)。内臓異常所見として小眼球、心房腔拡張、心室腔拡張、心室中隔膜性部欠損、右心室低形成、腎臓欠損、腎臓癒合、異常回転腎、腎臓位置異常、腎臓形態異常、腎臓小型化、副腎位置異常及び卵巣の位置異常が認められた(各異常所見の発現率は0.75%~12.21%、異常所見の総発現率は32.74%であった)。骨格異常所見として胸骨裂、肋骨欠損、肋骨癒合、頸椎弓癒合、頸椎配列異常及び胸椎欠損が認められた(各異常所見の発現率は0.88%~1.05%、異常所見の総発現率は3.69%であった)。内臓及び骨格変異所見が高頻度で認められた。

妊娠7及び17日に、 C_{max} 及び AUC_{24} は0.3~3 mg/kg/日では用量比を上回る増加を示し、3~10 mg/kg/日では用量比をやや上回る増加を示し、10~30 mg/kg/日ではほぼ用量比例的に増加した。 C_{max} 及び AUC_{24} は反復投与による影響を受けなかった。

以上の結果に基づき、30 mg/kg/日で明らかな母体毒性及び胎児毒性(催奇形性、胚・胎児致死作用及び胎児発育抑制)が認められた。この試験の条件下において、無毒性量は母体及び胚・胎児発生に対し10 mg/kg/日と結論した。10 mg/kg/日におけるギルテリチニブの曝露量(AUC_{24})は、1610 ng·h/mLであり、臨床推奨用量(120 mg/日)における AUC_{24} (13463.35 ng·h/mL, CL-0102)の約0.1倍であった。

2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

該当試験なし。

2.6.6.6.4 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当試験なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当試験なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 ラット 4 週間経口投与毒性試験（不純物の毒性試験）

.....添付資料 4.2.3.7.6-1

ギルテリチニブフマル酸塩に含まれる類縁物質である「類縁物質A」*を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し、■■■, ■■■ 及び ■■■ mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の CrI:CD (SD) 系ラット（7 週齢）に 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

死亡及び瀕死例はなかった。いずれの群、いずれの観察、測定及び検査においても毒性学的に意義のある変化は認められず、無毒性量は ■■■ mg/kg/日であると結論した。

2.6.6.8.2 細菌を用いる復帰突然変異試験（不純物の毒性試験）

.....添付資料 4.2.3.7.6-2

ギルテリチニブフマル酸塩に含まれる類縁物質である「類縁物質A」*をジメチルスルホキシドに溶解し、5 種類の試験菌株（ネズミチフス菌の TA100, TA1535, TA98 及び TA1537 並びに大腸菌の WP2uvrA）を用い、ラット肝由来の S9 の添加及び非添加の条件下でプレインキュベーション法により試験を実施した。1 用量あたり 2 枚（溶媒対照群は 3 枚）のプレートを用いて独立した試験を 2 回実施した。すなわち、5, 15, 50, 150, 500, 1500 及び 5000 µg/プレートでの用量設定試験の結果に基づき、主試験は S9 非添加の条件下の TA100, TA1535 及び TA1537 では 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250 及び 2500 µg/プレートで、S9 非添加の条件下の WP2uvrA 及び TA98 では 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 µg/プレートで、S9 添加の条件下では 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313 及び 625 µg/プレートで実施した。

被験物質の析出が 1250 µg/プレート以上 (S9 非添加条件下) 及び 1500 µg/プレート以上 (S9 添加条件下) で被験物質調製液の添加時に認められ、313 µg/プレート以上 (S9 非添加条件下) 及び 500 µg/プレート以上 (S9 添加条件下) で 48 時間インキュベート後のプレート上に認められた。生育阻害が S9 非添加条件下の 1250 µg/プレート以上で TA1535 及び TA1537 に、1500 µg/プレート以上で TA100 に、2500 µg/プレート以上で WP2*uvrA* 及び TA98 に認められたが、S9 添加条件下では 5000 µg/プレートまでいずれの菌株においても認められなかった。

陰性対照と比較したとき、用量設定試験あるいは主試験の S9 添加あるいは非添加の条件下で、いずれの試験菌株にも復帰変異体のコロニー数の 2 倍以上の増加あるいは用量依存的な増加は認められなかった。この試験の条件下では、「類縁物質A」*はネズミチフス菌及び大腸菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと結論した。

2.6.6.8.3 チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いる染色体異常試験 (不純物の毒性試験)

.....添付資料 4.2.3.7.6-3

ギルテリチニブフマル酸塩に含まれる類縁物質である「類縁物質A」*をジメチルスルホキシドに溶解し、CHL 細胞を用い、ラット肝由来の S9 の添加及び非添加条件下の 6 時間の短時間処理並びに S9 非添加条件下の 24 時間連続処理により染色体異常試験を実施した。1 用量あたり 2 枚のプレートを用いて独立した試験を 1 回実施した。染色体異常試験の試験濃度は用量設定試験 (6 時間処理及び 24 時間処理 : 0.15~500 µg/mL) の結果に基づき選択した。細胞増殖率に基づき染色体分析を実施する最高濃度を設定し、以下 3 段階の濃度で染色体分析を行った。S9 非添加の短時間処理では 2.5, 3, 3.5 及び 4 µg/mL (最高濃度の細胞増殖率は陰性対照の 51.4%)、S9 添加の短時間処理では 2.5, 3, 3.5 及び 4 µg/mL (最高濃度の細胞増殖率は陰性対照の 58.6%)、S9 非添加の 24 時間連続処理では 2, 2.5, 3 及び 3.5 µg/mL (最高濃度の細胞増殖率は陰性対照の 52.6%) で染色体異常を分析した。染色体の構造及び数的異常を有する細胞を計数し出現頻度を算出した。

最高濃度まで、処理の開始あるいは終了時に処理培地中の被験物質の析出は認められなかった。細胞集団倍加から決定した細胞増殖率は、全ての処理条件下で用量依存的な減少を示した。

いずれの処理群においても、陰性対照群と比較して染色体の構造あるいは数的異常を有する細胞の数の統計学的に有意な増加は認められなかった。この試験の条件下において、「類縁物質A」*は S9 の有無あるいは処理時間に関係なく CHL 細胞に対して染色体異常を誘発しないと結論した。

2.6.6.8.4 マウス線維芽細胞を用いる光毒性試験

.....添付資料 4.2.3.7.7-1(参)

Balb/c 3T3 細胞を用い、本薬を溶媒 (ジメチルスルホキシド) に溶解し、1 用量あたり 6 枚のプレートを用いて独立した試験を 2 回実施した。UV-A 照射あり及びなしの条件下で 3.91, 7.81, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250 及び 500 µg/mL で用量設定試験を実施した結果、500 µg/mL まで処理の開始

あるいは終了時に処理混液中の被験物質の析出は認められず、 IC_{50} 値は照射あり条件下で 23.394 $\mu\text{g/mL}$ 、照射なし条件下で 25.720 $\mu\text{g/mL}$ であった。したがって、UV-A 照射あり及びなし条件下に、9.49, 13.3, 18.6, 26.0, 36.4, 51.0, 71.4 及び 100 $\mu\text{g/mL}$ で本試験を実施した。

本試験では 100 $\mu\text{g/mL}$ まで処理の開始あるいは終了時に処理混液中の被験物質の析出は認められなかった。

UV-A 照射あり及びなしの条件下の IC_{50} 値は各々 14.208 及び 14.449 $\mu\text{g/mL}$ であり、その光毒性係数は 1.018 と、判定基準値 (2) 未満であった。したがって、ギルテリチニブはこの試験の条件下で Balb/c 3T3 細胞に光毒性誘発性を示さないと結論した。

^{14}C -ギルテリチニブフマル酸塩の *in vitro* の血漿蛋白結合率は 0.1, 1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$ において、ヒト血漿で 90.2%~90.5% であった (2.6.4.5.7 血漿蛋白結合) ことから、臨床推奨用量 (120 mg/日) における C_{max} (680.23 ng/mL, CL-0102) から算出された最高非結合型濃度 (unbound maximum concentration : $C_{\text{max,u}}$) の最高値は約 66.66 ng/mL である。UV-A 照射あり条件下の IC_{50} 値の 14.208 $\mu\text{g/mL}$ は、この濃度に比較して約 213 倍であった。また、最大臨床用量 (200 mg/日) との比較では、その C_{max} である 1462 ng/mL (CL-0101) 及び血漿蛋白結合率 (同上) から、最大臨床用量投与時の $C_{\text{max,u}}$ の最高値は 143 ng/mL と推察され、UV-A 照射あり条件下の IC_{50} 値はこの濃度に比較して約 99 倍であった。

2.6.6.9 考察

2.6.6.9.1 反復投与毒性試験及び胚・胎児発生毒性試験の高用量の全身曝露量について

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験並びにラットを用いた胚・胎児発生毒性試験の各高用量の最終投与時の AUC_{24} 値と、臨床推奨用量である 120 mg/日の反復投与後の AUC_{24} 値の比率を表 2.6.6-3 に示す。 ^{14}C -ギルテリチニブフマル酸塩の *in vitro* の血漿蛋白結合率は、0.1, 1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$ において、ラット血漿 (77.7%~79.2%)、イヌ血漿 (78.0%~80.7%) 及びヒト血漿 (90.2%~90.5%) であり (2.6.4.5.7 血漿蛋白結合)、ヒトに比べてラット及びイヌの方が低かったため、非結合型分率を考慮せず、血漿中薬物濃度で比較した。その結果、ラット及びイヌの 13 週間投与試験の各高用量は致死量であったが、それらの曝露量はヒトでの曝露量を下回っていた。したがって本薬の標的臓器毒性に関しては臨床使用において十分な注意が必要と考えられた。

また、参考として、ラット及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験、並びにラット胚・胎児発生に関する試験における無毒性量又は最小毒性発現用量を投与したときの曝露量 (C_{max}) の日本人 AML 患者に本薬 120 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max} に対する比を以下に示す。

[ラット 13 週間反復投与毒性試験]

2.5 mg/kg/日群で体重及び免疫系に対する影響が見られたことから、無毒性量は 2.5 mg/kg/日未満と結論した (2.6.6.3.1 ラット 13 週間経口投与毒性試験)。当該試験における最小毒性発現用量

である 2.5 mg/kg/日投与時の投与 91 日の本薬の曝露量(C_{max})は、雄で 32.99 ng/mL、雌で 32.48 ng/mL であり、いずれも日本人 AML 患者に本薬 120 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max} (680.23 ng/mL, CL-0102) の約 0.05 倍であった。

[イヌ 13 週間反復投与毒性試験]

2.5 mg/kg/日群では、肺、上皮系組織、免疫系、肝臓及び消化管に標的臓器毒性が認められ、これらの所見に基づき、無毒性量は 1 mg/kg/日と結論した(2.6.6.3.3 イヌ 13 週間経口投与毒性試験)。1 mg/kg/日群における投与 91 日の本薬の曝露量 (C_{max}) は、雄で 24.24 ng/mL、雌で 23.95 ng/mL であり、いずれも日本人 AML 患者に本薬 120 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max} (680.23 ng/mL, CL-0102) の約 0.04 倍であった。また、最小毒性発現用量群である 2.5 mg/kg/日群における投与 91 日の本薬の曝露量 (C_{max}) は、雄で 79.45 ng/mL、雌で 81.75 ng/mL であり、いずれも日本人 AML 患者に本薬 120 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max} (680.23 ng/mL, CL-0102) の約 0.1 倍であった。

[ラット胚・胎児発生に関する試験]

30 mg/kg/日群で母体及び胎児毒性が認められたため、無毒性量は母体及び胚・胎児発生に対し 10 mg/kg/日と結論した(2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験)。10 mg/kg/日投与時の本薬の曝露量 (C_{max}) は 119 ng/mL であり、日本人 AML 患者に本薬 120 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max} (680.23 ng/mL, CL-0102) の約 0.2 倍であった。また、最小毒性発現用量である 30 mg/kg/日投与時の本薬の曝露量 (C_{max}) は 394 ng/mL であり、日本人 AML 患者に本薬 120 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max} (680.23 ng/mL, CL-0102) の約 0.6 倍であった。なお、ラット胚・胎児発生毒性試験の投与量設定試験(投与量：0, 5, 20, 30 mg/kg/日)では、最小毒性発現用量は 20 mg/kg/日であったが、曝露量は測定していない(4.2.3.5.2-1(参))。

表 2.6.6-3 反復投与毒性試験並びに胚・胎児発生毒性試験の各高用量の最終投与時の AUC_{24} 値と、臨床推奨用量である 120 mg/日の反復投与後の AUC_{24} 値の比率

試験の種類	動物種	投与期間	高用量 (mg/kg/日)	最終投与時 AUC_{24} (ng·h/mL)	臨床推奨用量の AUC_{24} に対する比率††	試験番号	添付資料番号
反復投与毒性	ラット	13 週間	20†	雄 5701.56 雌 4135.67	雄 0.42 雌 0.31	2215-TX-0002	4.2.3.2-3
	イヌ	4 週間	5‡	雄 5993.36 雌 4812.49	雄 0.45 雌 0.36	2215-TX-0003	4.2.3.2-5
	イヌ	13 週間	5§	雄 6470.34 雌 6001.47	雄 0.48 雌 0.45	2215-TX-0009	4.2.3.2-6
胚・胎児発生毒性	ラット	妊娠 7～17 日	30	5880	0.44	2215-TX-0011	4.2.3.5.2-2
国内第 I 相非盲検、用量漸増試験	ヒト	NA	120 mg/日 ¶	13463.35 (Cycle 1, Day 28)	—	2215-CL-0102	5.3.5.2-2

†: 投与 47 日に毒性試験群の雌 1 例, 投与 60 日にサテライト群の雄 1 例が死亡した。

‡: 4 週間の投与が完了できなかった 10 mg/kg/日以上を除いた。

§: 投与 42 日に雄 1 例が死亡し, 投与 77 日に別の雄 1 例を瀕死屠殺した。

¶: 第 3 相試験の臨床推奨用量

††: 臨床推奨用量の AUC_{24} に対する比率 = [各毒性試験の最終投与時の平均 AUC_{24}] ÷ [ヒト 120 mg/日の反復投与後の平均 AUC_{24}]

2.6.6.9.2 リンパ・造血系への影響について

リンパ・造血系に対する種々の抑制的な影響がラット及びイヌの反復投与試験で観察された。

ラットにおける 13 週間投与試験の 2.5 mg/kg/日以上群で白血球数, リンパ球数, γ -グロブリン分画及び脾臓重量の減少が, 5 mg/kg/日以上群で赤血球数の増加, MCV 及び MCH の減少, 脾臓, 下顎リンパ節あるいは腸間膜リンパ節における微小肉芽腫並びに下顎リンパ節, パイエル板あるいは胸腺のリンパ球壊死が, 10 mg/kg/日以上群で胸腺重量の減少並びに胸腺あるいは脾臓白脾髄の萎縮が, 20 mg/kg/日の群で好酸球数, 大型非染色細胞数並びに好塩基球の数及び比率の減少, 腸間膜リンパ節でリンパ濾胞の萎縮並びに胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少が認められた。なお, 20 mg/kg/日の群の雄において好中球の数及び比率の増加が認められ, 同投与量の雄の眼の炎症所見との関連が考えられたが個別別の評価では関連性は乏しかった。これらの変化は休薬により回復あるいはその傾向を示す可逆性変化であった。

イヌにおける反復投与試験では, 4 週間投与試験の致死量の 10 mg/kg/日以上群のいずれかの群及び 13 週間投与試験の致死量の 5 mg/kg/日の群で, 胸骨髄及び大腿骨髄における細胞数減少 (13 週間投与試験では死亡及び瀕死屠殺例のみ) 並びに血小板数 (13 週間投与試験では瀕死屠殺例のみ), リンパ球の数及び比率 (比率は 13 週間投与試験では瀕死屠殺例のみ) 並びに好酸球の数及び比率 (13 週間投与試験では瀕死屠殺例のみ) の減少が認められた。また, 13 週間投与試験の 5 mg/kg/日の群の瀕死屠殺例では骨髄中有核細胞数の減少も認められた。4 週間投与試験では 100 mg/kg/日の群で網赤血球比が減少していたが, 13 週間投与試験では 5 mg/kg/日の群で赤血球数, ヘモグロビン濃度及び/又はヘマトクリット値の減少が認められたものの, 網赤血球比は増加しており, 貧血に対する代償性の反応が投与期間中に認められた。そのほか, 胸腺重量の減少 (4 週間投与試験の 5 mg/kg/日), 脾臓重量の減少 (13 週間投与試験の 5 mg/kg/日), 胸腺の萎縮 (4 週間投与試験の 2.5 及び 5 mg/kg/日, 13 週間投与試験の 5 mg/kg/日), 腸間膜リンパ節, 下顎リンパ節, 胸腺あるいはパイエル板のリンパ球壊死 (4 週間投与試験の 2.5 mg/kg/日以上, 13 週間投与試験の 5 mg/kg/日, 後者は下顎リンパ節のみ), 腸間膜リンパ節, 脾臓白脾髄及びパイエル板のリンパ球減少 (13 週間投与試験の 5 mg/kg/日) 並びにパイエル板の泡沫細胞の増加 (4 週間投与試験の 5 及び 1000 mg/kg/日。後者は 2 日間投与) のようにリンパ系組織への影響が認められた。なお, 炎症に関連すると考えられる変化がいくつか認められた。すなわち, 4 週間投与試験の 5 mg/kg/日以上群で好中球の数及び比率の増加が認められ, 両試験の 2.5 及び 5 mg/kg/日の群でグロブリン濃度の増加が認められたが, 両試験の 2.5 mg/kg/日以上群では便潜血反応陽性並びにアルブミン濃度及びアルブミン分画の減少が, 両試験の 2.5 及び 5 mg/kg/日の群で血小板数の増加が認めら

れたことから、両試験の 2.5 mg/kg/日以上で消化管における何らかの炎症性変化の存在が推測された。また、4 週間投与試験の 10 mg/kg/日以上のいずれかの投与量の群で認められた白血球数、単球の数及び比率、好塩基球の数及び比率あるいは大型非染色細胞の数及び比率の増加は、同投与量で認められた肺の病理組織学的変化（肺の泡沫細胞集簇、好中球浸潤並びにうっ血、出血及び水腫）と関連した変化である可能性が考えられた。一方、4 週間投与試験の 10 mg/kg/日以上の群で観察された白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び MCHC の増加並びに MCV の減少は、一般状態の悪化が原因と考えられた。さらに、13 週間投与試験の 2.5 mg/kg/日以上のいずれかの投与量の群で認められた白血球数、好中球の数及び比率、単球数、好塩基球数あるいは大型非染色細胞数の増加は、同投与量で認められた肺、上皮系組織あるいは歯槽／歯肉の病理組織学的変化と関連した変化である可能性が考えられた。4 あるいは 13 週間投与例において観察されたこれらの変化が、血液学的検査におけるリンパ球数の減少、大型非染色細胞数の増加を除き、休薬により回復あるいはその傾向を示したことから、イヌのリンパ・造血系に対する影響は可逆性変化であると考えられた。なお、1000 mg/kg/日を 2 日間投与後に 28 日間休薬した雄 1 例では、投与中止後にリンパ球及び好酸球の数及び比率の減少が認められたが、休薬期間中に回復した。

ギルテリチニブは FLT3 チロシンキナーゼ活性を阻害する (2.6.2.2.1 各種チロシンキナーゼに対するギルテリチニブフマル酸塩の阻害作用)。FLT3 リガンド遺伝子を欠損させたマウスは生存可能で、正常に繁殖できる。しかし、これらのマウスでは免疫系に異常が認められ、白血球数及びリンパ球比率の減少、好中球比率の増加、骨髄、リンパ節及び脾臓における白血球数の減少、骨髄における未熟 B リンパ球及び未熟骨髄細胞の減少、脾臓及びリンパ節における T 細胞数及び B 細胞数の減少、脾臓、胸腺及びリンパ節におけるナチュラルキラー細胞及び樹状細胞の減少が認められるが、ヘマトクリット値、血小板数あるいは胸腺における細胞数、骨髄における赤血球前駆細胞数に変化はないとされている [McKenna et al, 2000]。また、FLT3 リガンドは *in vitro* と *in vivo* において様々な生物学的活性を示し、免疫系と造血系において重要な役割を果たすことが示唆されている [Wodnar-Filipowicz, 2003]。これらの情報から、ギルテリチニブによる前述の種々の変化は、その FLT3 チロシンキナーゼ活性阻害に関連して起きた可能性が考えられた。

ラットにおける 13 週間投与試験の 20 mg/kg/日の群で死亡例が認められ、腎臓に細菌コロニー、好中球浸潤、尿細管の壊死及び化膿性炎症、盲腸に細菌コロニー、心臓の左心房に炎症及び細菌性血栓が認められ、一般状態の悪化による細菌感染が死因と考えられた。

2.6.6.9.3 肺への影響について

イヌに本薬を単回経口投与した際の呼吸系に及ぼす影響についてテレメトリーを用いて検討した結果、100 mg/kg まで呼吸数及び血液ガス (pH, 動脈血酸素分圧, 動脈血二酸化炭素分圧及び動脈血酸素飽和度) のいずれへの影響も認められなかった (2.6.2.4.1.2.2 無麻酔ビーグル犬における心血管系及び呼吸系に対する作用)。ラットにおける 13 週間投与試験では緩徐呼吸が、イヌに

おける4週間投与試験では喘ぎ呼吸がそれぞれ観察されたが、それらは死亡前の一般状態の悪化に関連する変化と考えられた。

ラットにおける1週間投与試験（概要表 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験，4.2.3.2-2(参)）において30 mg/kg/日の群の雄5例中1例で間質性肺炎（軽度）が観察されたが、対照群の雄では7%の体重増加を示したことに對し、本投与量は7日間投与により体重が11%減少する投与量であり最大耐量を超えていた。ラットの13週間投与試験では、一般状態の悪化及び感染を示した20 mg/kg/日の群の死亡例にのみ、肺に水腫、出血及びうっ血が認められたが、10 mg/kg/日以上群で認められたリン脂質症と思われる肺の泡沫細胞集簇以外に、生存例には肺に病理組織学的な所見は認められなかった。

イヌにおける4週間投与試験では、消化管毒性及び一般状態の悪化を示した10 mg/kg/日以上群の死亡及び瀕死屠殺例に、肺に泡沫細胞集簇、うっ血、出血、水腫及び好中球浸潤が認められたが、4週間の投与が完了した5 mg/kg/日まで肺に病理組織学的な所見は認められなかった。しかしながら、イヌの13週間投与試験では、2.5 mg/kg/日以上群で肺の病理組織学的所見（水腫、限局性の肺胞出血、限局性の間質線維化、炎症細胞浸潤、肺胞のフィブリン様物質沈着、肺胞上皮の肥大／過形成）が認められた。5 mg/kg/日の群の死亡例及び瀕死屠殺例では、鼻出血（瀕死屠殺例のみ）、肺重量の増加及び気管支内の細胞残屑も認められた。また、体重及び摂餌量の減少、一般状態悪化が死亡あるいは瀕死状態に先立って認められた。したがって、一般状態の悪化及び肺障害が瀕死及び死亡の原因と考えられた。イヌの13週間投与試験の2.5 mg/kg/日以上群の生存例で認められた肺の病理組織学的な変化は休薬により回復あるいはその傾向を示す可逆性変化であった。

2.6.6.9.4 消化管への影響について

消化管毒性がラット及びイヌに観察された。

ラットにおける単回投与試験の300 mg/kgの群及びイヌにおける4週間投与試験の10 mg/kg/日以上群で死亡あるいは瀕死屠殺例が認められた。潜血反応陽性の黒色あるいは赤色の便、食道から腸に亘る出血性病変と死亡あるいは瀕死との関連が考えられた。

ラットにおける単回投与試験において、100 mg/kg以上の群で消化管出血を示唆する黒色便及び便潜血反応陽性が認められ、300 mg/kgの群の死亡あるいは瀕死屠殺例では前胃の出血及びびらん、十二指腸の出血及び上皮の空胞化並びに炎症細胞浸潤が病理組織学的に認められた。ラットの13週間投与試験では、10 mg/kg/日以上群で回腸及び盲腸あるいは十二指腸（20 mg/kg/日の群における死亡例のみ）の粘膜上皮に微小空胞化が認められ、電子顕微鏡検査では回腸の粘膜上皮にて空胞構造内の細胞小器官の断片化が認められた。これらの変化は休薬により回復あるいはその傾向を示す可逆性変化であった。

イヌに本薬を単回経口投与した際の心血管系及び呼吸系に及ぼす影響についてテレメトリーを用いて検討した結果、3 mg/kgの群で空吐が、10 mg/kg以上の群で嘔吐及び便潜血反応陽性が認め

られたが、いずれも1あるいは2週間の休薬期間の最終日までに回復した(2.6.2.4.1.2.2 無麻酔ビーグル犬における心血管系及び呼吸系に対する作用)。イヌの4週間投与試験では、2.5 mg/kg/日以上で便潜血反応陽性が、5 mg/kg/日の群で嘔吐、下痢、赤色便、十二指腸の粘膜上皮の肥大及び回腸、結腸及び直腸の粘膜上皮の杯細胞の肥大及び増加が認められた。致死量の10 mg/kg/日以上のいずれかの投与量の群では、軟便・下痢、赤色便、肛門周囲の汚れのほか、うっ血(空腸)、びらん(食道)、潰瘍(十二指腸)あるいは出血(胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸)の病理組織学的変化が認められた。イヌの13週間投与試験では、2.5 mg/kg/日以上で便潜血反応陽性及び臼歯あるいは切歯の歯槽及び歯肉の炎症が認められた。また、イヌの4及び13週間投与試験において、2.5 mg/kg/日以上でALPの増加並びにアルブミン濃度及びアルブミン分画の減少も認められたが、これらの所見は、消化管障害あるいは13週間投与試験で認められた肝毒性(2.6.6.9.5 肝臓への影響について)との関連性が示唆された。4あるいは13週間投与例において観察された変化は、臼歯及び切歯の歯槽及び歯肉の炎症を除き、休薬により回復あるいはその傾向を示したことから、イヌの消化管に対する影響は可逆性変化であると考えられた。

以上のことから、ラットでは単回投与において100 mg/kg以上の群で出血を伴う細胞障害性の変化が認められたが、反復投与試験では、10 mg/kg/日の群及び致死量の20 mg/kg/日の群においても腸粘膜上皮に微小空胞化のみの軽度な影響しか認められなかった。一方、イヌの4週間投与試験においては、2.5 mg/kg/日以上で便潜血反応陽性、5 mg/kg/日の群で嘔吐、下痢、腸(回腸、結腸、直腸)における杯細胞の肥大及び増加、致死量の10 mg/kg/日以上で出血を伴う細胞障害性の変化と用量相関的に消化管毒性を示し、13週間投与試験の2.5 mg/kg/日の群及び致死量の5 mg/kg/日の群はやや所見が増えたものの重篤な細胞障害性の変化は認められず、投与期間の延長に伴う明らかな毒性の増悪は認められなかった。

2.6.6.9.5 肝臓への影響について

ALT, ASTあるいはALPの増加がラット及びイヌの反復投与試験で、肝臓の病理組織学的変化がイヌの反復投与試験で認められた。

ラットにおける反復投与試験において、10 mg/kg/日以上でALT及びASTの増加が認められたが、13週間の生存例において肝臓に病理組織学的所見は認められなかった。そのほか、肝機能低下が示唆される変化として5 mg/kg/日以上のいずれかの投与量の群でアルブミン濃度、アルブミン分画、A/G比あるいはトリグリセリドの減少が認められた。これらの変化は休薬により回復あるいはその傾向を示す可逆性変化であった。

イヌにおける反復投与試験において、2.5 mg/kg/日以上でASTの増加が認められた。また、4週間投与試験の致死量である1000 mg/kg/日の群(2日間投与)でALTの増加が認められた。4週間投与試験では100 mg/kg/日の群(4日間投与)の胆嚢粘膜の出血以外に肝臓に病理組織学的所見は認められなかったが、13週間投与試験では致死量の5 mg/kg/日の群で肝臓重量の増加、肝臓における肝細胞の空胞化及び萎縮、血管周囲単核細胞浸潤及びクッパー細胞における褐色色素(ヘモジデリン)沈着並びに胆嚢の漿膜の限局性出血及び粘膜の肥大/粘液の分泌亢進が認められた。

電子顕微鏡検査では肝細胞にミトコンドリアの腫大が認められた。そのほか、肝機能に関連する変化として、いずれかの試験の 2.5 mg/kg/日以上いずれかの投与量の群で ALP、トリグリセリド、総コレステロールあるいはリン脂質の増加、APTT の延長、総蛋白の増減（主として増加）あるいはグルコース、アルブミン濃度、アルブミン分画あるいは A/G 比の減少が認められた。なお、A/G 比の減少には、両試験の 2.5 及び 5 mg/kg/日の群で認められた globulin 濃度の増加も寄与していると考えられた。また、4 週間投与試験の致死量の 10 mg/kg/日以上いずれかの投与量の群において、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、トリグリセリドあるいはグルコースの増加、並びに総コレステロール、リン脂質あるいは globulin 濃度の減少が認められた。肝臓重量の増加の程度は 4 週間の休薬後もほぼ変わらなかったが、肝臓重量の増加を示した個体の頻度は減少傾向を示した。また、4 あるいは 13 週間投与例において観察された変化は、総コレステロールあるいはリン脂質の増加を除き、休薬により回復あるいはその傾向を示したことから、イヌの肝臓に対する影響は可逆性変化であると考えられた。

2.6.6.9.6 腎臓への影響について

腎機能への影響を示唆する臨床病理学的パラメータの変動及び腎臓の病理組織学的変化がラット及びイヌで認められた。

ラットにおける反復投与試験において、20 mg/kg/日の群で尿中グルコース陽性率及び尿量の増加、尿 pH の減少、尿潜血反応陽性、クロライドの減少及び腎臓重量の増加が認められた。腎臓の病理組織学的検査では、同投与量で、腎臓の髄質尿細管の空胞化（電子顕微鏡検査ではヘンレ係蹄の太い上行脚内の空胞構造の増加）のほか、メサングウム基質の増加、尿細管の好塩基性変化及び硝子滴、硝子円柱並びに腎乳頭部の浮腫性変化が認められた。なお、10 mg/kg/日以上群で、ナトリウム、カリウム及びクロライドの尿中排泄量の減少が認められたが、摂餌量の減少に関連する変化と考えられた。これらの所見は休薬により回復あるいはその傾向を示す可逆性変化であった。

イヌにおける反復投与試験においては、2.5 mg/kg/日以上群で無機リン及びカルシウムの減少（4 週間投与試験）が、5 mg/kg/日の群で尿潜血反応陽性率、尿沈渣中赤血球陽性率及び尿中蛋白濃度の増加が認められた（4 及び 13 週間投与試験）が、4 週間投与試験の 5 mg/kg/日までは腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。一方、4 週間投与試験の致死量であった 10 mg/kg/日以上いずれかの投与量の群では、尿素窒素及びクレアチニンの増加、血清中電解質の変化、腎臓の単核細胞の浸潤あるいは尿細管の拡張・再生が認められ、腎毒性が示唆された。また、13 週間投与試験の致死量の 5 mg/kg/日の群では無機リン、カルシウム及びカリウムの減少、ナトリウムの尿中排泄量増加、尿中グルコース陽性率の増加及び血清中グルコースの減少、尿素窒素の増加、腎臓重量の増加、腎臓の皮髄境界部尿細管の空胞化（電子顕微鏡所見より拡張した小胞体と考えられた）、髄質及び腎盂の炎症細胞浸潤、遠位尿細管拡張、尿細管再生並びに腎髄質の限局性うっ血が認められた。なお、本投与量では尿中ケトン体の増加も認められたが、この増加は体重及び摂餌量の減少に関連する変化と考えられた。4 あるいは 13 週間投与例において観察された変

化は、尿沈渣中赤血球の増加、尿中グルコースの増加及び血清中グルコースの減少を除き、休薬により回復あるいはその傾向を示したことから、イヌの腎臓に対する影響は可逆性変化であると考えられた。また、病理組織学的な変化は各試験の致死量以上でのみ認められた。よって、上記の所見はヒトでの重大な懸念を示唆するものではないと考えられた。

2.6.6.9.7 眼への影響について

以下の所見が眼に認められた。

[ラットにおける水晶体混濁]

ラットの反復投与試験の投与 13 週の眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査）において、致死量の 20 mg/kg/日を投与した雄 15 例中 2 例のみに水晶体前囊の混濁が認められた。これら雄 2 例のうち、片眼のみにこの所見が認められた 1 例の 13 週間の投与終了後の病理組織学的検査では、水晶体の所見は確認できなかった。一方、両眼に混濁が認められた 1 例でも 4 週間の休薬期間終了後の病理組織学的検査で所見は確認できなかったが、休薬期間の 4 週に実施した細隙灯顕微鏡検査においても水晶体の変化は認められず、本所見の回復性が認められた。水晶体の混濁はイヌの反復投与試験では認められなかった。

[ラットにおける脈絡膜、毛様体、虹彩及び結膜の炎症]

ラットの反復投与試験の 13 週間の投与期間終了後の病理組織学的検査において、致死量の 20 mg/kg/日を投与した雄 10 例中 4 例に、脈絡膜、毛様体、虹彩、結膜のいずれか 1 箇所あるいは複数箇所に炎症細胞浸潤が認められた。眼科学的検査では、異常は認められなかった。4 週間の休薬期間後に実施した病理組織学的検査では雌雄各 5 例のいずれにも類似の所見は認められず、可逆性変化であると考えられた。前述の水晶体前囊に混濁が認められた雄 2 例にこれらの所見に類似した炎症性変化は認められなかった。

[ラットにおける網膜の空胞化]

ラットの 1 週間投与試験（概要表 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験、4.2.3.2-2(参)）の病理組織学的検査において、体重が減少したことから最大耐量を超えると考えられた用量である 30 mg/kg/日を投与した雄 5 例中 1 例に、網膜の桿状体錐状体層の軽微な空胞化が両眼性に認められた。ラットの 13 週間投与試験では、致死量の 20 mg/kg/日の群においてもこの所見は認められなかった。

[イヌにおける眼底検査所見及び光干渉断層計検査所見、並びに網膜の空胞化]

イヌの 4 週間投与試験の投与 4 週の眼底検査において、この試験の最大耐量である 5 mg/kg/日を投与した雄 6 例中 2 例及び雌 7 例中 4 例に、タペタム領域の視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常（暗色）領域が両眼性に認められた。光干渉断層計検査では、眼底検査所

見と一致すると考えられる部位の外境界膜及び網膜色素上皮の間に、局所的に高反射性を示す部位が両眼性あるいは片眼性に認められた。投与4週に実施した視覚反応検査（ペンライト検査及び綿球落下試験）及び歩行検査（床の上を障害物を避けながら歩く検査）では異常は認められなかった。眼底の暗色化が認められた動物のうち、雄1例及び雌2例を4週間の投与期間後に剖検し、残りの雄1例及び雌2例を4週間の休薬期間後に剖検した。休薬期間の4週に実施した眼底検査及び光干渉断層計検査のいずれにおいても上記の変化は認められなかった。また、4週間の投与期間後及び4週間の休薬期間後のいずれの病理組織学的検査においても網膜にいかなる変化も認められなかった。

イヌ13週間投与試験の投与4週以降の検査において、致死量の5 mg/kg/日の群で4週間投与試験において認められたものと同じ眼底検査所見及び光干渉断層計検査所見が認められた。光干渉断層計検査所見は雌2例では投与期間中に消失し、別の雌1例では投与期間中に両眼の所見が消失した後に片眼で再度発現した。また、光干渉断層計検査において雄2例では4週間投与試験では認められなかった外顆粒層の局所的に高反射性を示す部位が認められ、そのうちの一例では外顆粒層の局所的な菲薄化も認められた。投与期間中に実施した視覚反応検査と歩行検査では異常は認められなかった。眼底の変化は4週間の休薬期間中に1例を除く全例で消失し、光干渉断層計検査所見は全個体で消失した。病理組織学的検査では、13週間投与後に雄の2例で網膜の桿状体錐状体層／外顆粒層の空胞化が認められたが、4週間の休薬期間後にはそのような所見が認められる個体はいなかった。

[そのほかの変化]

そのほか、ラットの単回投与試験において前房出血、イヌの単回投与の投与量設定試験において角膜穿孔、イヌの4週間投与試験において毛様体及び角膜の好中球浸潤、虹彩の出血、角膜の潰瘍及び出血が認められたが、いずれも死亡あるいは瀕死例で認められた変化であった。

[眼の影響についての結論]

上にまとめたように、ラットを用いた反復投与試験でいくつかの変化が眼に認められた。ラットの水晶体混濁及び結膜などの炎症性変化は可逆性変化であった。また、これらの変化は各試験の最大耐量を超える投与量でのみ認められ、発現率も低く、ヒトでの重大な懸念を示唆するものではないと考えられた。

イヌの反復投与試験の5 mg/kg/日の群では眼底の色調異常部位と、その所見と一致すると考えられる部位に光干渉断層計検査所見で外境界膜と網膜色素上皮の間の高反射性が認められたが、4週間の休薬期間後に、眼底検査所見及び光干渉断層計検査所見のいずれも消失した。また、4週間投与試験では、眼の病理組織学的変化は認められなかった。一方、13週間投与試験では、13週間の投与期間後に剖検した雄の2例で網膜の空胞化が認められたが、4週間休薬後の剖検例には同様の所見は認められなかった。眼底検査及び光干渉断層計検査にて所見が認められた時期に実施した視覚反応検査と歩行検査において異常は認められず、また、4及び13週間投与試験の両試

験において4週間の休薬とともに眼底検査及び光干渉断層計検査で認められた所見は消失することが確認され、さらに13週間投与試験において休薬例で桿状体錐状体層／外顆粒層の空胞化は認められなかったことから、これらの所見がヒトにおける大きな懸念となる可能性は低いものと考えられた。

薬物動態試験の結果から、有色ラットの眼球においてはギルテリチニブが眼球内メラニンに結合している可能性が示唆された（2.6.4.10 考察及び結論）が、イヌの4あるいは13週間投与試験において、ぶどう膜や網膜色素上皮などのメラニン色素を含む眼球の組織に病理組織学的な異常所見は認められなかった。

2.6.6.9.8 リン脂質症について

ラットにおける13週間投与試験において、10 mg/kg/日以上 of 群の肺及び20 mg/kg/日の群の腎臓の集合管にリン脂質症が認められた。すなわち、肺の泡沫細胞集簇（電子顕微鏡検査では肺泡マクロファージ内の層板小体）及び腎臓の髓質尿管の空胞化（電子顕微鏡検査では集合管内の層板小体）が認められた。これらの所見は休薬により回復あるいはその傾向を示す可逆性変化であった。また、ラットの20 mg/kg/日は致死量であり、最大耐量（非致死量）の10 mg/kg/日でのリン脂質症は雄10例中1例と頻度が低かったため、ヒトでの重大な懸念を示唆するものではないと考えられた。

イヌの4及び13週間投与試験では、リン脂質症を示唆する所見は認められなかった。

2.6.6.9.9 上皮系組織への影響について

イヌにおける4週間投与試験の100 mg/kg/日の群（4日間投与）では、一般状態観察において口腔粘膜の潰瘍が認められた。イヌにおける13週間投与試験の2.5 mg/kg/日の群では、一般状態観察において足蹠のびらんが、5 mg/kg/日の群の死亡・瀕死屠殺例の一般状態観察では足蹠あるいは口腔粘膜のびらん及び歯肉潰瘍が認められた。同群の生存例の一般状態観察では、足蹠、口腔粘膜、顔面あるいは後肢皮膚のびらん、顔面皮膚の痂皮並びに頬部及び頸部の腫脹が認められた。病理組織学的検査では、イヌにおける4週間投与試験の100 mg/kg/日の群の瀕死屠殺例の口腔粘膜の潰瘍、13週間投与試験の5 mg/kg/日の群の瀕死屠殺例、死亡例あるいは生存例において口腔粘膜の棘細胞症あるいは潰瘍／炎症、皮膚の棘細胞症、痂皮あるいは潰瘍／炎症、足蹠の棘細胞症、痂皮あるいは潰瘍／炎症が認められた。これらの変化は休薬により回復あるいはその傾向を示したことから、可逆性変化であると考えられた。また、イヌの100 mg/kg/日（4週間投与試験）及び5 mg/kg/日（13週間投与試験）は致死量であり、13週間投与試験の最大耐量（非致死量）の2.5 mg/kg/日の一般状態観察における足蹠のびらん雌7例中1例と頻度が低かった。よって、これらの所見はヒトでの重大な懸念を示唆するものではないと考えられた。

また、イヌの13週間投与試験において、致死量である5 mg/kg/日の群の雄で涙腺の萎縮が認められたが、非常に軽度の変化であった。涙液量の測定は実施していないが、涙液産生の減少を示

峻あるいはそれに起因すると考えられるような臨床症状，眼科学的あるいは病理組織学的な所見は認められなかった。

2.6.6.9.10 遺伝毒性について

細菌を用いた予備的な復帰突然変異試験（概要表 2.6.7.8 A 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験 [スクリーニング試験]：重要な試験以外の試験，4.2.3.3.1-1(参)) では，TA1537 株の S9 添加条件下での 1250 µg/プレートにおいてのみ，復帰変異体のコロニー数が陰性対照群の 2.07 倍に増加したが，2500 µg/プレートでは増加は認められなかった。すなわち，増加の程度は僅かであり，用量依存性も明確ではなかった。一方，GLP 適合試験として実施した細菌を用いた復帰突然変異試験においてはいずれの条件においても復帰変異体のコロニー数の 2 倍以上の増加あるいは用量依存的な増加は認められなかった。したがって，本薬は細菌で遺伝子突然変異を誘発しないと結論した。

CHL 細胞における予備的な小核試験（概要表 2.6.7.8 B 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いる小核試験 [スクリーニング試験]：重要な試験以外の試験，4.2.3.3.1-4(参)) の S9 添加の条件下では，4.88 及び 5 µg/mL で小核を有する二核細胞の数が溶媒対照と比較して統計学的に有意に増加した。一方，GLP 適合試験として実施した CHL 細胞における染色体異常試験では全ての処理条件下で細胞増殖率が用量依存的な減少を示したが，いずれの処理群においても染色体の構造あるいは数的異常を有する細胞の数の統計学的に有意な増加は認められなかった。したがって，本薬は CHL 細胞に染色体異常を誘発しないと結論した。

マウスにおける小核試験の予備的な試験（概要表 2.6.7.9 A 遺伝毒性試験：末梢血小核試験 [スクリーニング試験]：重要な試験以外の試験，4.2.3.3.2-1(参)) 及び GLP 適合試験として実施した試験で陽性結果が得られ，ギルテリチニブが生体内で遺伝毒性を示す可能性が示された。

細菌における復帰突然変異試験で陰性であったこと，CHL 細胞における染色体異常試験では構造異常の増加が認められなかったことからマウスにおける小核の誘発は，DNA との反応性によるものではないと考えられた。また，CHL 細胞における予備的な小核試験でも陽性反応を示したことから，小核誘発性は *in vivo* に特異的な機序によるものではないと考えられた。CHL 細胞における予備的な小核試験で陽性となったのは S9 の添加条件下であり，非添加（24 時間処理）は陰性であった。一方，CHL 細胞における染色体異常試験の S9 の添加の条件下では，有意差はないものの数的異常を有する細胞の軽度な増加傾向が認められ（3.89 µg/mL で 2.5%），S9 の非添加（24 時間処理）の条件下では数的異常を有する細胞は 0%であった。このように，両試験で変化あるいはその傾向を示した試験条件が一致していたことに，遺伝子の突然変異及び染色体の構造異常が認められなかったことを考え併せると，小核の誘発は染色体の数的異常によるものである可能性が考えられた。

マウスにおける GLP 適合小核試験において小核誘発作用が認められなかった最大投与量（20 mg/kg/日）の曝露量（AUC₂₄）は，臨床推奨用量（120 mg/日）における AUC₂₄ の約 0.3 倍であった。

2.6.6.9.11 生殖発生毒性について

ラットにおいて母体毒性、胚・胎児致死作用、胎児発育抑制作用及び催奇形性が認められた。すなわち、30 mg/kg/日において母体の体重及び摂餌量の減少、着床後死亡率の増加、胎児体重、胎盤重量及び骨化数（胸骨分節、仙尾椎）の減少並びに胎児の外表異常、内臓異常及び骨格異常を示す種々の所見が認められた。30 mg/kg/日の群では心房腔拡張、心室腔拡張、心室中隔膜性部欠損及び右心室低形成が認められた。ギルテリチニブはヒトセロトニン 5HT_{2B} 受容体発現細胞においてヒト 5HT_{2B} 受容体に対する拮抗作用を示した（2.6.2.3.2 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに酵素反応に対する作用）。また、セロトニン 5HT_{2B} 受容体ノックアウト（knockout: KO）マウスで胎児及び出生児の心臓の発達に障害が認められた [Nebigil et al, 2000; Nebigil et al, 2001]。この KO マウス胎児は心臓の肉柱欠損により出生前に死亡する例が認められ、生存例では体重に対する心臓重量の比の減少（病理組織学的には心臓の低形成）、心筋細胞数の減少、心筋細胞の長さの短縮などが認められた [Nebigil et al, 2000; Nebigil et al, 2001]。これらの情報から、30 mg/kg/日の群で認められた心臓における形態異常はギルテリチニブの 5HT_{2B} 受容体拮抗作用を介した変化である可能性が考えられた。また、同投与量で、腎臓欠損、腎臓癒合、異常回転腎、腎臓位置異常、腎臓形態異常及び腎臓小型化が認められた。ギルテリチニブは RET キナーゼ活性の阻害作用を示す（2.6.2.2.1 各種チロシンキナーゼに対するギルテリチニブフマル酸塩の阻害作用）こと、RET 受容体 KO マウスは出生後 16~24 時間に全例死亡し、腎臓欠損、痕跡状の腎臓及び尿管形成不全が認められること [Schuchardt, 1994] から、腎臓における異常の一部はギルテリチニブの RET 受容体阻害作用を介した変化である可能性が考えられた。

母体及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と結論し、臨床推奨用量（120 mg/日）における曝露量（AUC₂₄）の約 0.1 倍であった。一方、母体及び胚・胎児の毒性を示した最小毒性発現用量は 30 mg/kg/日であり、臨床推奨用量（120 mg/日）における曝露量の約 0.44 倍であった

（2.6.6.9.1 反復投与毒性試験及び胚・胎児発生毒性試験の高用量の全身曝露量について）。なお、ラットを用いた組織分布試験の成績から、ギルテリチニブ由来成分は胎盤を通過し胎児へ移行することが示唆されている（2.6.4.5.5 胎盤通過性）。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響は不明である。ラットを用いた組織分布試験の成績から、ギルテリチニブ由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織へ分布することが示唆されている（2.6.4.5.6 乳汁中への移行）。

ラットにおける 13 週間投与試験の 5 mg/kg/日の群の雌において下垂体の体重比及び絶対重量の減少が認められたが、病理組織学的な変化は認められず、そのほかに関連する変化も認められなかったため毒性学的意義は乏しいと考えられた。また、イヌにおける 4 週間投与試験の 10 mg/kg/日（12 日間投与）の群において、精巣の生殖細胞の変性及び壊死並びに多核巨細胞の形成、精巣上体の頭部の精巣上体管上皮の単細胞壊死が認められたが、4 週間投与の最大耐量を超える投与量での所見であった。イヌの精巣及び精巣上体に対する無毒性量は 5 mg/kg/日であったが、臨床推奨用量（120 mg/日）における曝露量（AUC₂₄）の約 0.45 倍であった（2.6.6.9.1 反復投与毒性試験及び胚・胎児発生毒性試験の高用量の全身曝露量について）。ラットの受胎能及び着床までの初

期胚発生に関する試験は実施していないため、受胎能に及ぼす影響は不明である。しかしながら、上記のように、本薬はラット及びイヌ反復投与毒性試験において雌雄のいずれの生殖器に対しても影響を及ぼさなかったことから、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.6.6.9.12 不純物の毒性について

ギルテリチニブフマル酸塩に含まれる類縁物質である「類縁物質A」*の規格値 ■■■%以下 (3.2.S.4.1 規格及び試験方法) であり、この ■■■%は「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」の安全性の確認が必要な閾値である 0.15%及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」の安全性の確認が必要な閾値である 0.2%を超えているため、化学合成した「類縁物質A」*についてラットにおける4週間投与試験、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施し、本類縁物質の毒性を調べた。その結果、ラットにおける無毒性量は ■■■ mg/kg/日であり、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。ラットの無毒性量である ■■■ mg/kg/日に、純度 (■■■%)、ラットの体表面積換算係数 (0.162) 及びヒト体重 (60 kg) を乗じたヒト相当量は ■■■ mg/日であり、これは最大臨床用量 (200 mg/日 × 塩換算係数 1.105) の ■■■%であった。「類縁物質A」*の規格値 (■■■%以下) は、この ■■■%よりも小さな値である。したがって、最大臨床用量 (200 mg/日) において、本類縁物質の規格値 (■■■%以下) の安全性は確認されたと結論した。

2.6.6.9.13 光毒性について

本薬の光吸収特性に関しては、■■■、■■■ 及び ■■■ nm に極大吸収を示し、それ以上波長が長くなるとともに吸光度は漸減し、可視波長域 (400~700 nm) ではほとんど吸収はなかった (図 3.2.S.3.1-6 ギルテリチニブの紫外可視吸収スペクトル)。すなわち、光毒性に関連する波長領域において、主として UV-B 波長域 (290~320 nm) 及び UV-A 波長域 (320~400 nm) で光吸収性が認められた。なお、光照射による苛酷試験において、僅かな分解が認められた (3.2.S.7.3.2 苛酷試験)。

本薬は Balb/c 3T3 細胞において光毒性誘発性を示さなかった (2.6.6.8.4 マウス線維芽細胞を用いる光毒性試験)。また、イヌの皮膚及び足蹠の潰瘍/炎症が認められたが、口腔粘膜においても同変化が認められており、ギルテリチニブの上皮系細胞に対する毒性であると考えられた。Balb/c 3T3 細胞における光毒性試験において、UV-A 照射あり条件下の IC₅₀ 値の 14.208 µg/mL は臨床用量における C_{max, u} から少なくとも約 99 倍高く、本薬に光毒性の懸念はないと考えられた。

2.6.6.10 結論

ギルテリチニブの非臨床における安全性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (不純物の反復投与毒性試験及び

遺伝毒性試験並びに光毒性試験)を実施した。その結果、ラットでの13週間反復投与毒性試験では、ギルテリチニブの薬理作用であるFLT3チロシンキナーゼ活性阻害作用に起因すると考えられる影響がリンパ・免疫系に認められ、無毒性量は得られなかった。このほか、ラット及びイヌにおいて肺、消化管、肝臓、腎臓及び眼への影響、イヌにおいて膀胱及び上皮系組織(粘膜、皮膚及び涙腺)への種々の影響が認められ、ラットにおいて肺及び腎臓ではリン脂質症も確認された。これらの影響は可逆性変化であると考えられたが、最小毒性発現用量投与時の曝露量は臨床推奨用量(120 mg/日)投薬時の曝露量を下回っていた。したがって、臨床使用においては慎重に副作用をモニターする必要があると考えられた。また、本薬のがん原性試験は実施していないが、*in vivo*小核試験で染色体異常誘発作用が認められている。さらに、本薬には胚・胎児致死作用、胎児発育抑制作用及び催奇形性が認められた。本薬には光毒性の懸念はなかった。以上のことから、臨床使用においてはリスク及びベネフィットのバランスを慎重に検討し、慎重に副作用をモニターしつつ使用する必要があると考えられた。

2.6.6.11 図表

図表は各項の本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.12 参考文献

- McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, Brasel K, De Smedt T, Maraskovsky E, et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood*. 2000;95:3489-97.
- Nebigil CG, Choi D-S, Dierich A, Hickel P, Le Meur M, Messaddeq N et al. Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9508-13.
- Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch J-L, Douchet MP, Monassier L et al. Ablation of serotonin 5-HT_{2B} receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. *Circulation*. 2001;103:2973-9.
- Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*. 1994;367:380-3.
- Wodnar-Filipowicz A. Flt3 ligand: role in control of hematopoietic and immune functions of the bone marrow. *News Physiol Sci*. 2003;18:247-51.

目次

2.6.7	毒性試験概要表.....	2
2.6.7.1	毒性試験：一覧表.....	2
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.....	6
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.....	7
2.6.7.4	毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧.....	12
2.6.7.5	単回投与毒性試験.....	13
2.6.7.6	反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験.....	17
2.6.7.7	反復投与毒性試験：重要な試験.....	21
2.6.7.8	in vitro 遺伝毒性試験.....	68
2.6.7.9	in vivo 遺伝毒性試験.....	75
2.6.7.10	がん原性試験.....	78
2.6.7.11	生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験.....	79
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.....	80
2.6.7.13	生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験.....	81
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.....	86
2.6.7.15	新生児を用いた試験.....	87
2.6.7.16	局所刺激性試験.....	88
2.6.7.17	その他の毒性試験.....	89

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
単回投与毒性	SD ラット	経口	単回	100, 300	適	████████	2215-TX-0001	4.2.3.1-1
	SD ラット	経口	単回	用量設定試験：100, 300 主試験：3, 10, 30, 100	非	████████	2215-TX-3006	4.2.3.1-2(参)
	ビーグル犬	経口	単回	雄：30, 100, 300, 1000† 雌：30, 100, 300†	非	████████	2215-TX-3003	4.2.3.1-3(参)
	ビーグル犬	経口	単回	10, 30, 100, 300, 1000	非	████████	2215-TX-3007	4.2.3.1-4(参)
反復投与毒性	SD ラット	経口	3日間	0, 30, 100, 300‡	非	ART	2215-TX-3002	4.2.3.2-1(参)
	SD ラット	経口	1週間	0, 1, 3 (雄), 10 (雌), 30‡	非	ART	2215-TX-3004	4.2.3.2-2(参)
	SD ラット	経口	13週間	0, 2.5, 5, 10, 20	適	████████	2215-TX-0002	4.2.3.2-3
	ビーグル犬	経口	1週間	0.1, 1, 10, 100†	非	████████	2215-TX-3005	4.2.3.2-4(参)
	ビーグル犬	経口	4週間	雄：0, 1, 10, 100, 1000 雄追加：0, 2.5, 5 雌：0, 1, 2.5, 5	適	████████	2215-TX-0003	4.2.3.2-5
	ビーグル犬	経口	13週間	0, 1, 2.5, 5	適	████████	2215-TX-0009	4.2.3.2-6
次ページに続く								

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
遺伝毒性 復帰突然変異	ネズミチフス菌及び 大腸菌	in vitro	該当せず	TA1535, TA1537, WP2 $uvrA$ (S9-及び S9+) : 0, 156-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}\dagger$	非	ART	2215-TX-3008	4.2.3.3.1-1(参)
	ネズミチフス菌	in vitro	該当せず	TA98, TA100 (S9-及び S9+) : 0, 156-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}\dagger$	非	ART	2215-TX-3011	4.2.3.3.1-2(参)
	ネズミチフス菌及び 大腸菌	in vitro	該当せず	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 $uvrA$ (S9-及び S9+) : 用量設定試験 : 0, 15-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 主試験 : 0, 156-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	適	■■■■■	2215-TX-0004	4.2.3.3.1-3
遺伝毒性 in vitro 小核	チャイニーズハムス ター肺由来線維芽細 胞	in vitro	該当せず	6時間 (S9+) : 0, 1.25-5 $\mu\text{g}/\text{mL}\dagger$ 24時間 (S9-) : 0, 0.0391-0.156 $\mu\text{g}/\text{mL}\dagger$	非	ART	2215-TX-3009	4.2.3.3.1-4(参)
遺伝毒性 染色体異常	チャイニーズハムス ター肺由来線維芽細 胞	in vitro	該当せず	6時間 (S9-) : 0, 0.371-2.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 6時間 (S9+) : 0, 0.667-3.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 24時間 (S9-) : 0, 0.0988-0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	適	■■■■■	2215-TX-0005	4.2.3.3.1-5
次ページに続く								

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
遺伝毒性 in vivo 小核	雄 ICR マウス	腹腔内投与	単回	主試験：0, 31.3, 62.5, 125, 250†	非	ART	2215-TX-3010	4.2.3.3.2-1(参)
	ICR マウス	経口	2 日間	主試験：0, 20, 65, 200	適	■■■■■	2215-TX-0008	4.2.3.3.2-2
生殖発生毒性 胚・胎児発生 (投与量設定 含)	SD ラット	経口	妊娠 7-17 日	0, 5, 20, 30	非	■■■■■	2215-TX-0010	4.2.3.5.2-1(参)
	SD ラット	経口	妊娠 7-17 日	0, 0.3, 3, 10, 30	適	■■■■■	2215-TX-0011	4.2.3.5.2-2
不純物の反復投 与毒性	SD ラット	経口	4 週間	被験物質：「類縁物質A」* 0, ■■■, ■■■, ■■■	適	■■■■■	2215-TX-0012	4.2.3.7.6-1
不純物の復帰突 然変異	ネズミチフス菌 及び大腸菌	in vitro	該当せず	被験物質：「類縁物質A」* TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA : 主試験： 0, 39.1-5000 µg/plate (S9-) 0, 19.5-625 µg/plate (S9+)	適	■■■■■	2215-TX-0013	4.2.3.7.6-2
不純物の染色体 異常	チャイニーズハ ムスター肺由来 線維芽細胞	in vitro	該当せず	被験物質：「類縁物質A」* 6 時間 (S9-及び S9+) : 0, 2.5-4 µg/mL 24 時間 (S9-) : 0, 2-3.5 µg/mL	適	■■■■■	2215-TX-0014	4.2.3.7.6-3
次ページに続く								

*:新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
光毒性 3T3 NRU	マウス線維芽細胞	in vitro	該当せず	用量設定試験： 0, 3.91-500 µg/mL 主試験：0, 9.49-100 µg/mL	非	██████████	2215-TX-0006	4.2.3.7.7-1(参)

██████████：██████████，ART：アステラスリサーチテクノロジー株式会社，S9-：代謝活性化系非添加条件下

S9+：代謝活性化系添加条件下，NRU：ニュートラルレッド取り込み

反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す。（雄）及び（雌）は雌雄別の NOAEL であることを意味する。in vivo 小核試験の下線を施した投与量は無作用量を示す。生殖発生毒性試験の下線を施した投与量は母体及び胎・胎児における NOAEL を示す。

†：被験物質は AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

‡：被験物質は AS2582215-FM（1 ギルテリチニブ：1 フマル酸）

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号	添付資料番号
単回投与トキシコキネティクス試験	SD ラット	経口	3, 10, 30, 100	非	2215-TX-3006	4.2.3.1-2(参)
単回投与毒性試験 (投与量設定試験)	ビーグル犬	経口	雄：30, 100, 300, 1000† 雌：30, 100, 300†	非	2215-TX-3003	4.2.3.1-3(参)
単回投与トキシコキネティクス試験	ビーグル犬	経口	10, 30, 100, 300, 1000	非	2215-TX-3007	4.2.3.1-4(参)
3日間投与毒性試験 (投与量設定試験)	SD ラット	経口	30, 100, 300‡	非	2215-TX-3002	4.2.3.2-1(参)
1週間投与毒性試験 (投与量設定試験)	SD ラット	経口	1, 3, 10, 30‡	非	2215-TX-3004	4.2.3.2-2(参)
13週間投与毒性試験 (重要な試験)	SD ラット	経口	2.5, 5, 10, 20	適	2215-TX-0002	4.2.3.2-3
1週間投与毒性試験 (投与量設定試験)	ビーグル犬	経口	0.1, 1, 10, 100†	非	2215-TX-3005	4.2.3.2-4(参)
4週間投与毒性試験 (重要な試験)	ビーグル犬	経口	雄：1, 10, 100, 1000 雄追加：2.5, 5 雌：1, 2.5, 5	適	2215-TX-0003	4.2.3.2-5
13週間投与毒性試験 (重要な試験)	ビーグル犬	経口	1, 2.5, 5	適	2215-TX-0009	4.2.3.2-6
in vivo 小核試験 (重要な試験)	ICR マウス	経口	20, 65, 200	適	2215-TX-0008	4.2.3.3.2-2
胚・胎児発生試験 (重要な試験)	SD ラット	経口	0.3, 3, 10, 30	適	2215-TX-0011	4.2.3.5.2-2

†：被験物質は AS2582215-00 (ギルテリチニブ [フリー体])

‡：被験物質は AS2582215-FM (1 ギルテリチニブ：1 フマル酸)

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

2.6.7.3A トキシコキネティクス：ギルテリチニブ関連パラメータ（各試験のAUC）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

投与量 (mg/kg/日)	マウス		ラット		イヌ		ヒト†
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	CL-0101 / CL-0102
ギルテリチニブの AUC ₂₄ (ng·h/mL)							
0.1					112.7 (1 週)	178.9 (1 週)	
0.3				11.7 (妊娠 17 日)			
1			74.1 (1 週)	46.6 (1 週)	2924.9 (1 週)	3648.0 (1 週)	
1					592.75 (4 週)	534.05 (4 週)	
1					388.83 (13 週)	400.44 (13 週)	
2.4							6943 / 13463.35
2.5					1802.21 (4 週)	1521.73 (4 週)	
2.5			440.32 (13 週)	422.54 (13 週)	1355.33 (13 週)	1392.26 (13 週)	
3			167.6 (1 日)	123.1 (1 日)			
3			278.7 (1 週)	192.1 (1 週)			
3				307 (妊娠 17 日)			
4							31428 / 21573.86
5					5993.36 (4 週)	4812.49 (4 週)	
5			1102.79 (13 週)	874.77 (13 週)	6470.34 (13 週)	6001.47 (13 週)	
10			1036.6 (1 日)	806.8 (1 日)	2259.0 (1 日) ¶	2795.9 (1 日) ¶	
10			1935.7 (1 週)	1443.5 (1 週)	32032.1 (1 週)	25698.7 (1 週)	
10					8674.94 (1 週) ‡		
10			2925.39 (13 週)	1995.41 (13 週)			
10				1930 (妊娠 17 日)			
次ページに続く							

2.6.7.3 A トキシコキネティクス：ギルテリチニブ関連パラメータ（各試験の AUC）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

投与量 (mg/kg/日)	マウス		ラット		イヌ		ヒト†
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	CL-0101 / CL-0102
ギルテリチニブの AUC ₂₄ (ng·h/mL)							
20	4409.43 (2 日)	4250.55 (2 日)					
20			5701.56 (13 週)	4135.67 (13 週)			
30			5670.5 (1 日)	3972.9 (1 日)	14593 (1 日) §	12659 (1 日) §	
30					5975.2 (1 日) ¶	3835.6 (1 日) ¶	
30			7995.0 (3 日)	6308.5 (3 日)			
30			8826.5 (1 週)	6458.3 (1 週)			
30				5880 (妊娠 17 日)			
65	13183.73 (2 日)	18097.62 (2 日)					
100			10250.3 (1 日)	11246.0 (1 日)	27730 (1 日) §	20447 (1 日) §	
100					7096.1 (1 日) ¶	6168.3 (1 日) ¶	
100					6742.90 (1 日) ††		
100			14077.8 (3 日)	22811.4 (3 日)			
200	22537.60 (2 日)	27711.85 (2 日)					
300					26075 (1 日) §	28394 (1 日) §	
300					5545.4 (1 日) ¶	4538.2 (1 日) ¶	
300			6289.1 (3 日)	8398.2 (3 日)			
1000					34517 (1 日) §		
1000					12861.8 (1 日) ¶	13869.1 (1 日) ¶	
1000					8559.11 (1 日) ††		

†：急性骨髄性白血病患者を対象とした第 1 相試験 [CL-0101 及び CL-0102]（第 3 相試験の臨床推奨用量：120 mg/ヒト/日，第 3 相試験の最大臨床用量：200 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で各々 2.4 及び 4 mg/kg/日，CL-0101 は投与 15 日，CL-0102 は投与 28 日の数値）

‡：イヌ 4 週間投与毒性試験の投与 7 日の数値

§：イヌ単回投与毒性試験（投与量設定試験）

¶：イヌ単回投与トキシコキネティクス試験

††：イヌ 4 週間投与毒性試験の投与 1 日の数値

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

2.6.7.3 B トキシコキネティクス：ギルテリチニブ関連パラメータ（各試験の C_{max}）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

投与量 (mg/kg/日)	マウス		ラット		イヌ		ヒト† CL-0101 / CL-0102
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
ギルテリチニブの C _{max} (ng/mL)							
0.1					5.9 (1 週)	9.6 (1 週)	
0.3				0.847 (妊娠 17 日)			
1			5.8 (1 週)	4.1 (1 週)	156.7 (1 週)	197.0 (1 週)	
1					38.48 (4 週)	29.70 (4 週)	
1					24.24 (13 週)	23.95 (13 週)	
2.4							374.2 / 680.23
2.5					103.34 (4 週)	84.05 (4 週)	
2.5			32.99 (13 週)	32.48 (13 週)	79.45 (13 週)	81.75 (13 週)	
3			13.5 (1 日)	12.3 (1 日)			
3			23.1 (1 週)	13.8 (1 週)			
3				32.1 (妊娠 17 日)			
4							1462 / 1016.28
5					301.80 (4 週)	249.77 (4 週)	
5			84.97 (13 週)	68.52 (13 週)	329.27 (13 週)	305.43 (13 週)	
10			86.3 (1 日)	67.0 (1 日)	124.5 (1 日) ¶	161.1 (1 日) ¶	
10			133.4 (1 週)	115.1 (1 週)	1667.1 (1 週)	1261.1 (1 週)	
10					417.89 (1 週) ‡		
10			189.75 (13 週)	138.22 (13 週)			
10				148 (妊娠 17 日)			
次ページに続く							

2.6.7.3 B トキシコキネティクス：ギルテリチニブ関連パラメータ（各試験の C_{max}）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

投与量 (mg/kg/日)	マウス		ラット		イヌ		ヒト†
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	CL-0101 / CL-0102
ギルテリチニブの C _{max} (ng/mL)							
20	566.43 (2日)	618.94 (2日)					
20			304.43 (13週)	257.65 (13週)			
30			365.3 (1日)	290.8 (1日)	753 (1日) §	698 (1日) §	
30					298.7 (1日) ¶	203.8 (1日) ¶	
30			469.6 (3日)	402.3 (3日)			
30			467.0 (1週)	381.6 (1週)			
30				394 (妊娠 17日)			
65	1308.38 (2日)	1518.66 (2日)					
100			504.4 (1日)	625.6 (1日)	1454 (1日) §	962 (1日) §	
100					355.4 (1日) ¶	321.1 (1日) ¶	
100					353.75 (1日) ††		
100			695.8 (3日)	1153.8 (3日)			
200	1246.70 (2日)	1542.02 (2日)					
300					1470 (1日) §	1541 (1日) §	
300					272.2 (1日) ¶	245.9 (1日) ¶	
300			979.7 (3日)	1948.5 (3日)			
1000					1779 (1日) §		
1000					601.7 (1日) ¶	687.4 (1日) ¶	
1000					443.78 (1日) ††		

†：急性骨髄性白血病患者を対象とした第1相試験 [CL-0101 及び CL-0102]（第3相試験の臨床推奨用量：120 mg/ヒト/日，第3相試験の最大臨床用量：200 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で各々2.4 及び 4 mg/kg/日，CL-0101 は投与 15 日，CL-0102 は投与 28 日の数値）

‡：イヌ 4 週間投与毒性試験の投与 7 日の数値

§：イヌ単回投与毒性試験（投与量設定試験）

¶：イヌ単回投与トキシコキネティクス試験

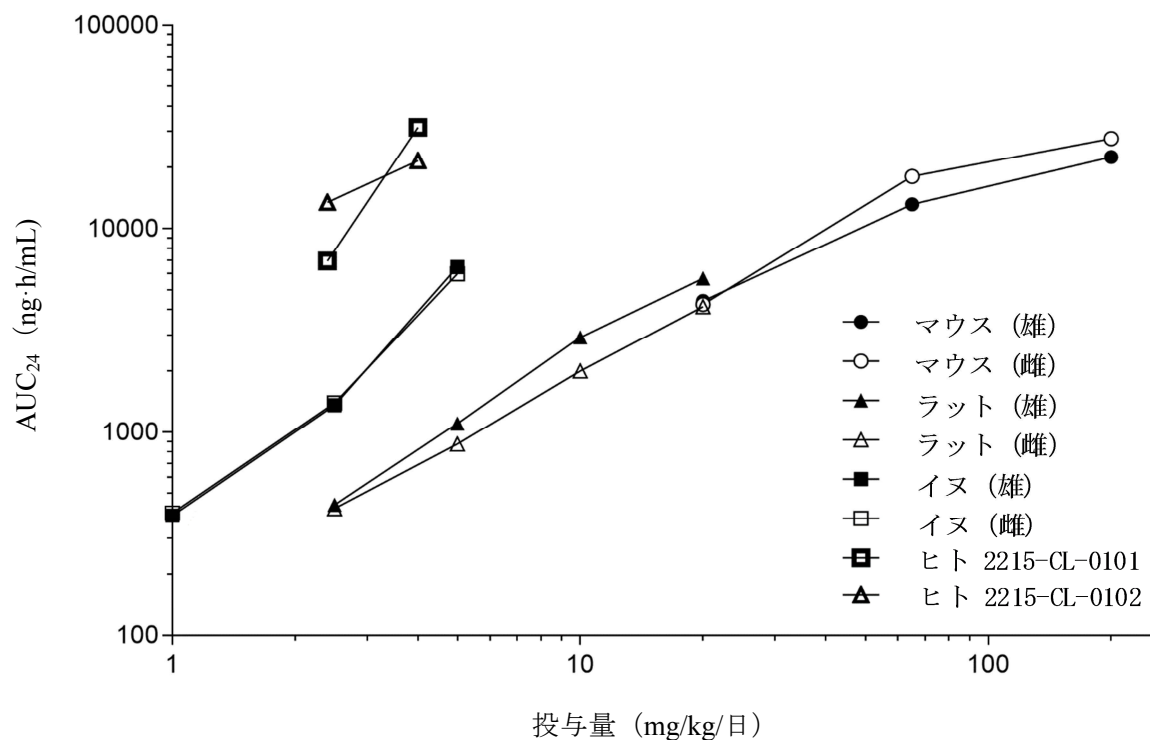
††：イヌ 4 週間投与毒性試験の投与 1 日の数値

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

2.6.7.3 C トキシコキネティクス：ギルテリチニブ関連パラメータ（AUC-グラフ）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

各動物種におけるギルテリチニブの AUC



[出典] マウス小核：2日（添付資料番号 4.2.3.3.2-2），ラット：13週（添付資料番号 4.2.3.2-3），イヌ：13週（添付資料番号 4.2.3.2-6），ヒト（急性骨髄性白血病患者男女合算値）：投与 15日（CL-0101，添付資料番号：5.3.5.2-1），投与 28日（CL-0102，添付資料番号：5.3.5.2-2）

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

ギルテリチニブフマル酸塩 バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
		「類縁物質 A」* (規格： █████%以下)		
GLP-R11001	99.0	█████ ¶	2215-TX-0001 2215-TX-0002 2215-TX-0003 2215-TX-0004 2215-TX-0005 2215-TX-0006 2215-TX-0008 2215-TX-0009 2215-TX-0010	ラット単回投与毒性試験（重要な試験） ラット 13 週間投与毒性試験（重要な試験） イヌ 4 週間投与毒性試験（重要な試験） 復帰突然変異試験（重要な試験） 染色体異常試験（重要な試験） in vitro 光毒性試験 マウス in vivo 小核試験（重要な試験） イヌ 13 週間投与毒性試験（重要な試験） ラット胚・胎児発生（投与量設定試験） ラット胚・胎児発生試験（重要な試験）
GLP-R11001 (追加分析)	98.6	█████ ¶	2215-TX-0011	ラット胚・胎児発生試験（重要な試験）
L44048343 †	99.1	不明	2215-TX-3006 2215-TX-3007	ラット単回投与トキシコキネティクス試験 イヌ単回投与トキシコキネティクス試験
L42370799 † ‡	不明	不明	2215-TX-3003 2215-TX-3005	イヌ単回投与毒性試験（投与量設定試験） イヌ 1 週間投与毒性試験（投与量設定試験）
L34766384 † ‡	不明	不明	2215-TX-3011	復帰突然変異試験（スクリーニング）
L35711805 † ‡	不明	不明	2215-TX-3008	復帰突然変異試験（スクリーニング）
L34870375 † ‡	不明	不明	2215-TX-3009	in vitro 小核試験（スクリーニング）
L35712792 † ‡	不明	不明	2215-TX-3010	マウス in vivo 小核試験（スクリーニング）
L35393901 † §	不明	不明	2215-TX-3002	ラット 3 日間投与毒性試験（投与量設定試験）
L35907912 † §	不明	不明	2215-TX-3004	ラット 1 週間投与毒性試験（投与量設定試験）
「類縁物質 A」* バッチ番号 UZ-14026 C6	█████	該当なし	2215-TX-0012	ラット 4 週間投与毒性試験（重要な試験）
			2215-TX-0013	復帰突然変異試験（重要な試験）
			2215-TX-0014	染色体異常試験（重要な試験）

†：非 GLP バッチ ‡：被験物質 AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]） §：被験物質 AS2582215-FM（1 ギルテリチニブ：1 フマル酸） ¶：本ロットの GMP の試験成績書から転記

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形 態)	投与量 (mg/kg)	性別及 び動物 数/群	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	添付資料番号 及び 試験番号
ラット/ SD	経口投与 (0.5 w/v%メ チルセルロー ス水溶液/懸 濁)	100, 300	5 雄 5 雌	100	300	<p>100 mg/kg : 投与後 1 日：無便, ↓便量及び黒色便 (潜血反応陽性†), 体重減少 (雌雄) 投与後 2 日：↓便量及び黒色便 (潜血反応陽性†), 体重増加抑制 (雌雄) 投与後 3 日：黒色便 (雄) ↓摂餌量：投与日-投与後 2 日及び投与後 2-4 日 (雄) 及び投与日-投与後 2 日 (雌) 剖検で異常所見なし (雌雄)</p> <p>300 mg/kg : 死亡又は瀕死屠殺例： 投与後 1 日に雄の全例及び雌 1 例が死亡し, 投与後 2 日に雌 2 例が死亡し, 雌 1 例が瀕死屠殺された。剖検所見として, 十二指腸, 空腸及び回腸内の暗色内容物貯留が雌雄で, 左前眼部の赤色巣が雄 1 例で, 胃及び盲腸の暗色内容物貯留, 前胃粘膜及び漿膜内の赤色巣, 胸腺の赤色巣並びに被毛疎が雌で認められた。病理組織学的検査では十二指腸粘膜で出血及び十二指腸粘膜上皮の空胞化が雌雄で認められ, 雄 1 例で前眼房の出血 (左眼のみ), 雌で前胃の出血及びびらん, 十二指腸の炎症細胞浸潤, 盲腸リンパ濾胞内のリンパ球壊死並びに胸腺のリンパ球壊死及び出血が認められた。 投与日：↓自発運動, 蒼白, 前房出血 (左眼のみ) (雄); ↓自発運動及び被毛疎 (腹部) (雌) 投与後 1 日：↓自発運動, 蒼白, ↓便量, 黒色便 (潜血反応陽性), 被毛疎, 体重減少 (雌) 投与後 2 日：↓自発運動, 蒼白, 低体温, 黒色便及び便による下腹部の汚れ (雌)</p> <p>生存例 (雌) : 投与後 1 日：↓便量, 体重減少‡ 投与後 2 日：↓自発運動, 蒼白§, 黒色便¶ (潜血反応陽性‡‡) 及び無便†† 投与後 3 日：↓便量‡ ↓摂餌量：投与日-投与後 2 日, 投与後 2-4 日及び投与後 4-7 日 剖検で異常所見なし</p>	4.2.3.1-1 2215-TX-0001
次ページに続く							

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	添付資料番号及び試験番号																													
ラット / SD	経口投与 (0.5 w/v%メチルセルローズ水溶液/懸濁)	用量設定群：100, 300, トキシコキネティクス群：3, 10, 30, 100	2雄 2雌	100	300	<p>用量設定群： 100 mg/kg： ↓体重及び摂餌量（雌雄） 300 mg/kg： 投与後1日に雌雄各1例が死亡。↓体重及び摂餌量，↓自発運動§§，蒼白§§，肝臓の淡色化及び小腸内の暗赤色内容物貯留§§（雌雄）</p> <p>トキシコキネティクス群： 3, 10, 30 及び 100 mg/kg： 被験物質投与に関連する一般状態の異常なし（雌雄）。</p> <p>投与日のギルテリチニブのトキシコキネティクス</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量 (mg/kg)</th> <th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th> <th colspan="2">AUC₂₄ (ng·h/mL)</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>13.5</td> <td>12.3</td> <td>167.6</td> <td>123.1</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>86.3</td> <td>67.0</td> <td>1036.6</td> <td>806.8</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>365.3</td> <td>290.8</td> <td>5670.5</td> <td>3972.9</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>504.4</td> <td>625.6</td> <td>10250.3</td> <td>11246.0</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)		雄	雌	雄	雌	3	13.5	12.3	167.6	123.1	10	86.3	67.0	1036.6	806.8	30	365.3	290.8	5670.5	3972.9	100	504.4	625.6	10250.3	11246.0	4.2.3.1-2(参) 2215-TX-3006
投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)																																	
	雄	雌	雄	雌																																
3	13.5	12.3	167.6	123.1																																
10	86.3	67.0	1036.6	806.8																																
30	365.3	290.8	5670.5	3972.9																																
100	504.4	625.6	10250.3	11246.0																																
次ページに続く																																				

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投 与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及 び動物 数/群	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	添付資料番号 及び 試験番号																													
イヌ/ ビーグ ル	経口投与 (0.5 w/v%メ チルセル ローズ水 溶液/懸 濁), 1週 間間隔で 用量漸増 単回投与	雄：30, 100, 300, 1000 雌：30, 100, 300	1雄 1雌	100	300	<p>30 mg/kg：被験物質投与に関連した所見なし（雌雄） 100 mg/kg：投与日に嘔吐（雌雄） 300 mg/kg： 投与後6日に雌が瀕死屠殺された。投与日に嘔吐（雌雄）；投与日に軟便（雄）；目やに+++，↓ 自発運動，タール状便（潜血反応陽性）+++，趾間炎症及び眼の異常（角膜潰瘍）\$\$\$，↓摂餌量 （雌）++++；↓白血球数，↓好酸球数，↓好酸球比率，↓リンパ球数，↓リンパ球比率，↓血小板数， ↑好中球比率，APTTの延長，↑AST，↑ALT，↑ALP，↑総ビリルビン，↑直接ビリルビン，↑クレ アチニン，↑グロブリン，↑トリグリセリド，↑総コレステロール，↓アルブミン濃度，↓A/G比， ↓無機リン，↓Ca，↓Na及び↓K；前肢及び後肢の趾間並びに角膜穿孔，盲腸，結腸及び直腸粘膜， 並びに腸間膜リンパ節の赤色化，及び下顎リンパ節の腫大（屠殺時）</p> <p>1000 mg/kg（雄）： 投与後6日に雄が瀕死屠殺された。嘔吐++++，↓自発運動++++，便色の異常（帯赤褐色，便潜血 反応陽性）\$\$\$\$，横臥位\$\$\$，下痢\$\$\$，趾間炎症（後肢）\$\$\$，外傷（後肢）\$\$\$，↓摂餌量++++， ↓赤血球数，↓ヘマトクリット値，↓ヘモグロビン濃度，↓好酸球数，↓好酸球比率，↓リンパ球数， ↓リンパ球比率，↓血小板数，↑好中球比率，PT及びAPTTの延長，↑AST，↑ALP，↑総ビリルビ ン，↑直接ビリルビン，↑グルコース，↑尿素窒素，↑クレアチニン，↑グロブリン，↑トリグリセ リド，↑総コレステロール，↓アルブミン濃度，↓A/G比，↓Ca，↓Na，↓K及び↓Cl，後肢の外傷， 後肢の趾間の穿孔，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸及び直腸粘膜の赤色化，並 びに腸骨，腸間膜，下顎及び腋窩リンパ節の赤色化（屠殺時）</p> <p>投与日のギルテリチニブのトキシコキネティクス</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量 (mg/kg)</th> <th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th> <th colspan="2">AUC₂₄ (ng·h/mL)</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>753</td> <td>698</td> <td>14593</td> <td>12659</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>1454</td> <td>962</td> <td>27730</td> <td>20447</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>1470</td> <td>1541</td> <td>26075</td> <td>28394</td> </tr> <tr> <td>1000</td> <td>1779</td> <td>データなし</td> <td>34517</td> <td>データなし</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)		雄	雌	雄	雌	30	753	698	14593	12659	100	1454	962	27730	20447	300	1470	1541	26075	28394	1000	1779	データなし	34517	データなし	4.2.3.1-3(参) 2215-TX-3003
投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)																																	
	雄	雌	雄	雌																																
30	753	698	14593	12659																																
100	1454	962	27730	20447																																
300	1470	1541	26075	28394																																
1000	1779	データなし	34517	データなし																																
次ページに続く																																				

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	添付資料番号及び試験番号																																		
イヌ/ビーグル	経口投与 (0.5 w/v% メチルセル ロース水溶 液/懸濁), 7 日間あるい は11日間間 隔で用量漸 増単回投与	10, 30, 100, 300, 1000	1雄 1雌	1000	> 1000	<p>10 mg/kg : 被験物質投与に関連した所見なし (雌雄)。 30 mg/kg : 投与日に嘔吐 (雌) 100 mg/kg : 投与日に嘔吐 (雌雄) 300 mg/kg : 投与日に嘔吐 (雌雄) 1000 mg/kg : 投与日に嘔吐及び下痢 (雌雄)</p> <p>投与日のギルテリチニブのトキシコキネティクス</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量 (mg/kg)</th> <th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th> <th colspan="2">AUC₂₄ (ng·h/mL)</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>124.5</td> <td>161.1</td> <td>2259.0</td> <td>2795.9</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>298.7</td> <td>203.8</td> <td>5975.2</td> <td>3835.6</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>355.4</td> <td>321.1</td> <td>7096.1</td> <td>6168.3</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>272.2</td> <td>245.9</td> <td>5545.4</td> <td>4538.2</td> </tr> <tr> <td>1000</td> <td>601.7</td> <td>687.4</td> <td>12861.8</td> <td>13869.1</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)		雄	雌	雄	雌	10	124.5	161.1	2259.0	2795.9	30	298.7	203.8	5975.2	3835.6	100	355.4	321.1	7096.1	6168.3	300	272.2	245.9	5545.4	4538.2	1000	601.7	687.4	12861.8	13869.1	4.2.3.1-4(参) 2215-TX-3007
投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)																																						
	雄	雌	雄	雌																																					
10	124.5	161.1	2259.0	2795.9																																					
30	298.7	203.8	5975.2	3835.6																																					
100	355.4	321.1	7096.1	6168.3																																					
300	272.2	245.9	5545.4	4538.2																																					
1000	601.7	687.4	12861.8	13869.1																																					

A/G比：アルブミン/グロブリン比, APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間, ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ, ALP：アルカリフォスファターゼ

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, PT：プロトロンビン時間, ↑：増加, ↓：減少

†：投与後7日の潜血反応は陽性でなかった。‡：投与後4日まで, §：投与後7日まで, ¶：投与後5日まで, ††：朝のみ, †††：投与後7日にも認められたが13日にはみられなかった。
§§：同用量群の死亡例(雌雄各1例)で認められた。††††：投与後4~6日に認められた。‡‡‡：投与後5~6日に認められた。§§§§：投与後6日に認められた。¶¶¶¶：投与後0~6日に認められた。

†††††：投与後31分及び投与後2日に認められた。‡‡‡‡‡：投与後3~5日に認められた。§§§§§：投与後3~6日に認められた。¶¶¶¶¶：投与後2~5日に認められた。

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：AS2582215-FM（1 ギルテリチニブ：1 フマル酸）

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別 及び 動物 数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	添付資料番号 及び 試験番号																								
ラット/SD	経口投与 (0.5 w/v%メチル セルロース水溶液 /懸濁)	3日間	0, 30, 100, 300	2雄 2雌	得られな かった	<p>死亡：100 mg/kg 以上（雌雄） ≥ 30 mg/kg： ↓体重増加量及び摂餌量（雌雄） 腸間膜リンパ節：暗赤色化（雄） 100 mg/kg： 肛門周囲の被毛の汚れ，肝臓：淡色化（雄） 黒色便，十二指腸から盲腸までの黒色内容物，並びに前胃： 暗赤色巢，腺胃：暗赤色点（雌） ≥ 100 mg/kg： 暗赤色の腸間膜リンパ節（雌） 十二指腸から盲腸までの黒色内容物（雄） 300 mg/kg： 流涙，腹臥位及び間代性痙攣，腺胃：暗赤色点，十二指腸/ 空腸の黒色内容物（雄） 卵巣：暗赤色点，十二指腸及び空腸の黒色内容物（雌）</p> <p>投与1日のギルテリチニブのトキシコキネティクス</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量 (mg/kg)</th> <th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th> <th colspan="2">AUC₂₄ (ng·h/mL)</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>469.6</td> <td>402.3</td> <td>7995.0</td> <td>6308.5</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>695.8</td> <td>1153.8</td> <td>14077.8</td> <td>22811.4</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>979.7</td> <td>1948.5</td> <td>6289.1</td> <td>8398.2</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)		雄	雌	雄	雌	30	469.6	402.3	7995.0	6308.5	100	695.8	1153.8	14077.8	22811.4	300	979.7	1948.5	6289.1	8398.2	4.2.3.2-1(参) 2215-TX-3002
投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₂₄ (ng·h/mL)																												
	雄	雌	雄	雌																											
30	469.6	402.3	7995.0	6308.5																											
100	695.8	1153.8	14077.8	22811.4																											
300	979.7	1948.5	6289.1	8398.2																											
次ページに続く																															

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：AS2582215-FM（1 ギルテリチニブ：1 フマル酸）

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び動 物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	添付資料番号 及び試験番号																									
ラット/ SD	経口投与 (0.5 w/v%メチル セルロース水溶液 /懸濁)	1 週間	0, 1, 3, 10, 30	5 雄 5 雌	3 (雄) 10 (雌)	<p>死亡例なし。 1 及び 3 mg/kg： 被験物質投与に関連した所見なし（雌雄）。</p> <p>10 mg/kg： 胸骨髄のうっ血及び細胞数減少，大腿骨髄の細胞数減少，脾臓の髄外造 血減少及び肺の肺胞泡沫細胞（雄）</p> <p>30 mg/kg： ↓体重，↓摂餌量，↑ヘマトクリット値，↑ヘモグロビン濃度，↑赤血球数， ↑アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，↑アラニンアミノトランス フェラーゼ，↓網赤血球比及び↓脾臓の絶対重量，胸骨髄及び大腿骨髄の うっ血及び細胞数減少，脾臓：うっ血，白及び赤脾髄の単細胞壊死，胸 腺のリンパ球壊死，肺の肺胞泡沫細胞，副腎皮質の単細胞壊死，及び回 腸粘膜上皮細胞の空胞化（雌雄）；↓白血球数，↓リンパ球数，↓血小板数， ↓カリウム，↓クロライド，↑尿素窒素，↑腎臓の相対重量，脾臓の髄外造 血減少，肺の軽度な間質性肺炎，腺胃の腺拡張，腎臓の皮質近位尿管 及び髓質集合管の空胞化及び網膜の桿状体錐状体層の軽微な空胞化 （雄）；十二指腸の粘膜上皮細胞の空胞化（雌）</p> <p>投与 1 日及び 7 日のギルテリチニブのトキシコキネティクス AUC₂₄ (ng·h/mL)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>1</th> <th>3</th> <th>10</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄 (1 日)</td> <td>66.2</td> <td>249.7</td> <td>1559.5</td> <td>5105.1</td> </tr> <tr> <td>(7 日)</td> <td>74.1</td> <td>278.7</td> <td>1935.7</td> <td>8826.5</td> </tr> <tr> <td>雌 (1 日)</td> <td>54.8</td> <td>181.8</td> <td>1180.7</td> <td>5130.8</td> </tr> <tr> <td>(7 日)</td> <td>46.6</td> <td>192.1</td> <td>1443.5</td> <td>6458.3</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg/日)	1	3	10	30	雄 (1 日)	66.2	249.7	1559.5	5105.1	(7 日)	74.1	278.7	1935.7	8826.5	雌 (1 日)	54.8	181.8	1180.7	5130.8	(7 日)	46.6	192.1	1443.5	6458.3	4.2.3.2-2(参) 2215-TX-3004
投与量 (mg/kg/日)	1	3	10	30																												
雄 (1 日)	66.2	249.7	1559.5	5105.1																												
(7 日)	74.1	278.7	1935.7	8826.5																												
雌 (1 日)	54.8	181.8	1180.7	5130.8																												
(7 日)	46.6	192.1	1443.5	6458.3																												
次ページに続く																																

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：AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び動 物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	添付資料番号 及び試験番号
イヌ/ ビーグ ル	経口投与 (0.5 w/v%メチル セルロース水溶液 /懸濁)	1週間	0.1, 1, 10, 100	1雄 1雌	1	<p>瀕死屠殺（雄♂）及び死亡（雌♀）：100 mg/kg 0.1及び1 mg/kg： 被験物質投与に関連した所見なし（雌雄）。</p> <p>10 mg/kg： ↑アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、胸腺並びに直腸及び腸間膜リンパ節のリンパ濾胞のリンパ球壊死（雌雄）；↑グルコース、十二指腸及び空腸粘膜の赤色化、並びに脾臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の増加、腸間膜リンパ節リンパ濾胞の萎縮、脾臓白脾髄の萎縮、食道粘膜のびらん／壊死、十二指腸及び空腸の粘膜のびらん／壊死及び固有層のうっ血（雄）；↑総コレステロール、↓無機リン、↓カルシウム、回腸及び盲腸内リンパ濾胞のリンパ球壊死（雌）</p> <p>100 mg/kg： 嘔吐、↓自発運動、便色の異常（帯赤褐色、潜血反応陽性）、下痢、粘液便、↓摂餌量、↓体重、盲腸、結腸及び直腸粘膜の赤色化、腸間膜リンパ節の赤色化、胸腺リンパ球壊死、腸間膜リンパ節リンパ濾胞のリンパ球壊死及び萎縮、及び洞内赤血球、脾臓白脾髄の萎縮、食道粘膜びらん／壊死、副腎束状帯細胞内脂肪減少（雌雄）；軟便、↑赤血球数、↑ヘマトクリット値、↑ヘモグロビン濃度、↑アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、↑アルカリフォスファターゼ、↑グロブリン、↑尿素窒素、↑クレアチニン、↑総コレステロール、↑トリグリセリド、↑グルコース及び↑無機リン、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、↓アルブミン濃度、↓A/G比、↓カルシウム、↓ナトリウム及び↓クロライド並びに白血球形態の異常（核及び細胞質の不明瞭）、食道、胃幽門部、空腸及び回腸の粘膜の赤色化並びに胆汁の粘稠化、脾臓白脾髄及び赤脾髄の単細胞壊死、食道粘膜の出血、胃幽門部で粘膜固有層の出血、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸で粘膜のびらん／壊死、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸の粘膜固有層の出血、回腸、盲腸、結腸及び直腸の粘膜固有層又は粘膜下組織への細胞浸潤、盲腸及び直腸リンパ濾胞内リンパ球壊死、肝臓クッパー細胞の肥大及び貪食像、腎臓近位尿細管上皮の空胞化、副腎類洞内の好中球並びに精巢で生殖細胞の単細胞壊死（雄）；盲腸、結腸及び直腸粘膜固有層の出血（雌）</p>	4.2.3.2-4(参) 2215-TX-3005
次ページに続く							

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：AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び動 物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	添付資料番号 及び試験番号				
イヌ/ ビーグ ル	経口投与 (0.5 w/v%メチル セルロース水溶液 /懸濁)	1週間	0.1, 1, 10, 100	1雄 1雌	1	投与1日及び7日のギルテリチニブのトキシコキネティクス AUC ₂₄ (ng·h/mL)	4.2.3.2-4(参) 2215-TX-3005				
						投与量 (mg/kg/日)		0.1	1	10	100
						雄(1日)		70.0	976.9	11079.9	28303.2
						(7日)		112.7	2924.9	32032.1	データなし
						雌(1日)		78.2	1188.9	5810.4	16704.7
(7日)	178.9	3648.0	25698.7	データなし							

↓：減少，↑：増加，A/G比：アルブミン／グロブリン比

†：投与5日，‡：投与5日の投与前に死亡発見

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

報告書の表題：A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Rats Followed by a 4-Week Reversibility Study

動物種/系統：ラット/Crl:CD (SD)

投与期間：13 週間

添付資料番号：4.2.3.2-3

試験開始時週齢：7 週齢（投与開始時）

休薬期間：4 週間

試験番号：2215-TX-0002

初回投与年月日：雄：20 年 月 日，雌：20 年 月 日

投与方法：経口投与

GLP 適用：適

溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁

特記事項：なし

無毒性量：2.5 mg/kg/日未満

トキシコキネティクス		0 (対照)		2.5		5		10		20	
1 日投与量 (mg/kg)		3/雄	3/雌	9/雄	9/雌	9/雄	9/雌	9/雄	9/雌	9/雄‡	9/雌‡
t _{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	6	6	6	8	8	6	6	10
	投与 14 日	NC	NC	6	6	6	4	6	6	8	6
	投与 28 日	NC	NC	6	6	6	4	6	6	6	6
	投与 56 日	NC	NC	6	6	8	4	8	6	2	4
	投与 91 日	NC	NC	6	6	8	4	6	6	4	4
C _{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	9.44	10.60	27.46	21.74	62.99	60.26	227.94	212.34
	投与 14 日	NC	NC	15.74	13.17	47.21	32.64	116.47	92.35	285.50	223.77
	投与 28 日	NC	NC	18.89	17.42	53.60	38.71	156.83	105.11	323.81	287.47
	投与 56 日	NC	NC	24.36	20.83	69.87	44.79	153.76	119.07	417.66	248.93
	投与 91 日	NC	NC	32.99	32.48	84.97	68.52	189.75	138.22	304.43	257.65
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	120.72	118.76	360.30	280.41	829.81	857.81	3090.92	3050.03
	投与 14 日	NC	NC	203.80	159.85	590.77	418.35	1296.34	1027.76	4512.58	3233.58
	投与 28 日	NC	NC	216.53	212.07	676.20	495.50	1839.64	1448.57	5060.56	3691.68
	投与 56 日	NC	NC	288.77	270.03	816.21	575.16	2116.85	1503.16	5234.35	3432.66
	投与 91 日	NC	NC	440.32	422.54	1102.79	874.77	2925.39	1995.41	5701.56	4135.67

次ページに続く

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

投与期間中の特記すべき所見											
1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20		
動物数	15/雄	15/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	
死亡又は瀕死屠殺	0	0	1§	0	0	0	0	0	0	1	
体重 (g) :											
投与 91 日¶	608.8	331.5	<u>565.3</u> *†††‡	339.0	<u>544.6</u> *†††	320.3	<u>486.4</u> *†††	<u>306.7</u> *¶¶¶	<u>380.5</u> *†††	<u>264.5</u> ** ¶¶¶§§	
増加量 (投与 1-3 日)	14.8	5.5	17.1	3.0	16.1	3.5	12.2	3.3	<u>1.9</u> *†††	<u>0.1</u> *†††	
増加量 (投与 3-7 日)	32.8	12.7	32.8	14.6	30.6	15.3	28.9	11.3	<u>18.9</u> *†††	9.1	
増加量 (投与 7-10 日)	22.7	11.8	21.8	12.0	20.5	11.4	<u>16.9</u> *†††	9.5	<u>9.9</u> *†††	<u>6.9</u> *††	
増加量 (投与 10-14 日)	26.6	12.9	24.7	10.8	23.5	11.7	22.7	<u>8.7</u> *††	<u>14.6</u> *†††	<u>5.9</u> *†††	
増加量 (投与 14-17 日)	16.5	6.0	15.5	4.2	13.4	3.2	<u>10.7</u> *†††	2.7	<u>1.1</u> *†††	<u>1.1</u> *†††	
増加量 (投与 17-21 日)	26.9	10.0	23.1	12.3	<u>21.1</u> *††	12.5	<u>19.1</u> *†††	7.8	<u>8.7</u> *†††	<u>6.4</u> *††	
増加量 (投与 21-24 日)	9.2	2.8	7.6	4.9	10.4	3.1	<u>4.7</u> *††	5.5	<u>2.3</u> *†††	2.1	
増加量 (投与 24-28 日)	26.3	11.3	20.5	12.9	<u>19.2</u> *††	9.9	<u>15.5</u> *†††	8.5	<u>11.2</u> *†††	<u>5.7</u> *¶¶¶	
増加量 (投与 28-35 日)	35.7	13.1	30.8	12.6	<u>26.9</u> *†††	11.9	<u>23.5</u> *†††	10.4	<u>14.7</u> *†††	9.6	
増加量 (投与 35-42 日)	24.8	12.0	24.2	12.6	21.4	10.9	<u>15.0</u> *†††	9.9	<u>0.1</u> *†††	<u>2.6</u> *†††	
増加量 (投与 42-49 日)	23.7	2.7	18.9‡‡	4.9	18.3	5.8	<u>15.1</u> *†††	5.5	<u>14.0</u> *†††	3.0§§	
増加量 (投与 49-56 日)	19.1	7.8	18.1‡‡	8.8	<u>12.9</u> *¶¶¶	5.5	<u>6.8</u> *¶¶¶	5.3	<u>-1.4</u> *¶¶¶	2.4§§	
増加量 (投与 56-63 日)	23.1	7.7	<u>14.9</u> *¶¶¶‡‡	5.8	18.3	6.8	<u>15.4</u> *¶¶¶	5.9	21.1	4.6§§	
増加量 (投与 63-70 日)	21.4	8.1	22.0‡‡	12.4	16.8	6.5	<u>10.6</u> *¶¶¶	7.5	<u>10.3</u> *¶¶¶	6.3§§	
増加量 (投与 70-77 日)	13.9	4.7	9.4‡‡	4.6	<u>7.1</u> *¶¶¶	3.6	<u>5.4</u> *¶¶¶	2.5	<u>-3.5</u> *¶¶¶	3.1§§	
増加量 (投与 77-84 日)	8.5	5.1	10.0‡‡	5.2	5.3	4.7	<u>0.8</u> *¶¶¶	4.3	5.7	5.6§§	
増加量 (投与 84-91 日)	8.7	5.4	9.0‡‡	5.9	9.2	2.0	7.3	5.5	<u>-5.5</u> *¶¶¶	<u>-1.2</u> *†††§§	

次ページに続く

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	15/雄	15/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
摂餌量 (g/day) : 投与 1-3 日	24.7	19.4	25.9	19.3	25.3	19.1	25.5	18.6	22.7**††	18.1
投与 3-7 日	27.1	19.3	28.1	19.0	26.8	19.4	26.8	18.4	22.7**††	17.5**††
投与 7-10 日	26.7	19.0	27.2	19.4	26.5	18.8	26.2	18.3	23.0**††	17.5**††
投与 10-14 日	27.1	19.9	27.3	19.8	26.8	19.5	26.5	18.7	23.8**††	17.9**††¶
投与 14-17 日	27.5	19.6	26.6	19.3	26.2	18.8	25.9	17.9**††¶	23.0**††	17.1**††¶
投与 17-21 日	27.9	20.8	27.3	20.9	27.0	20.3	26.4	19.5	23.6**††	18.5**††
投与 21-24 日	26.8	19.9	25.5	19.8	25.6	19.1	23.9**††	18.6	22.6**††	17.3**††
投与 24-28 日	28.6	20.8	27.8	21.0	27.2	19.7	25.9**††	19.2	23.9**††	17.6**††
投与 28-35 日	28.6	20.2	27.1	19.8	26.7	19.4	25.8**††	18.9	23.8**††	17.7**††
投与 35-42 日	28.3	20.3	27.2	20.5	26.3	19.8	25.1***††	19.0	22.1**††	17.0**††
投与 42-49 日	28.5	19.5	26.8‡‡	19.5	26.3	19.1	25.2***††	18.7	24.7**††	17.1***††§§
投与 49-56 日	27.5	18.8	26.4‡‡	19.2	25.6	18.2	23.2***††¶	17.9	20.6**††¶	15.7***††§§
投与 56-63 日	28.5	19.0	26.7‡‡	19.6	25.8**††	18.5	25.1***††	17.7	24.5**††	16.7***††§§
投与 63-70 日	27.9	18.5	27.4‡‡	19.6	25.4	18.1	23.8**††	17.7	22.5**††	16.6**††§§
投与 70-77 日	27.9	19.2	26.6‡‡	19.9	25.3	18.2	23.5***††	17.7**††	20.7**††	16.5***††§§
投与 77-84 日	27.5	19.1	26.0‡‡	19.3	24.6**††	18.0	22.3***††	17.9	21.7**††	16.8***††§§
投与 84-91 日	25.7	17.8	25.2‡‡	18.3	23.5	16.6	22.5***††	16.9	19.5**††	15.0**††¶§§
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	15/雄	15/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
一般状態 [動物数]										
20 mg/kg 投与群の死亡例 (雌)										
自発運動の減少										P [1]
緩徐呼吸										P [1]
低体温										P [1]
赤色尿										P [1]
蒼白										P [1]
流涙										P [1]
生存例										
検査動物数	15	15	9	10	10	10	15	15	15	14
自発運動の減少	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
便量の減少	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
サテライト群における 20 mg/kg 投与群の死亡例 (雄)										
自発運動の減少									P [1]	
便量の減少									P [1]	
眼科学的検査 [動物数]										
細隙灯顕微鏡検査										
水晶体混濁 (前囊)										
投与前	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 4 週	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 6 週	---	---	NA	NA	NA	NA	---	NA	---	---
投与 8 週	---	---	---††	---	---	---	---	---	---	---§§
投与 10 週	---	---	NA	NA	NA	NA	---	NA	---	---§§
投与 13 週	---	---	---††	---	---	---	---	---	P [2]	---§§
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	15/雄	15/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
尿検査										
pH (5.5/6.5/7/7.5/8/8.5/9)										
投与4週	0/0/0/0/5/10	0/1/0/1/0/8/4	0/0/0/0/0/1/9	0/1/0/0/1/0/6/1	0/0/0/0/1/1/4/4	0/0/0/2/2/2/3/1	0/0/0/0/0/2/9/4	0/0/0/1/0/0/9/5	0/2/2/2/2/6/1/0	0/1/1/1/4/2/6/0
投与8週	0/0/0/0/2/6/7	0/0/1/1/2/5/2/4	0/0/0/1/0/1/4/3	0/1/0/1/0/1/4/3	0/0/0/3/0/2/3/2	0/0/1/1/2/2/2/2	0/0/0/2/1/4/8/0	0/0/1/2/3/3/4/2	1/4/3/1/3/2/1/0	1/3/0/3/2/3/2/0
投与13週	0/0/0/0/0/4/11	0/2/0/1/2/3/5/2	0/0/0/0/0/3/1/5	0/1/1/2/2/2/1/1	0/0/0/1/1/3/1/4	0/0/3/0/1/1/5/0	0/0/0/0/1/4/9/1	0/3/1/1/1/1/6/2	0/2/3/5/5/0/0/0	0/2/2/2/1/4/1/2
グルコース (-/±/1+/2+/3+)										
投与4週	15/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	12/1/1/0/1	15/0/0/0/0/0
投与8週	15/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	9/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	13/1/0/1/0	14/0/0/0/0/0
投与13週	15/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	9/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	15/0/0/0/0/0	12/1/0/0/2	14/0/0/0/0/0
ケトン体 (-/±/1+/2+/3+)										
投与4週	2/3/7/3/0	6/8/1/0/0	0/0/6/4/0	5/4/1/0/0	2/3/3/2/0	5/5/0/0/0	0/5/8/2/0	7/7/1/0/0	2/7/6/0/0	6/5/4/0/0
投与8週	1/2/8/4/0	10/4/1/0/0	1/3/2/3/0	8/2/0/0/0	5/1/3/1/0	9/0/1/0/0	0/6/9/0/0	10/5/0/0/0	2/7/6/0/0	8/5/1/0/0
投与13週	2/3/10/0/0	9/5/1/0/0	1/2/4/2/0	6/3/1/0/0	6/2/1/1/0	6/3/1/0/0	3/4/8/0/0	10/4/1/0/0	10/4/1/0/0	9/5/0/0/0
潜血 (-/±/1+/2+/3+)										
投与4週	14/0/1/0/0	14/1/0/0/0	9/0/1/0/0	10/0/0/0/0	9/0/1/0/0	10/0/0/0/0	15/0/0/0/0	15/0/0/0/0	9/2/1/2/1/1	13/0/0/1/1
投与8週	14/1/0/0/0	15/0/0/0/0	7/1/1/0/0	9/1/0/0/0	10/0/0/0/0	10/0/0/0/0	14/1/0/0/0	15/0/0/0/0	10/1/3/1/0	14/0/0/0/0
投与13週	14/1/0/0/0	13/2/0/0/0	7/1/1/0/0	10/0/0/0/0	8/2/0/0/0	10/0/0/0/0	15/0/0/0/0	15/0/0/0/0	8/4/2/1/0	13/0/0/0/1
尿量 (mL)										
投与4週	12.77	9.64	11.06	8.72	18.13	9.88	13.13	8.07	23.20***	8.21
投与8週	14.90	12.19	12.37**	9.15	20.47	8.92	11.33	10.41	24.55	8.84§§
投与13週	12.21	12.39	11.04**	12.05	16.77	10.21	11.98	11.08	21.43***	13.31§§
ナトリウム (mEq)										
投与4週	1.646	1.119	1.398	1.033	1.630	1.091	1.497	1.121	1.307***	0.973
投与8週	1.834	1.216	1.533***	1.073	1.675	1.034	1.364***	1.047	1.215***	0.805***§§
投与13週	1.667	1.253	1.468**	1.190	1.562	1.199	1.261***	1.175	1.088***	0.945***§§
カリウム (mEq)										
投与4週	3.334	2.298	3.137	2.130	3.328	2.273	3.029	2.255	2.789***	1.999
投与8週	3.632	2.441	3.202***	2.058	3.227***	2.098	2.832***	2.234	2.543***	1.739***§§
投与13週	3.359	2.509	3.083**	2.330	3.219	2.240	2.993	2.407	2.619***	2.076***§§
クロライド (mEq)										
投与4週	2.127	1.369	1.882	1.312	2.113	1.366	1.870***	1.346	1.601***	1.213
投与8週	2.322	1.485	2.030**	1.292	2.133	1.218	1.775***	1.292	1.428***	1.050***§§
投与13週	2.100	1.499	1.851**	1.407	2.000	1.408	1.739***	1.483	1.491***	1.281§§
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	15/雄	15/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
血液学的検査										
検査動物数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	9.146	7.616	8.971	7.902	9.136	<u>8.092</u> **††	9.328	<u>8.032</u> **††	<u>9.624</u>	<u>8.158</u> **†††
MCV (fL)	50.95	55.38	51.98	54.90	50.92	<u>52.84</u> **†††	<u>49.32</u>	<u>52.82</u> **†††	<u>48.84</u> **††	<u>51.73</u> **†††
MCH (pg)	17.18	19.20	17.58	18.84	17.32	<u>18.14</u> **†††	<u>16.55</u>	<u>17.96</u> **†††	<u>16.41</u>	<u>17.53</u> **†††
網赤血球比 (%)	2.05	2.22	2.02	2.03	2.04	1.94	2.03	1.66**†††	2.36	1.84
白血球数 (10 ³ /μL)	6.839	4.767	8.033	<u>3.614</u>	5.532	<u>3.713</u>	<u>4.657</u> **†††	<u>3.146</u> **†††	5.874	<u>3.082</u> **††
白血球分類, 好中球比率 (%)	24.45	19.32	20.29	19.88	20.87	21.37	22.41	23.01	<u>42.34</u> **†††	<u>32.73</u> **†††
白血球分類, 好中球数 (10 ³ /μL)	1.631	0.862	1.589	0.722	1.145	0.759	0.994**†††	0.687	<u>2.421</u>	0.956
白血球分類, リンパ球比率 (%)	69.15	74.94	74.21	72.95	72.16	71.97	70.55	68.85	<u>51.04</u> **†††	<u>59.32</u> **†††
白血球分類, リンパ球数 (10 ³ /μL)	4.761	3.625	6.007	<u>2.634</u>	4.002	<u>2.709</u>	<u>3.332</u>	<u>2.203</u> **†††	<u>3.056</u>	<u>1.876</u> **†††
白血球分類, 好酸球数 (10 ³ /μL)	0.123	0.080	0.130	0.060	0.111	0.073	0.091	0.062	<u>0.062</u> **††	0.079
白血球分類, 好塩基球比率 (%)	0.35	0.29	0.41	0.23	0.28	0.18	0.23	0.23	0.28	<u>0.12</u> **††
白血球分類, 好塩基球数 (10 ³ /μL)	0.024	0.016	0.032	0.008**††	0.017	0.007**††	0.012	0.008**††	0.018	<u>0.002</u> **†††
白血球分類, 大型非染色細胞数 (10 ³ /μL)	0.093	0.062	0.050	0.060	0.051	0.046	0.049	0.043	0.061	<u>0.029</u> **††
血液生化学的検査										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)	76.8	84.2	80.9	87.6	128.8	88.9	<u>99.3</u> **†††	97.9	<u>152.9</u> **†††	<u>169.0</u> **†††
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	31.6	29.6	38.7	42.4	74.1	37.3	<u>45.8</u> **†††	45.4	<u>64.1</u> **†††	<u>77.0</u> **†††
トリグリセリド (mg/dL)	58.0	31.3	44.2	42.5	62.1	30.0	57.5	22.7	40.4	<u>18.4</u> **†††
クロライド (mEq/L)	107.8	108.1	108.1	107.8	107.4	106.7	106.4	107.6	<u>104.0</u> **†††	107.1
総蛋白 (g/dL)	5.98	6.57	5.82	6.50	6.10	6.39	6.12	6.43	5.74	6.26
アルブミン濃度 (g/dL)	2.78	3.81	2.71	3.78	2.98**†††	3.59	2.85	3.53	<u>2.36</u> **†††	<u>3.30</u> **†††
グロブリン濃度 (g/dL)	3.20	2.76	3.11	2.72	3.12	2.80	3.27	2.90	3.38	2.96
蛋白分画, アルブミン分画 (%)	46.30	58.17	46.63	58.02	48.88	56.07	46.65	<u>54.75</u> **†††	<u>41.25</u> **†††	<u>52.61</u> **†††
蛋白分画, α ₁ -グロブリン分画 (%)	22.84	16.05	22.17	16.48	22.44	16.53	23.81	16.81	24.78	<u>17.74</u> **†††
蛋白分画, α ₂ -グロブリン分画 (%)	7.89	5.74	7.82	5.53	7.10**††	5.82	7.49	6.01	7.97	<u>6.66</u> **††
蛋白分画, β-グロブリン分画 (%)	16.75	13.34	17.56	14.25	16.83	<u>15.47</u> **†††	17.83	<u>17.22</u> **†††	<u>21.41</u> **†††	<u>18.40</u> **†††
蛋白分画, γ-グロブリン分画 (%)	6.22	6.70	5.82	<u>5.72</u> **††	<u>4.75</u> **†††	<u>6.11</u>	<u>4.22</u> **†††	<u>5.21</u> **†††	<u>4.59</u> **†††	<u>4.59</u> **†††
蛋白分画, アルブミン/グロブリン比	0.865	1.393	0.879	1.383	0.961	<u>1.280</u> **††	0.877	<u>1.212</u> **†††	<u>0.711</u> **†††	<u>1.119</u> **†††
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	10/雄	10/雌	9/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	9/雌
剖検 [動物数]										
20 mg/kg 投与群の死亡例 (雌)										
胸腔： 胸水										P [1]
心臓： 赤色化, 左心耳										P [1]
肺： 水腫										P [1]
赤色巣										P [1]
気管/気管支： 白色泡沫液										P [1]
腎臓： 白色巣										P [1]
計画屠殺動物										
検査動物数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
肺： 白色巣	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---
サテライト群における 20 mg/kg 投与群の死亡例 (雄)										
腎臓： 白色巣									P [1]	
臓器重量										
下垂体 (mg)	11.21	17.41	11.07	16.75	10.12	<u>14.04</u> **††	9.11**††	<u>12.68</u> **††	7.57**††	<u>10.11</u> **††
(mg/100g 体重)	1.96	5.55	2.08	5.27	1.96	<u>4.70</u> **††	1.96	<u>4.45</u> **††	2.15	<u>4.10</u> **††
胸腺 (mg)	318.6	258.8	302.1	274.6	273.8	212.0	<u>184.0</u> **††	<u>190.3</u> **††	<u>163.5</u> **††	<u>164.3</u> **††
(mg/100g 体重)	55.5	82.2	56.6	86.3	53.0	70.7	<u>39.5</u> **††	<u>66.9</u>	<u>45.4</u>	<u>66.6</u>
脾臓 (mg)	849.9	639.9	725.2	<u>527.0</u> **††	<u>651.2</u> **††	<u>476.2</u> **††	<u>563.0</u> **††	<u>457.5</u> **††	<u>496.8</u> **††	<u>365.9</u> **††
(mg/100g 体重)	147.4	203.4	135.2	<u>165.5</u> **††	<u>125.3</u>	<u>158.1</u> **††	<u>121.8</u>	<u>160.1</u> **††	139.5	<u>147.3</u> **††
肺 (mg)	1467.4	1141.8	1456.8	1102.9	1364.0	1119.2	1301.6**††	1045.8**††	1212.5**††	1050.7**††
(mg/100g 体重)	255.3	364.9	271.2	348.6	263.7	373.6	<u>282.1</u> **††	367.6	<u>343.3</u> **††	<u>423.7</u> **††
腎臓 (mg)	3471.1	1960.9	3252.1	2027.2	3111.9	1887.5	3028.3**††	1820.5	3089.3**††	1843.0
(mg/100g 体重)	602.2	625.2	604.2	636.6	601.4	628.9	654.8	639.0	<u>878.4</u> **††	<u>741.8</u> **††
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	10/雄	10/雌	9/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	9/雌
病理組織学的検査 [動物数]										
20 mg/kg 投与群の死亡例 (雌)										
心臓										
心筋/心内膜, 左心房炎症										+ [1]
左心室, 細菌性血栓										P [1]
胸腺										
萎縮										± [1]
下顎リンパ節										
リンパ球壊死										± [1]
パリエル板										
リンパ球壊死										± [1]
肺										
水腫										+ [1]
出血										+ [1]
十二指腸										
粘膜上皮, 微小空胞化										± [1]
盲腸										
細菌コロニー										P [1]
肝臓										
クッパー細胞肥大										+ [1]
中間帯空胞化										+ [1]
腎臓										
細菌コロニー										P [1]
尿細管, 好塩基性変化										+ [1]
硝子円柱										+ [1]
好中球浸潤										+ [1]
尿細管, 硝子滴										± [1]
尿細管壊死										± [1]
副腎										
束状帯細胞肥大										+ [1]
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
	10/雄	10/雌	9/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	9/雌
動物数										
病理組織学的検査 [動物数]										
計画屠殺動物										
検査動物数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
胸骨髄										
細胞数減少	---	---	---	---	---	---	---	---	+ [8]	+ [2]
大腿骨髄										
細胞数減少	---	---	---	---	---	---	---	---	+ [5]	+ [2]
胸腺										
萎縮	± [1]	---	---	---	---	---	± [3]	---	± [9]	± [1], + [1]
リンパ球壊死	---	---	---	---	---	---	---	---	± [2], + [3]	± [2]
脾臓										
白脾髄萎縮	---	---	---	---	---	---	---	---	± [5]	± [1]
脾洞, 拡張	---	---	---	---	± [1]	± [1]	± [7]	± [5]	± [10]	± [5]
微小肉芽腫	---	---	---	---	---	---	---	---	+ [1]	---
下顎リンパ節										
微小肉芽腫	---	---	---	---	---	---	---	---	± [1]	---
腸間膜リンパ節										
リンパ濾胞萎縮	---	---	---	---	---	---	---	---	± [4]	---
微小肉芽腫	---	---	---	---	---	± [2]	± [2]	± [2]	± [3], + [3]	± [2]
パイエル板										
リンパ球壊死	---	---	---	---	± [1]	± [2]	± [4]	± [3]	± [7]	± [5]
肺										
泡沫細胞集簇	---	± [2]	± [2]	± [1]	± [2]	± [1]	± [3], + [1]	± [3]	± [2], + [5]	± [5], + [3]
回腸										
粘膜上皮, 微小空胞化	---	---	---	---	---	---	± [6]	---	± [9], + [1]	± [9]
盲腸										
粘膜上皮, 微小空胞化	---	---	---	---	---	---	± [4]	---	± [5]	± [4]
膵臓										
ランゲルハンス島, 血管拡張	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	± [6]	---
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
	10/雄	10/雌	9/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	9/雌
動物数										
病理組織学的検査 [動物数]										
計画屠殺動物										
検査動物数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
腎臓										
尿細管, 好塩基性変化	± [4]	± [1]	± [1]	± [1]	± [2]	± [1]	± [6]	± [1]	± [8], + [1]	± [5], + [1]
硝子円柱	---	---	± [1]	---	---	± [1]	---	---	± [7]	± [3], + [1]
腎乳頭部, 浮腫性変化	---	---	---	---	---	---	---	---	± [4]	± [4]
尿細管, 硝子滴	---	---	---	---	---	± [1]	---	---	± [2]	± [3]
メサンギウム基質増加	---	---	---	---	---	---	---	---	± [2]	---
髄質尿細管, 空胞化	---	---	---	---	---	---	---	---	+ [10]	---
眼球										
脈絡膜, 炎症細胞浸潤	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	± [1], + [1]	---
毛様体/虹彩, 炎症細胞浸潤	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	± [2], + [1]	---
結膜, 炎症細胞浸潤	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	+ [1]	---
サテライト群における										
20 mg/kg 投与群の死亡例 (雄)										
胸腺										
萎縮									2+ [1]	
脾臓										
白脾髄の萎縮									2+ [1]	
肺										
うっ血									+ [1]	
水腫									+ [1]	
腎臓										
細菌コロニー									P [1]	
化膿性炎症									2+ [1]	
副腎										
うっ血									2+ [1]	
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	10/雄	10/雌	9/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	9/雌
電子顕微鏡検査 [動物数]										
検査動物数	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
肺										
肺泡マクロファージ内の層板小体	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3+ [2]	3+ [2]
回腸										
粘膜上皮, 空胞構造内の細胞小器官の断片	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [2]	+ [2]
検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
腎臓										
ヘンレ係蹄の太い上行脚での空胞構造の増加	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3+ [2]	NA
集合管での層板小体	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [2]	NA
休薬期間中の特記すべき所見										
1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	5/雄	5/雌	0/雄	0/雌	0/雄	0/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
死亡又は瀕死屠殺	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0
体重 (g) (休薬28日)	658.2	345.6	NA	NA	NA	NA	556.8*††R	326.4	498.8*†††R	312.2 R
増加量 (投与91日-休薬7日)	12.2	7.2	NA	NA	NA	NA	24.0 R	6.4	49.2*†††R	17.6*†††R
増加量 (休薬7-14日)	11.2	6.0	NA	NA	NA	NA	18.8 R	8.4	24.6*†††R	13.2 R
増加量 (休薬14-21日)	13.4	0.6	NA	NA	NA	NA	17.2 R	5.0	25.6*†††R	11.2*†††R
増加量 (休薬21-28日)	9.8	4.8	NA	NA	NA	NA	11.0	-1.8	16.8*†††R	4.8
摂餌量 (g/day) (休薬21-28日)	27.2	18.8	NA	NA	NA	NA	25.8 R	16.6 R	25.0 R	18.6 R
一般状態	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
眼科学的検査 (休薬4週)	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
尿検査 (休薬4週)										
pH, グルコース, ケトン体及び潜血	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
尿量 (mL)	10.04	11.56	NA	NA	NA	NA	13.44	11.64	15.00 R	14.54
ナトリウム (mEq)	1.606	1.114	NA	NA	NA	NA	1.800 R	1.258	1.466 R	1.216 R
カリウム (mEq)	3.310	2.118	NA	NA	NA	NA	3.306 R	2.370	3.044 R	2.420 R
クロライド (mEq)	1.916	1.282	NA	NA	NA	NA	2.086 R	1.492	1.966 R	1.470 R
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	5/雄	5/雌	0/雄	0/雌	0/雄	0/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
血液学的検査										
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	9.208	8.082	NA	NA	NA	NA	8.918	7.496***†	8.540***†	7.568***†
MCV (fL)	52.42	55.30	NA	NA	NA	NA	54.20	57.34	56.04***†	58.32***†
MCH (pg)	17.62	18.84	NA	NA	NA	NA	18.00 R	19.50 R	18.56 R	19.52 R
網赤血球比 (%)	2.00	2.14	NA	NA	NA	NA	2.76***†	2.64	2.74***†	2.56
白血球数 (10 ³ /μL)	6.970	4.410	NA	NA	NA	NA	6.704 R	3.500 R	5.470	3.296 R
白血球分類, 好中球比率 (%)	19.80	26.14	NA	NA	NA	NA	22.88	27.70	21.26 R	26.52
白血球分類, 好中球数 (10 ³ /μL)	1.362	1.298	NA	NA	NA	NA	1.520	0.962	1.134 R	0.872
白血球分類, リンパ球比率 (%)	75.02	68.52	NA	NA	NA	NA	71.88	65.04	72.58 R	67.20 R
白血球分類, リンパ球数 (10 ³ /μL)	5.252	2.874	NA	NA	NA	NA	4.828 R	2.282 R	3.986 R	2.218 R
白血球分類, 好酸球 (10 ³ /μL)	0.094	0.052	NA	NA	NA	NA	0.104	0.056	0.090 R	0.060
白血球分類, 好塩基球比率 (%)	0.40	0.24	NA	NA	NA	NA	0.30	0.20	0.42	0.28 R
白血球分類, 好塩基球数 (10 ³ /μL)	0.026	0.012	NA	NA	NA	NA	0.022	0.008	0.022	0.008 R
白血球分類, 大型非染色細胞数 (10 ³ /μL)	0.098	0.052	NA	NA	NA	NA	0.052	0.060	0.086	0.026 R
血液生化学的検査										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)	88.2	90.8	NA	NA	NA	NA	62.4***†R	73.6	61.0***†R	84.6 R
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	29.6	36.0	NA	NA	NA	NA	24.8 R	35.4	23.0 R	28.6 R
トリグリセリド (mg/dL)	58.4	34.0	NA	NA	NA	NA	57.4	35.2	60.8	32.4 R
クロライド (mEq/L)	105.6	111.2	NA	NA	NA	NA	105.2	108.4***†	105.0 R	108.8***†
総蛋白 (g/dL)	6.12	6.44	NA	NA	NA	NA	5.86	6.72	5.92	6.22
アルブミン濃度 (g/dL)	2.94	3.76	NA	NA	NA	NA	2.90	3.98	2.98 R	3.54 R
グロブリン濃度 (g/dL)	3.18	2.68	NA	NA	NA	NA	2.96	2.74	2.94	2.68
蛋白分画, アルブミン分画 (%)	48.04	58.20	NA	NA	NA	NA	49.54	59.14 R	50.30 R	57.10 R
蛋白分画, α ₁ -グロブリン分画 (%)	22.94	15.66	NA	NA	NA	NA	22.74	16.24	20.92	16.58 R
蛋白分画, α ₂ -グロブリン分画 (%)	8.02	5.44	NA	NA	NA	NA	7.12***†	5.60	7.90	5.52 R
蛋白分画, β-グロブリン分画 (%)	15.28	14.12	NA	NA	NA	NA	14.80	13.36 R	15.22 R	14.18 R
蛋白分画, γ-グロブリン分画 (%)	5.72	6.58	NA	NA	NA	NA	5.80 R	5.66 R	5.66 R	6.62 R
蛋白分画, アルブミン/グロブリン比	0.928	1.398	NA	NA	NA	NA	0.988	1.448 R	1.014 R	1.338 R
次ページに続く										

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		2.5		5		10		20	
動物数	5/雄	5/雌	0/雄	0/雌	0/雄	0/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
剖検	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
臓器重量										
下垂体 (mg)	11.94	19.24	NA	NA	NA	NA	10.76	17.52 R	9.84**††	15.46 R
(mg/100g 体重)	1.92	5.92	NA	NA	NA	NA	2.06	5.68 R	2.12	5.30 R
胸腺 (mg)	271.6	265.4	NA	NA	NA	NA	261.4 R	206.0*††R	255.2 R	207.4*††R
(mg/100g 体重)	43.6	83.4	NA	NA	NA	NA	49.0 R	67.4 R	54.6 R	70.8 R
脾臓 (mg)	941.2	552.2	NA	NA	NA	NA	894.4 R	517.2 R	789.4*††R	548.0 R
(mg/100g 体重)	151.6	170.6	NA	NA	NA	NA	170.2 R	167.2 R	169.6	186.8 R
肺 (mg)	1516.8	1234.6	NA	NA	NA	NA	1441.6	1145.4**†††	1268.0**†††	1142.0**†††
(mg/100g 体重)	243.2	382.2	NA	NA	NA	NA	274.6 R	372.8	273.2 R	391.2 R
腎臓 (mg)	3767.6	1966.0	NA	NA	NA	NA	3165.2*††	1842.0	2994.0**†††	1983.6
(mg/100g 体重)	601.6	606.2	NA	NA	NA	NA	602.2	597.6	642.4 R	675.4*††R
病理組織学的検査										
[動物数]										
腸間膜リンパ節										
微小肉芽腫	---	---	NA	NA	NA	NA	---	± [1]	± [3] R	---
肺										
泡沫細胞集簇	± [2]	± [2]	NA	NA	NA	NA	± [3] R	± [3]	± [1] R	+ [1] R
腎臓										
硝子円柱	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---	± [1] R	± [2] R

---：特記すべき所見なし，病理組織及び電顕のグレード：±（軽微），+（軽度），2+（中等度），3+（高度），MCH：平均赤血球色素量，MCV：平均赤血球容積，NA：該当なし，NC：算出せず，P：あり，R：回復あるいは回復傾向が認められた，SD：Sprague Dawley

アンダーライン部分：体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量及び病理組織学的検査における被験物質投与に関連する毒性を示す。統計学的に有意なそのほかの変化は，被験物質投与に関連しないか，毒性学的意義がないと判断された。

特記しない限り，数値データは平均値を示す。

＊，＊＊：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準）

†：トキシコキネティクスパラメータは，3 例/群/時点のデータを用いて算出した。‡：20 mg/kg/日のサテライト群における雄 1 例及び雌 1 例が，それぞれ投与 60 及び 33 日に死亡した。雌の死亡は被験物質投与に関連しないと判断されたため，本表に一般症状，剖検所見及び病理組織学的所見を記載しなかった。§：被験物質投与に関連しない死亡と判断されたため，本表に剖検及び病理組織学的所見を記載しなかった。¶：投与 91 日より前にも統計学的有意差が認められたが，本表には投与 91 日以降のデータのみを示す。††：Dunnett 検定，†††：9 例を検査対象とした。§§：14 例を検査対象とした。¶¶：順位変換による Dunnett 型検定，†††：雄 1 例では，尿沈渣中の赤血球数（高倍率視野）が 1~4 個であった。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

報告書の表題：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Beagle Dogs Followed by a 4-Week Reversibility Study

動物種/系統：イヌ/ビーグル

投与期間：4週間

添付資料番号：4.2.3.2-5

試験開始時週齢：7~11 カ月齢（投与開始時）

休薬期間：4週間

試験番号：2215-TX-0003

初回投与年月日：雄：20■■年■■月■■日又は20■■年■■月■■日
雌：20■■年■■月■■日

投与方法：経口投与

GLP 適用：適（視覚反応検査 [綿球落下試験] 及び歩行検査を除く）

溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁

特記事項：なし

無毒性量：1 mg/kg/日

トキシコキネティクス										
1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		0 (対照)		2.5		5	
群番号	1		2		6		1		2	
動物数 (検査動物数)	4/雄		4/雄		4/雄		4/雌		4/雌	
t _{max} (h) 投与1日	NC	6.0	NC	NC	6.0	7.0	6.3	7.0	6.6	
投与7日	NC	5.0	NC	NC	4.0	6.0	5.1	6.7	6.0	
投与14日	NC	4.7 (3)	NC	NC	4.0	6.7	6.0	7.0	6.3	
投与28日	NC	4.0 (3)	NC	NC	5.5	6.0	6.6	7.0	6.3	
C _{max} (ng/mL) 投与1日	NC	19.05	NC	NC	18.65	51.58	44.24	104.53	89.24	
投与7日	NC	33.12	NC	NC	35.91	91.05	81.24	188.78	218.30	
投与14日	NC	31.68 (3)	NC	NC	37.97	95.27	101.63	229.66	303.86	
投与28日	NC	38.48 (3)	NC	NC	29.70	103.34	84.05	301.80	249.77	
AUC ₂₄ (ng·h/mL) 投与1日	NC	291.63	NC	NC	279.26	793.73	664.81	1735.65	1453.62	
投与7日	NC	535.21	NC	NC	574.32	1540.84	1366.04	3516.07	4086.77	
投与14日	NC	524.78 (3)	NC	NC	589.98	1756.73	1766.57	4597.33	5458.03	
投与28日	NC	592.75 (3)	NC	NC	534.05	1802.21	1521.73	5993.36	4812.49	

次ページに続く

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

投与期間中の特記すべき所見									
1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	1	0 (対照)		1	2.5		5	
動物数	4/雄	4/雄	4/雄	4/雌	4/雌	6/雄	7/雌	6/雄	7/雌
死亡又は瀕死屠殺	0	1 c)	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) d) (検査動物数)									
投与-1日	9.90	10.08	10.18	9.75	10.15	10.17	9.83	10.57	9.67
投与7日	9.80	10.08	10.28	9.80	10.28	10.25	9.96	10.58	9.87
投与14日	10.00	10.60 (3)	10.35	9.75	10.38	10.23	9.97	10.35↓1 e)	9.89
投与21日	10.10	10.80 (3)	10.38	9.68	10.35	10.25↓1	9.97	10.45↓1 e)	9.89
投与28日	10.18	10.83 (3)	10.58	9.70	10.40	10.33↓1	10.09	10.53↓1 f)	9.96
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態 [所見が認められた動物数/日数]									
下痢	---	---	---	---	---	---	---	P [3/1]	---
便色異常 (赤色) g)	---	---	---	---	---	---	---	P [1/1]	---
嘔吐 (多量)	---	---	---	---	---	---	---	P [1/1]	---
便潜血 (±, +) [発現動物数] (検査動物数)									
投与-7日：雄/-5日：雌	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与11日 (2週)	---	--- (3)	---	---	---	+ [1]	+ [1] e)	+ [1]	+ [1]
投与25日 (4週)	---	--- (3)	---	---	---	± [1]	+ [1] f)	± [2], + [2]	+ [4]
次ページに続く									

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	1	0 (対照)		1	2.5		5	
動物数	4/雄	4/雄	4/雄	4/雌	4/雌	6/雄	7/雌	6/雄	7/雌
眼科学的検査 [発現動物数] (検査動物数)									
眼底検査 タペタム領域において視神経乳頭 上方に水平方向に帯状に広がる眼 底色調異常 (暗色), 両眼									
投与-16又は-8日:雄/-9日:雌	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与22日:雄/24日:雌 (4週)	---	--- (3)	---	---	---	---	---	P [2]	P [4]
光干渉断層計検査 外境界膜と網膜色素上皮の間にお ける局所的に高反射性を示す変化									
投与23日:雄/29日:雌 (4週)	NA	NA	NA	--- (4)	NA	NA	NA	P [両眼:1, 片 眼:1] h) (2)	P [両眼:4] h) (4)
視覚機能検査 i)									
投与24日:雄/28日:雌 (4週)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	--- h) (2)	---h) (4)
心電図検査	---	--- (3)	---	---	---	---	---	---	---
尿検査 [発現動物数] (検査動物数)									
潜血 (±, 1+, 2+, 3+) j)									
投与-6又は-5日:雄/-4日:雌	±[2]	---	±[1]	---	---	---	±[1]	---	---
投与26日 (4週)	---	--- (3)	±[1]	1+[1]	1+[1 k]	±[1]	3+[2 k]	±[1], 2+[2], 3+[1]	±[1]
尿沈渣中赤血球 j)									
投与-6又は-5日:雄/-4日:雌	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与26日 (4週)	---	--- (3)	---	---	P [1 k]	---	---	P [1]	---
蛋白 (mg/dL) d)									
投与-6又は-5日:雄/-4日:雌	40.05	8.63	22.70	10.03	11.48	22.17	9.40	13.00	7.33
投与26日 (4週)	23.13	12.20 (3)	23.50	10.15	8.60	18.45	11.20	25.65	23.37↑1
次ページに続く									

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	1	0 (対照)		1	2.5		5	
動物数	4/雄	4/雄	4/雄	4/雌	4/雌	6/雄	7/雌	6/雄	7/雌
血液学的検査 d) (検査動物数)									
血小板数 (10 ³ /μL)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	292.5	352.8	317.8	347.3	318.5	336.3	320.9	312.7	355.0
投与 13 日 (2 週)	321.5	371.0 (3)	331.0	369.5	388.8	430.5	378.0↑1	342.2	403.0
投与 27 日 (4 週)	337.0	378.3 (3)	325.8	350.0	357.8	431.0	406.0↑1	391.8	454.4↑2
好中球数 (10 ³ /μL)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	6.693	7.455	6.213	5.438	5.293	6.227	6.099	6.530	5.680
投与 13 日 (2 週)	7.285	5.303 (3)	6.395	5.168	5.263	4.438	5.289	6.218	5.900
投与 27 日 (4 週)	6.163	6.143 (3)	5.265	5.585	6.635	5.408	6.193	10.167*a)↑3	9.199**a)↑2
好中球比率 (%)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	53.48	55.25	51.43	51.93	50.08	55.30	54.83	55.62	54.60
投与 13 日 (2 週)	53.13	44.37 (3)	52.05	51.35	48.08	47.57	52.40	56.00	57.63
投与 27 日 (4 週)	53.55	49.87 (3)	50.93	53.60	54.80	53.62	56.84	68.15*a)↑1	65.51**a)
次ページに続く									

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	1	0 (対照)		1	2.5		5	
動物数	4/雄	4/雄	4/雄	4/雌	4/雌	6/雄	7/雌	6/雄	7/雌
血液生化学的検査 d) (検査動物数)									
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ (IU/L)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	26.3	26.8	28.3	31.8	29.0	28.5	27.9	26.8	29.9
投与 13 日 (2 週)	27.5	29.0 (3)	27.0	35.3	37.0	41.5*a)↑2	38.3	53.2**a)↑6	61.3**a)↑7
投与 27 日 (4 週)	28.3	30.7 (3)	25.5	28.8	32.0	39.2**b)↑2	35.7**b)	63.8**b)↑6	67.0**b)↑7
アルカリフォスファターゼ (IU/L)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	316.5	326.3	345.0	322.5	258.3	299.7	321.4	253.5	313.4
投与 13 日 (2 週)	297.8	287.3 (3)	332.5	310.8	260.8	388.5	407.6↑2	354.7	461.9↑3
投与 27 日 (4 週)	287.3	265.7 (3)	326.0	316.3	258.0	439.0↑1	424.0↑3	508.5↑2	543.1↑4
総ビリルビン (mg/dL)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	0.030	0.038	0.043	0.030	0.038	0.040	0.030	0.043	0.044
投与 13 日 (2 週)	0.020	0.030 (3)	0.028	0.028	0.025	0.010 (5) ↓2	0.014↓2	0.003	0.000 (6)*a)↓6
投与 27 日 (4 週)	0.030	0.033 (3)	0.033 (3)	0.043	0.045	0.020 (4)	0.033 (6)	(4)*a)↓3 0.002 (5)**b)↓4	0.006**a)↓4
リン脂質 (mg/dL)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	265.0	314.5	310.8	281.0	268.3	278.8	298.4	301.7	281.3
投与 13 日 (2 週)	273.8	314.0 (3)	323.3	287.8	276.5	318.8	340.6*a)	360.3↑1	342.0*a)
投与 27 日 (4 週)	256.8	317.7 (3)	322.5	295.8	278.5	317.3	345.6	384.5↑1	337.4
総コレステロール (mg/dL)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	130.8	157.5	157.8	139.8	131.5	134.2	144.4	156.5	139.0
投与 13 日 (2 週)	134.5	158.3 (3)	163.3	144.3	134.3	162.8	172.0	197.0↑1	181.6*a)
投与 27 日 (4 週)	129.0	159.3 (3)	161.5	147.8	135.8	158.8	172.3	218.7*a)↑1	176.0
無機リン (mg/dL)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	5.735	5.733	5.470	5.558	5.490	4.817	5.656	5.113	5.280
投与 13 日 (2 週)	5.563	5.730 (3)	5.505	5.138	4.915	4.210**a)	5.019	4.042**a)↓1	4.323↓2
投与 27 日 (4 週)	5.445	5.417 (3)	5.260	5.193	4.745	3.872**a)↓1	4.577*b)	3.478**a)↓3	3.716**b)↓4
次ページに続く									

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		0 (対照)		1		2.5		5	
	4/雄	4/雄	4/雄	4/雌	4/雌	6/雄	7/雌	6/雄	7/雌	
動物数										
カルシウム (mg/dL)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	10.08	10.10	9.93	10.03	10.23	9.87	10.31	9.88	10.16	
投与 13 日 (2 週)	10.05	10.23 (3)	10.08	9.88	10.28	9.85	10.26	9.60*a)↓1	9.91	
投与 27 日 (4 週)	9.78	10.13 (3)	9.88	9.85	10.33	9.70↓1	10.07	9.35↓2	9.57	
総蛋白 (g/dL)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	5.40	5.23	5.20	5.25	5.30	5.48	5.33	5.40	5.17	
投与 13 日 (2 週)	5.48	5.20 (3)	5.38	5.38	5.43	5.70	5.47	5.52	5.41	
投与 27 日 (4 週)	5.53	5.30 (3)	5.33	5.40	5.35	5.67	5.50	5.70	5.56	
アルブミン濃度 (g/dL)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	2.93	2.95	2.88	2.98	2.98	2.98	2.96	2.92	3.03	
投与 13 日 (2 週)	2.78	2.90 (3)	2.85	2.98	3.00	2.88	2.94	2.73	2.84↓2	
投与 27 日 (4 週)	2.75	2.93 (3)	2.85	2.83	2.98	2.62↓3	2.81	2.28**a)↓6	2.41*a)↓7	
グロブリン濃度 (g/dL)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	2.48	2.28	2.33	2.28	2.33	2.50	2.37	2.48	2.14	
投与 13 日 (2 週)	2.70	2.30 (3)	2.53	2.40	2.43	2.82	2.53	2.78	2.57	
投与 27 日 (4 週)	2.78	2.37 (3)	2.48	2.58	2.38	3.05↑1	2.69	3.42**a)↑4	3.14↑1	
アルブミン/グロブリン比										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	1.185	1.313	1.245	1.318	1.385	1.217	1.270	1.187	1.426	
投与 13 日 (2 週)	1.055	1.297 (3)	1.135	1.255	1.328	1.047	1.174	0.993	1.123	
投与 27 日 (4 週)	1.005	1.257 (3)	1.165	1.133	1.333	0.898↓2	1.070	0.680**a)↓5	0.780↓3	
アルブミン分画 (%)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	56.33	59.35	57.55	58.60	59.58	57.02	57.83	57.08	60.70	
投与 13 日 (2 週)	53.23	58.77 (3)	56.05	58.15	57.60	52.30	55.46	50.72	52.74	
投与 27 日 (4 週)	51.38	56.87 (3)	55.93	55.58	58.38	47.75↓1	52.71	39.43**a)↓5	42.97**a)↓4	
α ₁ -グロブリン分画 (%)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	5.00	5.50	5.03	5.50	5.33	4.63	5.23	4.67	5.39	
投与 13 日 (2 週)	4.83	5.33 (3)	4.68	5.68	5.13	4.77	5.51	5.18	5.86	
投与 27 日 (4 週)	4.68	5.50 (3)	4.85	5.18	4.95	4.87	5.37	5.62*a)	5.94	
α ₂ -グロブリン分画 (%)										
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	8.25	7.15	7.73	6.50	6.00	7.57	6.79	7.37	6.44	
投与 13 日 (2 週)	8.45	7.00 (3)	8.15	6.40	6.75	9.37	7.94	9.62	9.13*a)	
投与 27 日 (4 週)	9.00	7.67 (3)	7.98	7.08	6.33	10.15↑1	7.51	10.95*a)↑1	8.86↑1	
次ページに続く										

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5		
動物数	4/雄	4/雄	4/雄	4/雌	4/雌	6/雄	7/雌	6/雄	7/雌
β-グロブリン分画 (%)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	21.65	20.25	21.05	20.83	20.03	21.63	21.77	21.72	19.84
投与 13 日 (2 週)	22.83	21.60 (3)	21.93	21.10	21.48	24.35	23.56	25.48*a)	24.69
投与 27 日 (4 週)	23.00	22.03 (3)	22.00	22.20	21.30	25.40	24.71	30.15**a)↑5	28.60**a)↑5
γ-グロブリン分画 (%)									
投与-5 又は-4 日：雄/-3 日：雌	8.78	7.75	8.65	8.58	9.08	9.15	8.39	9.17	7.63
投与 13 日 (2 週)	10.68	7.30 (3)	9.20	8.68	9.05	9.22	7.53	9.00	7.59
投与 27 日 (4 週)	11.95	7.93 (3)*a)	9.25	9.98	9.05	11.83↑2	9.69	13.85↑3	13.63↑2
動物数	4/雄	3/雄	4/雄	4/雌	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌
剖検	---	---	---	---	---	---	---	---	---
臓器重量 d)									
胸腺 (g)	5.00	13.53**a)	8.48	7.68	7.33	5.03	6.83	2.93↓1	5.70
(g/kg 体重)	0.510	1.273**a)	0.800	0.805	0.705	0.480	0.663	0.283*a)↓1	0.578
病理組織学的検査 [発現動物数]									
胸腺 萎縮	---	---	---	---	---	±[1]	---	±[3], +[1]	---
下顎リンパ節 リンパ球壊死	---	---	---	---	---	---	---	---	±[4]
腸間膜リンパ節 リンパ球壊死	---	---	---	---	---	---	±[3]	±[4]	±[4]
パイエル板 泡沫細胞増加	---	---	---	---	---	---	---	±[4]	±[4]
十二指腸 粘膜上皮, 肥大	---	---	---	---	---	---	---	---	±[3]
回腸 粘膜上皮, 杯細胞の肥大/増加	---	---	---	---	---	---	---	---	±[1]
結腸 粘膜上皮, 杯細胞の肥大/増加	---	---	---	---	---	---	---	±[1]	±[1]
直腸 粘膜上皮, 杯細胞の肥大/増加	---	---	---	---	---	---	---	---	±[1]
次ページに続く									

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

休薬期間中の特記すべき所見										
1日投与量 (mg/kg)	2.5		5		1日投与量 (mg/kg)	2.5		5		
群	7	7	8	8	血液生化学的検査 d)	2/雄	3/雌	2/雄	3/雌	
動物数	2/雄	3/雌	2/雄	3/雌	アルブミン濃度 (g/dL)					
死亡又は瀕死屠殺	0	0	0	0	休薬14日 (休薬2週)	2.70↓1	2.73	2.15↓2	2.37↓3	
体重 (kg) d)					休薬27日 (休薬4週)	2.85	2.87	2.60↓1 1)	2.70↓1 1)	
	休薬1日	9.90↓1	9.77	10.30↓1	9.47	グロブリン濃度 (g/dL)				
	休薬7日	9.90↓1	9.90	10.60	9.77	休薬14日 (休薬2週)	2.85	2.70	4.25↑2	3.00↑1
	休薬14日	9.90↓1	9.97	10.50	9.67	休薬27日 (休薬4週)	2.75	2.63	3.60	2.70
	休薬21日	10.05↓1	10.03	11.05	9.83	アルブミン/グロブリン比				
	休薬28日	10.25↓1 1)	10.03	11.15	9.83	休薬14日 (休薬2週)	0.990	1.013	0.510↓2	0.833↓1
摂餌量	---	---	---	---	休薬27日 (休薬4週)	1.065	1.090	0.725	1.040	
一般状態	---	---	---	---	アルブミン分画 (%)					
便潜血 休薬25日 (休薬4週)	---	---	---	---	休薬14日 (休薬2週)	50.95	52.33	35.15↓2	48.07↓1	
眼科学的検査 休薬22日 (休薬4週)					休薬27日 (休薬4週)	53.25	55.03	44.95	53.43	
標準的な眼科学的検査	---	---	---	---	α ₁ -グロブリン分画 (%)					
光干渉断層計検査	---	---	---	---	休薬14日 (休薬2週)	4.70	5.47	4.50	5.17	
尿検査 休薬26日 (休薬4週)	---	---	---	---	休薬27日 (休薬4週)	4.80	5.33	4.40	5.33	
血液学的検査 d)					α ₂ -グロブリン分画 (%)					
血小板数 (10 ³ /μL)					休薬14日 (休薬2週)	8.45	6.97	9.65	6.17	
	休薬14日 (休薬2週)	423.5	409.7	514.5	559.7↑3	休薬27日 (休薬4週)	7.50	6.00	8.10	6.00
好中球数 (10 ³ /μL)					β-グロブリン分画 (%)					
	休薬14日 (休薬2週)	5.970	7.757	7.375	11.627↑2	休薬14日 (休薬2週)	22.30	25.10	26.20	24.30↑1
好中球比率 (%)					休薬27日 (休薬4週)	22.40	24.90	25.10	23.37	
	休薬14日 (休薬2週)	59.25	61.70	59.40	69.13↑1	γ-グロブリン分画 (%)				
	休薬27日 (休薬4週)	53.15	57.40	56.90	60.63	休薬14日 (休薬2週)	13.60↑1	10.13	24.50↑2	16.30↑2
						休薬27日 (休薬4週)	12.05	8.73	17.45↑2 1)	11.87↑1 1)
血液生化学的検査 d)					剖検	---	---	---	---	
(検査動物数)					臓器重量	---	---	---	---	
総ビリルビン (mg/dL)					病理組織学的検査	---	---	---	---	
休薬14日 (休薬2週)	0.025	0.005 (2) ↓1	0.000↓2	0.030↓1						
休薬27日 (休薬4週)	0.020	0.053	0.030	0.037						

次ページに続く

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

高用量におけるトキシコキネティクス				1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000
1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000	体重 (kg) d)	4/雄	7/雄	7/雄
群	3	4	5	休薬7日	NA	NA	9.6 (1) ↓1
投与期間 (日)	12	4	2	休薬14日	NA	NA	10.0 (1) ↓1
動物数 (検査動物数)	4/雄	7/雄	7/雄	休薬21日	NA	NA	10.2 (1) ↓1
t _{max} (h)	投与1日	9.5	8.6	12.9	休薬28日	NA	10.2 (1) ↓1 1)
	投与7日	5.0	NA	NA	摂餌量 (g/day) d)		
C _{max} (ng/mL)	投与1日	175.15	353.75	443.78	(検査動物数)		
	投与7日	417.89	NA	NA	投与-1日	300.0	300.0
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	投与1日	3100.32	6742.90	8559.11	投与1日	300.0	300.0
	投与7日	8674.94	NA	NA	投与2日	300.0	267.1↓1
投与後24時間濃度 (ng/mL)	投与1日	95.94	243.14	396.35	投与3日	300.0	234.3↓2
	投与2日	NA	NA	779.23 (5)	投与4日	300.0	74.3**b)↓6
	投与4日	NA	1108.44 (6)	NA	投与5日	300.0	NA
	投与7日	311.90	NA	NA	投与6日	300.0	NA
	投与12日	419.78 (3)	NA	NA	投与7日	235.0↓1	NA
高用量における特記すべき所見				投与8日	227.5↓1	NA	NA
1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000	投与9日	195.0↓2	NA	NA
投与期間 (日)	12	4	2	投与10日	117.5*b)↓3	NA	NA
動物数	4/雄	7/雄	7/雄	投与11日	107.5*b)↓3	NA	NA
死亡又は瀕死屠殺 (所見が認められた日)	1 (Day12)	7 (RD1-6)	6 (Day2-RD4)	投与12日	52.5**b)↓3	NA	NA
28日間休薬例	0	0	1	休薬1日	NA	48.0 (5) ↓5	87.5 (4) ↓4
体重 (kg) d) (検査動物数)				休薬2日	NA	70.0 (2) ↓2	35.0 (4) ↓4
	投与-1日	10.10	10.03	10.24	休薬3日	NA	30.0 (2) ↓2
	投与2日	NA	NA	8.75 (2) ↓2	休薬4日	NA	20 (1) ↓1
	投与7日	9.95	NA	NA	休薬5日	NA	0 (1) ↓1
	投与12日	9.4 (1) ↓1	NA	NA	休薬7日	NA	NA
	投与13日 m)	8.63 (3) ↓3	NA	NA	休薬14日	NA	NA
	休薬1日	NA	9.07↓7	9.82 (5) ↓4	休薬21日	NA	NA
	休薬2日	NA	8.10 (3) ↓3	NA	休薬28日	NA	NA
	休薬3日	NA	NA	8.80 (2) ↓2			
	休薬4日	NA	8.5 (1) ↓1	9.0 (1) ↓1			
	休薬6日	NA	8.4 (1) ↓1	NA			
次ページに続く							

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000	1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000
投与期間 (日)	12	4	2	投与期間 (日)	12	4	2
動物数	4/雄	7/雄	7/雄	動物数	4/雄	7/雄	7/雄
一般状態 [動物数/所見が認められた日数]				血液学的検査			
軟便/下痢	P [4/3-8]	P [7/2-5] n)	P [5/1-4] n) p)	ヘマトクリット値			
便色異常 (赤色) g)	P [1/1]	P [7/2-5] n)	P [6/1-3] n)	増加	1 (Day13)	4 (RD1-2)	3 (Day2, RD3-4)
嘔吐 (投与期間中) j)	P [3/1-5]	<u>P [7/2-4] q)</u>	<u>P [7/2] q)</u>	MCV	1 (Day13)	---	---
自発運動の減少	P [2/2-5]	P [6/1-2] n)	P [6/1-3] n)	減少	1 (Day13)	---	---
肛門周囲の汚れ	P [1/1]	---	---	MCHC	1 (Day13)	---	---
刺激に対する反応の減少	P [1/1]	P [3/1] o)	P [2/1-2] n)	増加	---	1 (RD6)	---
接触反応の消失	P [1/1]	P [5/1] o)	P [5/1] n)	網赤血球比	---	---	---
腹臥位	---	P [4/1] o)	P [2/2-3] o)	減少	2 (Day12-13)	6 (RD1-6)	2 (RD1-4)
横臥位	P [1/1]	P [5/1] o)	P [5/1-2] n)	増加	---	---	1 (RD14)
喘ぎ呼吸	---	---	P [3/1] n)	白血球数	---	---	2 (Day2, RD3)
口腔粘膜の蒼白	---	---	P [3/1-2] n)	増加	---	---	---
潰瘍, 口腔粘膜	---	P [1/2] o)	---	好中球数	3 (Day12-13)	5 (RD1-2)	4 (Day2, RD1-21)
便潜血 (±, +)				増加	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (Day2, RD1-7)
[発現動物数]				リンパ球数	---	2 (RD1-2)	---
(検査動物数)				減少	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (Day2, RD1-7)
投与-7日	---	---	---	単球数	---	---	---
投与11日	±[2], +[2]	NA	NA	増加	---	---	---
投与13日 m)	+ [3] (3)	NA	NA	好酸球数	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (Day2, RD1-7)
休薬1日	NA	+ [6] (6)	+ [5] (5)	減少	---	---	---
休薬6日	NA	NA	+ [1] (1)	好塩基球数	---	2 (RD2)	3 (Day2, RD3-4)
休薬13日	NA	NA	+ [1] (1)	増加	2 (Day12-13)	5 (RD1-2)	3 (RD1-4)
休薬20日	NA	NA	--- (1)	大型非染色細胞数	---	---	---
血液学的検査				増加	---	---	---
発現動物数 (所見が認められた日)				好中球比率	3 (Day12-13)	3 (RD1-2)	4 (Day2, RD1-7)
赤血球数				増加	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (Day2, RD1-7)
増加	2 (Day12-13)	4 (RD1-2)	3 (Day2, RD3-4)	リンパ球比率	---	---	---
ヘモグロビン濃度				減少	---	---	---
増加	2 (Day12-13)	3 (RD1-2)	3 (Day2, RD3-4)	単球比率	---	2 (RD1-2)	---
増加				増加			

次ページに続く

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000	1日投与量 (mg/kg)	10	100	1000
血液学的検査				クレアチニン			
好酸球比率				増加	---	4 (RD1-2)	4 (Day2, RD1-4)
減少	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (Day2, RD1-7)	無機リン			
好塩基球比率				減少	3 (Day12-13)	2 (RD1-6)	3 (RD1-7)
増加	---	1 (RD2)	1 (RD3)	増加	---	1 (RD2)	1 (Day2)
大型非染色細胞比率				カルシウム			
増加	1 (Day12)	5 (RD1-2)	3 (RD1-4)	減少	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (RD1-4)
活性化部分トロンボプラスチン時間				ナトリウム			
延長	1 (Day12)	6 (RD1-6)	3 (Day2, RD1-4)	減少	2 (Day12-13)	2 (RD1)	3 (RD1-4)
血液生化学的検査				増加	---	1 (RD 6)	---
発現動物数 (所見が認められた日)				カリウム			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ				減少	---	1 (RD 6)	2 (Day2, RD1-3)
増加	4 (Day12-13)	6 (RD1-6)	6 (Day2, RD1-14)	クロライド			
アラニンアミノトランスフェラーゼ				減少	2 (Day12-13)	2 (RD1-2)	5 (Day2, RD1-4)
増加	---	---	2 (Day2, RD1)	増加	---	1 (RD 6)	---
アルカリフォスファターゼ				総蛋白			
増加	2 (Day12-13)	6 (RD1-6)	6 (Day2, RD1-14)	減少	---	3 (RD1-2)	3 (RD1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ				アルブミン濃度			
増加	---	---	1 (Day2)	減少	2 (Day12-13)	6 (RD1-6)	5 (RD1-28) r
総ビリルビン				グロブリン濃度			
減少	1 (Day13)	NA	2 (RD1-14)	減少	---	---	1 (RD1)
リン脂質				アルブミン/グロブリン比			
減少	---	---	1 (RD1)	減少	---	1 (RD6)	---
増加	1 (Day12)	6 (RD1-6)	4 (Day2, RD1-4)	アルブミン分画			
トリグリセリド				減少	2 (Day12-13)	4 (RD1-6)	3 (RD3-21)
増加	1 (Day12)	5 (RD1-6)	3 (Day2, RD3-4)	α ₁ -グロブリン分画			
総コレステロール				減少	---	1 (RD2)	1 (Day2)
減少	---	---	1 (RD1)	増加	1 (Day12)	4 (RD1-2)	2 (RD1-4)
増加	2 (Day12-13)	6 (RD1-6)	3 (Day2, RD3-4)	α ₂ -グロブリン分画	3 (Day12-13)	6 (RD1-6)	6 (Day2, RD1-21)
グルコース				γ-グロブリン分画	---	---	1 (RD7-21)
減少	---	---	2 (Day2, RD1)	尿素窒素			
増加	2 (Day12-13)	5 (RD1-2)	2 (RD1-4)	減少	---	---	1 (RD7-28) r
				増加	2 (Day12-13)	6 (RD1-6)	4 (Day2, RD1-4)
次ページに続く							

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	10		100	1000	
投与期間 (日)	12		4	2	
動物数	4/雄		7/雄	7/雄	
死亡又は瀕死屠殺 (所見が認められた日)	1 (Day12)		7 (RD1-6)	6 (Day2-RD4)	
28日間の休薬期間	0		0	1	
病理検査の検査動物数	投与期間後の計画屠殺例 3例	瀕死屠殺例 1例	死亡/瀕死屠殺例 7例	死亡/瀕死屠殺例 6例	休薬期間後の計画屠殺例 1例
剖検					
[発現動物数]					
肺, 赤色巢	---	P [1]	P [5]	P [2]	---
食道, 粘膜, 赤色化	---	---	---	P [1]	---
胃, 胃体部粘膜, 赤色巢	---	---	P [2]	P [4]	---
幽門部粘膜, 赤色巢	---	P [1]	P [2]	P [2]	---
暗色内容物貯留	---	P [1]	P [6]	P [5]	---
胃体部粘膜, 赤色化	---	---	P [1]	---	---
幽門部粘膜, 赤色化	---	---	P [4]	P [2]	---
十二指腸, 粘膜, 赤色巢	P [1]	---	---	---	---
暗色内容物貯留	---	---	P [4]	P [5]	---
粘膜, 赤色化	---	---	P [1]	---	---
空腸, 暗色内容物貯留	---	---	P [4]	P [5]	---
粘膜, 赤色化	P [1]	---	P [5]	P [6]	---
漿膜, 赤色化	---	---	---	P [1]	---
回腸, 粘膜, 赤色巢	---	---	P [1]	---	---
暗色内容物貯留	---	P [1]	P [5]	P [5]	---
粘膜, 赤色化	P [1]	P [1]	P [5]	P [6]	---
漿膜, 赤色化	---	---	---	P [1]	---
盲腸, 暗色内容物貯留	---	P [1]	P [7]	P [5]	---
粘膜, 赤色化	---	---	P [7]	P [6]	---
漿膜, 赤色化	---	---	---	P [1]	---
結腸, 暗色内容物貯留	---	P [1]	P [4]	---	---
粘膜, 赤色化	---	---	P [7]	P [6]	---
直腸, 暗色内容物貯留	P [1]	P [1]	P [4]	---	---
粘膜, 赤色化	---	---	P [7]	P [6]	---

次ページに続く

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	10		100	1000	
投与期間 (日)	12		4	2	
動物数	4/雄		7/雄	7/雄	
病理検査の検査動物数	投与期間後の計画屠殺例 3例	瀕死屠殺例 1例	死亡/瀕死屠殺例 7例	死亡/瀕死屠殺例 6例	休薬期間後の計画屠殺例 1例
剖検 [発現動物数]					
腸間膜リンパ節, 赤色化	---	---	---	P [1]	---
眼球, 角膜, 白色巢 (片眼)	---	P [1]	P [1]	---	---
口腔, 粘膜, 陥凹巣	---	---	P [1]	---	---
臓器重量 d) (検査動物数)					
副腎 (g)	0.97-1.18	1.08	0.88-1.52↑2	0.97-1.05 (3)	NA
副腎 (g/kg 体重)	0.104-0.151	0.115	0.094-0.181↑2	0.109-0.114 (3)	NA
病理組織学的検査 [発現動物数]					
胸骨髄					
細胞数減少	+ [1]	---	± [2]	---	---
大腿骨髄					
細胞数減少	+ [1]	---	± [2]	---	---
胸腺					
リンパ球壊死	2+ [2]	2+ [1]	2+ [7]	+ [4], 2+ [1]	---
うっ血	---	---	+ [1]	---	---
下顎リンパ節					
リンパ球壊死	---	± [1]	± [5], + [1]	± [4]	---
好中球浸潤	---	---	+ [3]	---	---
うっ血	---	---	+ [3]	---	---
腸間膜リンパ節					
リンパ球壊死	± [1]	± [1]	± [6], + [1]	± [5]	---
うっ血	---	---	+ [5]	+ [1]	---
パイエル板					
泡沫細胞増加	---	---	---	± [1]	---
リンパ球壊死	± [1]	+ [1]	+ [7]	± [5]	---
肺					
泡沫細胞集簇	---	2+ [1]	+ [1], 2+ [3]	+ [1], 2+ [1]	---
好中球浸潤	---	2+ [1]	± [1], + [1], 2+ [3]	+ [2]	---
うっ血/出血/水腫	---	+ [1]	+ [3], 2+ [2]	+ [1], 2+ [1]	---
次ページに続く					

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	10		100	1000	
投与期間 (日)	12		4	2	
動物数	4/雄		7/雄	7/雄	
病理検査の検査動物数	投与期間後の計画屠殺例 3例	瀕死屠殺例 1例	死亡/瀕死屠殺例 7例	死亡/瀕死屠殺例 6例	休薬期間後の計画屠殺例 1例
病理組織学的検査 [発現動物数]					
食道					
びらん	---	---	---	+ [1]	---
胃					
出血	± [1]	± [1]	± [3], + [2]	± [3], + [3]	---
十二指腸					
出血	± [1]	---	+ [1]	---	---
潰瘍	+ [1]	---	---	---	---
空腸					
出血	---	---	± [2]	± [2], + [2]	---
うっ血	± [1]	---	---	---	---
回腸					
出血	---	± [1]	± [2], + [2]	± [2], + [3]	---
盲腸					
出血	---	---	± [6], + [1]	± [1], + [2]	---
結腸					
出血	---	---	± [4]	± [2], + [2], 2+ [1]	---
直腸					
出血	---	---	± [2], + [2]	± [2], + [2]	---
胆嚢					
粘膜出血	---	---	2+ [1]	---	---
膵臓					
チモージェン顆粒減少	+ [1]	---	---	---	---
腎臓					
単核細胞浸潤	+ [1]	---	---	---	---
尿細管拡張	± [1]	---	---	---	---
尿細管再生	+ [1]	---	---	---	± [1] s)
副腎					
うっ血	---	+ [1]	2+ [1]	---	---
次ページに続く					

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

1日投与量 (mg/kg)	10		100	1000	
投与期間 (日)	12		4	2	
動物数	4/雄		7/雄	7/雄	
病理検査の検査動物数	投与期間後の計画屠殺例 3例	瀕死屠殺例 1例	死亡/瀕死屠殺例 7例	死亡/瀕死屠殺例 6例	休薬期間後の計画屠殺例 1例
病理組織学的検査 [発現動物数]					
精巣					
生殖細胞変性/壊死	±[1], +[1]	±[1]	---	---	---
多核巨細胞形成	±[2], +[1]	±[1]	±[2] s)	±[1] s)	---
精巣上皮					
頭部上皮単細胞壊死	+ [1]	±[1]	±[5], +[1]	±[1]	---
眼球					
毛様体, 好中球浸潤	---	+ [1]	---	---	---
角膜, 好中球浸潤	---	---	±[1]	---	---
虹彩, 出血	---	+ [1]	---	---	---
角膜, 潰瘍	---	+ [1]	---	---	---
角膜, 潰瘍/出血	---	---	+ [1]	---	---
口腔粘膜					
潰瘍	NA	NA	2+[1]	NA	NA

---: 特記すべき所見なし, 病理組織所見のグレード: ± (軽微), + (軽度), 2+ (中等度), 3+ (重度), MCHC: 平均赤血球血色素濃度, MCV: 平均赤血球容積, NA: 該当なし

NC: 算出せず, P: あり, Day: 投与試験の経過日数, RD: 休薬試験の経過日数

特記しない限り, 数値データは平均値を示す。

統計解析は, 雄の第1群と第2~5群の間, 第6群と第7群及び第8群の間, 雌の第1群と第2, 7及び8群の間で実施した。第3~5群の表では第1群の結果の記載を省略した。なお, 対照群では第3~5群と同じ所見は認められなかった。ただし, 肺では, 対照群の雄4例中1例で軽微な泡沫細胞集簇が認められた。

*, **: P<0.05, P<0.01 (統計学的有意水準)

a): Dunnett 検定, b): 順位変換による Dunnett 型検定

c): 投与9日の投与前に死亡したが, 投与に関連しないと判断された。

d): 例えば, “↓1”は1例が減少を示したことを, “↑2”は2例が増加を示したことを意味する。いずれも被験物質投与に関連する変化を意味する。統計学的に有意なそのほかの変化は, 被験物質投与に関連しないか, 毒性学的意義がないと判断された。

e)と f): 別の個体で認められた。g): 潜血反応陽性, h): 眼底部の所見を示したのと同じ個体, i): 視覚反応検査 (ペンライト検査及び綿球落下試験) と歩行検査

j): 所見が認められた動物にアンダーラインを付けた。k): 発情に起因すると判断された外生殖器出血が認められた。l): 回復傾向, m): 非投与日 (剖検日)

n): 被験物質投与中止後に認められた所見を含む。o): 被験物質投与中止後に認められた所見, p): 下痢のみが認められた。q): 投与後に頻回観察, r): 休薬28日に回復傾向

s): 自然発生と判断

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

報告書の表題：A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Beagle Dogs Followed by a 4-Week Reversibility Study

動物種/系統：イヌ/ビーグル

投与期間：13 週間

添付資料番号：4.2.3.2-6

試験開始時週齢：6~7 カ月齢（投与開始時）

休薬期間：4 週間

試験番号：2215-TX-0009

初回投与年月日：雄：20■■年■■月■■日，雌：20■■年■■月■■日

投与方法：経口投与

GLP 適用：適

溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁

特記事項：なし

無毒性量：1 mg/kg/日

トキシコキネティクス		0 (対照)		1		2.5		5	
1 日投与量 (mg/kg)		0 (対照)		1		2.5		5	
動物数		4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
t _{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	5.0	5.5	5.7	6.0	6.9	6.9
	投与 7 日	NC	NC	5.5	7.0	6.0	6.0	6.6	6.0
	投与 14 日	NC	NC	7.0	6.0	6.3	7.1	6.9	7.7
	投与 56 日(検査動物数)	NC	NC	5.0	4.5	6.6	5.1	7.3 (6)	5.7
	投与 91 日(検査動物数)	NC	NC	5.0	5.5	6.3	6.6	5.2 (5)	6.9
C _{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	15.48	13.85	43.31	35.05	97.60	84.98
	投与 7 日	NC	NC	24.85	25.16	90.23	71.20	290.42	179.43
	投与 14 日	NC	NC	20.57	23.57	85.05	80.18	308.47	251.61
	投与 56 日(検査動物数)	NC	NC	24.83	29.42	88.19	86.15	320.16 (6)	237.69
	投与 91 日(検査動物数)	NC	NC	24.24	23.95	79.45	81.75	329.27 (5)	305.43
AUC ₂₄ (ng-h/mL)	投与 1 日	NC	NC	215.54	226.61	619.25	573.91	1606.44	1426.55
	投与 7 日	NC	NC	385.94	417.40	1427.77	1211.37	5573.19	3336.22
	投与 14 日	NC	NC	360.37	391.63	1449.28	1426.29	5783.35	4798.73
	投与 56 日(検査動物数)	NC	NC	398.50	454.79	1483.58	1467.42	6315.16 (6)	4617.89
	投与 91 日(検査動物数)	NC	NC	388.83	400.44	1355.33	1392.26	6470.34 (5)	6001.47

次ページに続く

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

投与期間中の特記すべき所見								
1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
死亡又は瀕死屠殺	0	0	0	0	0	0	2†	0
体重 (kg) :								
投与-1 日	9.50	9.00	9.58	8.98	9.56	9.14	9.84	9.21
投与 2 週	9.68	9.00	10.05	8.98	9.81	9.10	9.67	8.89↓1
投与 3 週	9.75	9.00	10.18	9.03	9.96	9.11	9.71	8.89↓1
投与 4 週	9.80	9.08	10.20	9.13	9.94	9.21	9.76↓1	8.87↓2
投与 8 週	9.98	9.13	10.43	9.33	10.07	9.43	10.20↓1	9.10↓1
投与 11 週	10.03	9.25	10.63	9.65	10.27	9.61	10.12↓1	9.24↓1
投与 13 週	10.08	9.13	10.70	9.80	10.36	9.70	9.82↓1	9.19
摂餌量 (g/day) :								
投与-1 週	300.00	291.08	300.00	290.00	300.00	290.00	296.53	288.77
投与 1 週	300.00	300.00	300.00	295.35	300.00	296.13	283.46↓1	291.23
投与 2 週	300.00	296.43	300.00	288.93	300.00	297.34	292.66↓1	274.29↓1
投与 3 週	300.00	300.00	300.00	298.23	300.00	299.19	287.74↓1	279.39↓2
投与 4 週	300.00	300.00	300.00	288.93	300.00	297.34	288.99↓1	285.50
投与 5 週	300.00	300.00	300.00	292.85	300.00	300.00	275.71↓1	296.13
投与 6 週	300.00	300.00	300.00	290.73	300.00	296.94	284.04↓1	296.73
投与 8 週	300.00	293.93	300.00	288.23	300.00	294.90	289.77↓1	281.84↓1
投与 12 週	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	297.56	300.00	285.71↓1
投与 13 週	300.00	271.43	300.00	282.50	300.00	283.06	287.14↓1	245.93
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
一般状態								
[動物数] [死亡及び瀕死例/生存例]								
鼻出血	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
自発運動の減少	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
横臥位	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
刺激に対する反応の減少	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
接触反応の消失	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
頻呼吸	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
流涎	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
体温上昇	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
口腔粘膜の蒼白	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
足蹠, びらん	---	---	---	---	---	P[1]	P[1/3]	P[7]
口腔粘膜, びらん	---	---	---	---	---	---	P[2/2]	P[2]
顔面皮膚, びらん	---	---	---	---	---	---	P[0/1]	P[1]
後肢皮膚, びらん	---	---	---	---	---	---	---	P[1]
歯肉, 潰瘍	---	---	---	---	---	---	P[1/0]	---
顔面皮膚, 痂皮	---	---	---	---	---	---	P[0/1]	P[1]
頬部, 腫脹	---	---	---	---	---	---	P[0/1]	---
頸部, 腫脹	---	---	---	---	---	---	---	P[1]
便潜血 (±, +) ‡								
[動物数] [死亡及び瀕死例/生存例]								
(検査動物数)								
投与-8 日	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 2 週	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 4 週	---	---	---	---	---	±[1]	±[1/2], +[1] (7)	±[4]
投与 8 週	---	---	---	---	---	---	±[1/2], +[1] (6)	±[3]
投与 13 週	---	---	---	---	---	---	±[2], +[2] (5)	±[2], +[5]
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
眼科学的検査								
[発現動物数] (検査動物数)								
[死亡及び瀕死例/生存例]								
肉眼検査	---	---	---	---	---	---	---	---
瞳孔対光反応検査	---	---	---	---	---	---	---	---
細隙灯顕微鏡検査	---	---	---	---	---	---	---	---
眼底検査								
タペタム領域において視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常 (暗色), 両眼								
投与-17 日	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 4 週	---	---	---	---	---	---	P[1/1]	P[3]
投与 6 週	---	---	---	---	---	---	P[2/2]	P[3]
投与 7/8 週	---	---	---	---	---	---	P[1/4] (6)	P[7]
投与 10 週	---	---	---	---	---	---	P[1/4] (6)	P[7]
投与 13 週	---	---	---	---	---	---	P[5] (5)	P[7]
光干渉断層計検査								
外境界膜と網膜色素上皮の間における局所的に高反射性を示す変化								
投与-17 日	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 4 週	---	---	---	---	---	---	P[2/0]	P[3]
投与 6 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	P[2/2] (4)	P[3] (3)
投与 7/8 週	---	---	---	---	---	---	P[1/5] (6)	P[5]
投与 10/11 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	P[1/5] (6)	P[4]
投与 13 週	---	---	---	---	---	---	P[5] (5)	P[4]
外顆粒層における局所的に高反射性を示す変化								
投与-17 日	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 4 週	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 6 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	P[1/0] (4)	---
投与 7/8 週	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 10/11 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	P[0/1] (6)	---
投与 13 週	---	---	---	---	---	---	P[1] (5)	---
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
動物数								
眼科学的検査 [発現動物数] (検査動物数) 外顆粒層における局所的な菲薄化								
投与-17 日	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 4 週	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 6 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	---	---
投与 7/8 週	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 10/11 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	---	---
投与 13 週	---	---	---	---	---	---	P[1] (5)	---
視覚機能検査 (視覚反応検査 [ペンライト検査及び綿球落下試験] と歩行検査)	---	---	---	---	---	---	---	---
心電図検査	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査								
潜血, -/±/1+/2+/3+‡ [死亡及び瀕死例/生存例]								
投与-7 日	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	7/0/0/0	6/1/0/0	7[2/5]/0/0/0	6/1/0/0
投与 8 週	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	3/1/0/0	4/3/0/0	3/1/1/0/2	2/1/2[1/1]/1/0	3/1/1/1/1
投与 13 週	1/2/1/0/0	4/0/0/0	3/0/0/0/1	4/0/0/0	6/0/1/0/0	4/0/1/1/1	1/1/0/1/2	3/1/2/1/0
ケトン体, -/5/15/40/80 (mg/dL) ‡ [死亡及び瀕死例/生存例]								
投与-7 日	3/1/0/0/0	3/1/0/0/0	4/0/0/0/0	3/1/0/0/0	5/2/0/0/0	5/2/0/0/0	6[1/5]/1[1/0]/0/0	6/1/0/0/0
投与 8 週	4/0/0/0/0	3/1/0/0/0	3/1/0/0/0	3/1/0/0/0	7/0/0/0/0	7/0/0/0/0	5[1/4]/1/0/0/0	4/3/0/0/0
投与 13 週	4/0/0/0/0	3/1/0/0/0	2/1/1/0/0	3/1/0/0/0	2/5/0/0/0	5/2/0/0/0	2/2/1/0/0	2/5/0/0/0
尿沈渣中赤血球, -/1-4/5-10/10<(/HPF)‡ [死亡及び瀕死例/生存例]								
投与-7 日	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	7/0/0/0	7/0/0/0	7[2/5]/0/0/0	7/0/0/0
投与 8 週	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	7/0/0/0	5/0/0/2	6[1/5]/0/0/0	5/1/0/1
投与 13 週	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	4/0/0/0	7/0/0/0	5/1/0/1	4/1/0/0	6/0/0/1
蛋白 (mg/dL) [死亡及び瀕死例/生存例]								
投与-7 日	36.30	13.78	17.48	11.93	30.37	10.00	17.31	11.43
投与 8 週	46.88	14.73	40.53	13.63	50.13	14.23	79.32↑2[1/1]	14.20
投与 13 週	33.25	14.85	92.03	10.78	36.97	14.53	50.80↑1	19.30
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
尿検査								
グルコース (mg/dL) [死亡及び瀕死例/生存例]								
投与-7 日	11.5	10.5	9.3	10.5	10.3	10.6	10.1	8.4
投与 8 週	10.8	10.3	10.5	10.5	13.7	11.7	458.0↑2[0/2]	13.0
投与 13 週	8.3	9.3	13.0	11.3	13.7	9.9	1232.8↑1	13.0
ナトリウム排泄量 (mEq)								
投与-7 日	5.110	8.113	7.825	8.225	8.304	8.309	10.487	8.316
投与 8 週	8.668	12.313	10.940	11.428	9.710	11.461	13.257	17.180↑2
投与 13 週	8.910	8.338	12.185	12.748	13.823	11.387	14.314	12.120
血液学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例]								
赤血球数 (10 ⁶ /μL)								
投与-6 日	6.373	6.563	6.260	6.698	6.360	6.504	6.539	6.881
投与 8 週	6.375	6.100	6.285	6.883	6.514	6.397	5.875↓1[0/1]	6.316
投与 13 週	6.470	6.800	6.345	6.993	6.349	6.366	5.632↓1	6.140*§
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.64	NA
ヘモグロビン濃度 (g/dL)								
投与-6 日	13.98	14.80	13.95	14.73	14.19	15.27	14.53	15.64
投与 8 週	13.90	13.75	13.95	14.78	14.13	14.60	12.38↓1[0/1]	13.87
投与 13 週	14.33	15.53	14.08	14.93	13.71	14.30	11.44**§↓3	13.10**§
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.0	NA
ヘマトクリット値 (%)								
投与-6 日	41.40	44.00	41.40	43.80	41.79	44.83	43.01	46.57
投与 8 週	41.88	42.23	42.08	45.40	42.23	44.77	37.92↓1[0/1]	42.97
投与 13 週	43.18	47.15	42.68	45.53	41.54	43.67	36.20*§↓2	40.53**§
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44.7	NA
網赤血球比 (%)								
投与-6 日	0.63	0.63	0.68	0.90	0.84	0.59	0.77	0.69
投与 8 週	0.38	0.93	0.58	0.70	0.61	0.77	1.03*§↑1[1/0]	0.91
投与 13 週	0.43	0.68	0.50	0.45	0.54	0.59	1.74**¶↑2	1.03
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.8	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
血液学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例]								
血小板数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	311.5	300.5	291.3	329.0	296.1	293.6	291.6	278.7
投与 8 週	308.3	333.5	389.3	386.5	462.6**§↑4	431.6**§↑1	395.8	480.7**§↑4
投与 13 週	292.8	318.8	368.3	389.8	436.4**§↑1	479.0**§↑4	484.6**§↑2	596.9**§↑6
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	156↓	NA
白血球数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	9.705	9.330	11.450	11.160	11.711	10.027	11.304	10.273
投与 8 週	9.315	8.925	11.578	10.775	11.434	12.170	18.733**↑3 [1/2]	14.006*§
投与 13 週	9.428	9.545	10.695	10.035	11.007	11.026	17.432**§↑2	14.377*§↑1
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	28.53↑	NA
好中球数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	4.568	5.440	6.028	5.980	6.333	5.513	5.804	5.183
投与 8 週	4.693	4.780	6.338	5.953	6.196	7.234↑1	13.845**↑5 [1/4]	8.537*§↑2
投与 13 週	4.813	5.478	5.748	5.603	6.203	6.647	13.132**↑3	9.406*§↑3
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25.70↑	NA
好中球比率 (%)								
投与-6 日	46.78	57.98	52.63	53.68	52.77	55.07	50.74	50.61
投与 8 週	50.33	53.90	54.05	55.00	53.80	58.80	72.92**§ ↑1[0/1]	60.06
投与 13 週	50.75	57.18	53.58	55.63	55.37	59.79	73.78**§↑2	64.44
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	90.1↑	NA
リンパ球数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	3.570	2.820	3.593	3.768	3.477	3.099	3.616	3.733
投与 8 週	3.185	3.105	3.485	3.320	3.296	3.271	2.950	3.339
投与 13 週	3.235	3.088	3.180	3.028	3.130	2.874	2.490↓1	3.116
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.03↓	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
血液学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例]								
リンパ球比率 (%)								
投与-6 日	36.65	30.65	31.63	33.75	30.37	30.79	32.14	36.13
投与 8 週	33.80	34.60	30.63	30.90	29.10	27.66	16.42**§	24.27*§
投与 13 週	34.08	32.65	29.83	30.33	28.87	26.11	15.04**§	22.19*§
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.6↓	NA
単球数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	0.580	0.463	0.605	0.570	0.761	0.509	0.643	0.490
投与 8 週	0.638	0.413	0.643	0.635	0.809	0.750	1.117↑1[0/1]	0.866*§↑1
投与 13 週	0.635	0.463	0.613	0.528	0.690	0.677	0.988*§↑1	0.923**§↑1
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.28↑	NA
好酸球数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	0.868	0.498	1.130	0.698	1.017	0.790	1.113	0.747
投与 8 週	0.743	0.553	1.035	0.773	1.064	0.827	0.707	1.173
投与 13 週	0.645	0.430	1.068	0.780	0.903	0.740	0.684	0.827
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.10↓	NA
好酸球比率 (%)								
投与-6 日	9.38	5.33	9.70	6.28	9.20	7.86	10.21	7.29
投与 8 週	8.25	6.05	9.00	7.28	9.43	6.81	4.13	8.80
投与 13 週	7.33	4.43	9.98	7.85	8.51	7.14	4.54	6.11
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.3↓	NA
好塩基球数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	0.078	0.073	0.070	0.098	0.081	0.079	0.087	0.083
投与 8 週	0.035	0.043	0.040	0.063	0.040	0.051	0.058	0.051
投与 13 週	0.053	0.050	0.045	0.063	0.046	0.047	0.052	0.064
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.27↑	NA
大型非染色細胞数 (10 ³ /μL)								
投与-6 日	0.048	0.038	0.025	0.050	0.046	0.039	0.040	0.037
投与 8 週	0.025	0.033	0.035	0.038	0.027	0.033	0.052*§	0.037
投与 13 週	0.040	0.040	0.038	0.038	0.040	0.040	0.088*§↑1	0.043
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.15↑	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
血液学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例] 活性化部分トロンボプラスチン時間 (s)								
投与-6 日	11.43	11.23	11.23	12.50	11.24	11.20	11.06	10.97
投与 8 週	11.30	12.10	11.95	13.90	11.73	14.51↑2	14.02↑1[0/1]	13.31↑1
投与 13 週	13.05	12.28	11.95	12.73	13.34↑1	12.33	13.72	16.87↑3
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.4	NA
血液生化学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例] アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)								
投与-6 日	28.5	28.3	27.8	27.8	28.7	28.9	26.4	27.7
投与 8 週	27.8	28.5	29.8	34.5	38.9**↑	40.7*§↑2	78.5**↑↑6[1/5]	55.9**↑7
投与 13 週	26.0	29.0	26.8	28.8	37.1**↑↑1	36.0	84.0**↑↑5	63.7**↑7
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	170↑	NA
アルカリフォスファターゼ (IU/L)								
投与-6 日	323.3	314.5	327.3	364.8	350.4	326.0	375.6	349.7
投与 8 週	270.0	275.5	272.0	372.3	422.3↑3	477.6↑2	417.3↑2[0/2]	505.6↑3
投与 13 週	246.5	252.0	273.3	334.8	399.4↑2	494.9↑2	433.4↑1	555.6↑4
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	792↑	NA
総ビリルビン (mg/dL)								
投与-6 日	0.040	0.033	0.038	0.030	0.036	0.033	0.036	0.041
投与 8 週	0.035	0.038	0.028	0.043	0.031	0.026	0.008*§↓3[1/2]	0.010*§↓4
投与 13 週	0.035	0.033	0.023	0.038	0.024	0.029	0.004**§↓3	0.001**§↓6
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.00↓	NA
トリグリセリド (mg/dL)								
投与-6 日	36.8	20.5	25.3	28.8	26.6	28.7	31.9	23.1
投与 8 週	31.0	28.3	26.3	28.0	27.4	30.4	35.8	31.3
投与 13 週	30.3	27.5	26.8	31.5	29.7	36.3	35.4	31.6
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	89↑	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
血液生化学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例]								
グルコース (mg/dL)								
投与-6 日	103.5	99.3	106.0	97.8	96.1	95.4	97.9	96.9
投与 8 週	97.0	98.5	99.8	97.3	88.9	91.0	75.3**§↓2[0/2]	89.0*§
投与 13 週	95.0	94.0	92.0	95.3	88.7	88.7	72.0**§↓2	81.1**§
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43↓	NA
尿素窒素 (mg/dL)								
投与-6 日	12.30	10.95	13.08	13.30	12.51	12.39	11.71	12.66
投与 8 週	14.65	14.23	14.80	15.20	13.26	12.86	12.58	13.43
投与 13 週	14.43	13.10	15.15	15.43	13.73	12.70	13.84	11.36
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.7↑	NA
無機リン (mg/dL)								
投与-6 日	6.585	6.293	6.305	5.995	6.020	6.046	6.241	6.217
投与 8 週	6.035	5.753	5.260	4.978	4.676**§	4.571**§	4.622**§ ↓1[0/1]	4.466**§↓1
投与 13 週	5.480	5.130	4.933	5.000	4.391**¶	4.326*§	4.452**¶↓2	4.279*§↓3
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.24	NA
カルシウム (mg/dL)								
投与-6 日	10.43	10.25	10.30	10.58*§	10.29	10.43	10.26	10.57*§
投与 8 週	10.00	10.03	10.08	10.30	9.97	10.13	9.42↓3[1/2]	9.90
投与 13 週	10.13	10.05	10.08	10.43	9.87	10.09	9.18↓2	9.57↓2
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.8↓	NA
カリウム (mEq/L)								
投与-6 日	4.65	4.65	5.15	4.90	4.40	4.71	4.61	4.73
投与 8 週	4.50	4.45	4.75	4.50	4.77	4.57	4.93	4.93*§
投与 13 週	4.50	4.55	4.80	5.03	4.74	4.91	4.92**¶	5.00
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.4↓	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
血液生化学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例]								
総蛋白 (g/dL)								
投与-6 日	5.23	5.28	5.03	5.63	5.37	5.34	5.19	5.29
投与 8 週	5.48	5.50	5.28	6.00	5.94↑1	5.97↑1	5.43 ↑1[0/1], ↓1[0/1]	5.90↑1
投与 13 週	5.65	5.73	5.43	6.13	5.94↑2	6.13↑2	5.40↑1↓1	5.99↑3
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.6↓	NA
アルブミン濃度 (g/dL)								
投与-6 日	3.08	3.20	3.05	3.13	3.07	3.21	3.11	3.23
投与 8 週	3.00	3.13	2.88	3.05	2.66↓4	2.84↓1	1.93**§↓6[1/5]	2.44**§↓6
投与 13 週	3.00	3.30	2.85	3.13	2.59↓4	2.80**§↓2	1.72**§↓5	2.00**§↓7
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.6↓	NA
グロブリン濃度 (g/dL)								
投与-6 日	2.15	2.08	1.98	2.50*§	2.30	2.13	2.07	2.06
投与 8 週	2.48	2.38	2.40	2.95	3.29↑4	3.13**↑4	3.50*§↑3[0/3]	3.46↑2
投与 13 週	2.65	2.43	2.58	3.00	3.36↑4	3.33**§↑4	3.68↑2	3.99**§↑7
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.0	NA
アルブミン/グロブリン比								
投与-6 日	1.433	1.560	1.543	1.265*§	1.357	1.513	1.516	1.581
投与 8 週	1.223	1.340	1.205	1.040	0.851*§↓5	0.921**§↓4	0.558**§ ↓6[1/5]	0.784**§↓4
投与 13 週	1.138	1.378	1.118	1.053**§	0.819*§↓4	0.854**§↓5	0.486**§↓5	0.504**§↓7
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.53↓	NA
アルブミン分画 (%)								
投与-6 日	61.53	63.03	62.28	56.90*§	59.43	61.46	62.31	61.90
投与 8 週	56.40	59.85	53.88	53.05*§	46.30*§↓4	49.13**§	33.40**§↓6[1/5]	43.86**§↓3
投与 13 週	55.40	60.10	54.05	52.83*§	45.14*§↓4	46.69**§↓1	29.98**§↓5	31.53**§↓7
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25.6↓	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	7/雄	7/雌	7/雄	7/雌
血液生化学的検査 [死亡及び瀕死例/生存例]								
α ₁ -グロブリン分画 (%)								
投与-6 日	4.65	5.15	5.05	4.68	4.81	4.73	4.83	5.17
投与 8 週	3.95	4.78	4.70	4.08	4.31	4.79	5.57**§	5.83**§
投与 13 週	3.95	4.50	4.50	3.95	4.24	4.39	5.74**§	4.97
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.9↑	NA
α ₂ -グロブリン分画 (%)								
投与-6 日	6.75	5.68	6.33	8.00	6.84	6.91	6.01	6.60
投与 8 週	8.53	6.38	8.70	7.95	9.80	8.36*§	10.50↑1[0/1]	8.09
投与 13 週	8.28	5.78	8.08	8.08	9.19	9.13**§	9.34	10.20**§
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	20.7↑	NA
β-グロブリン分画 (%)								
投与-6 日	19.58	19.08	20.08	21.50	20.69	20.00	20.10	19.86
投与 8 週	21.28	20.23	24.40	22.88	25.61*§↑1	25.17**§	32.58**§↑6[1/5]	29.57**§↑5
投与 13 週	21.68	20.50	23.68	24.25	25.81*§↑1	27.26**§↑3	33.76**§↑5	32.81**§↑6
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30.7↑	NA
γ-グロブリン分画 (%)								
投与-6 日	7.50	7.08	6.28	8.93	8.23	6.90	6.74	6.47
投与 8 週	9.85	8.78	8.33	12.05	13.97↑3	12.56↑2	17.95**§↑5[1/4]	12.66↑1
投与 13 週	10.70	9.13	9.70	10.90	15.61↑4	12.54↑1	21.18*§↑4	20.49**§↑7
屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.1	NA
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)		0 (対照)		1		2.5		5		
動物数		4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	3/雄	1/雄 瀕死例	4/雌
骨髄検査 骨髄中の有核細胞数 (10 ⁴ /μL)		128.3	172.3	146.0	171.3	134.5	141.5	134.3	62↓	155.5
動物数		4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	3/雄	2/雄 死亡又は 瀕死例	4/雌
剖検 [動物数] ‡										
外表所見：	足蹠，硬結	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
	足蹠，潰瘍	---	---	---	---	---	---	P[3]	---	P[4]
口腔：	頬部，潰瘍	---	---	---	---	---	---	P[1]	---	---
	顔面，痂皮	---	---	---	---	---	---	---	---	P[1]
胸腔：	粘膜，陥凹巣	---	---	---	---	---	---	P[1]	P[2]	---
	歯肉，潰瘍	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
肺：	胸水	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
	硬化	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
気管／気管支：	水腫	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
	赤色巢	---	P[1]	---	P[1]	P[2]	P[2]	P[1]	P[1]	---
胆嚢：	白色巢	---	---	---	---	---	P[1]	P[1]	---	---
	赤色泡沫液貯留	---	---	---	---	---	---	---	P[2]	---
腎臓：	粘膜，赤色巢	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
	漿膜，赤色巢	---	---	---	---	---	---	---	P[1]	---
臓器重量	髓質，赤色巢	---	---	---	---	---	---	P[2]	---	---
	腎臓 (g)	45.58	39.35	44.43	38.93	48.40	42.15	51.20	73.9↑, 66.5	41.90
肝臓	(g/kg 体重)	4.605	4.410	4.243	4.060	4.478	4.325	5.523↑1	6.48, 8.75	4.608
	(g)	237.18	213.40	259.45	225.43	266.50	232.68	305.87**§	295.9, 329.4	262.90*§
肺	(g/kg 体重)	23.925	23.903	24.645	23.585	24.680	23.748	33.097**§↑2	25.96, 43.34	28.958↑2
	(g)	81.95	75.43	83.80	70.25	77.85	70.88	73.30	288.6↑, 144.3↑	68.53
脾臓	(g/kg 体重)	8.275	8.455	7.980	7.323*§	7.203	7.210*§	7.923	25.32, 18.99	7.548
	(g)	23.80	24.43	21.75	18.48	21.65	17.60	21.77	22.9, 10.4↓	20.03
		(g/kg 体重)	2.375	2.735	2.040	1.918*§	2.000	1.803*§	2.01, 1.37	2.188
次ページに続く										

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5		
	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	3/雄	2/雄 死亡又は 瀕死例	4/雌
病理組織学的検査 [動物数] †									
胸骨髄									
細胞数減少	---	---	---	---	---	---	---	±[2]	---
大腿骨髄									
細胞数減少	---	---	---	---	---	---	---	±[2]	---
胸腺									
萎縮	±[1], +[2]	±[2], +[1]	±[2]	±[1], +[1]	±[2], +[1]	±[3]	±[1], +[1], 2+ <u>[1]</u>	2+ <u>[1]</u> , 3+ <u>[1]</u>	+ <u>[1]</u> , 2+ <u>[1]</u>
脾臓									
うっ血	---	---	---	---	---	---	±[3]	±[1]	±[1], +[1], 2+ <u>[1]</u>
白脾髄のリンパ球減少	---	---	---	---	---	---	---	±[2]	---
下顎リンパ節									
リンパ球壊死	---	---	---	---	---	---	±[2]	±[1]	---
腸間膜リンパ節									
リンパ球減少	---	---	---	---	---	---	---	±[1]	---
パイエル板									
リンパ球減少	---	---	---	---	---	---	±[1], +[1]	±[1], 2+ <u>[1]</u>	---
気管支									
細胞残屑	---	---	---	---	---	---	---	±[1], +[1]	---
肺									
炎症細胞浸潤	---	+ [1]	---	+ [1]	±[2]	±[2]	±[1], 2+ <u>[1]</u>	3+ <u>[2]</u>	---
肺胞のフィブリン様物質沈着	---	---	---	---	±[1], +[1]	±[1]	---	2+ <u>[1]</u>	---
水腫	---	---	---	---	±[1], +[1]	---	±[1]	2+ <u>[2]</u>	---
限局性の間質線維化	---	---	---	---	---	±[1]	---	---	---
限局性の肺胞出血	---	+ [1]	---	±[1]	±[2]	±[1]	±[1]	2+ <u>[2]</u>	---
肺胞上皮, 肥大/過形成	---	---	---	---	±[1], 2+ <u>[1]</u>	±[1], +[1]	±[1]	---	---
次ページに続く									

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5		
	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	3/雄	2/雄 死亡又は瀕死例	4/雌
病理組織学的検査 [動物数] †									
肝臓									
肝細胞, 萎縮	---	---	---	---	---	---	+ [1]	+ [1]	---
血管周囲単核細胞浸潤	---	---	---	---	---	---	± [1], + [1]	---	± [1]
クッパー細胞, 褐色色素沈着	---	---	---	---	---	---	± [1], + [2]	+ [1]	± [3], + [1]
肝細胞空胞化	---	---	---	---	---	---	± [1]	---	---
胆嚢									
漿膜, 限局性出血	---	---	---	---	---	---	---	± [1]	---
粘膜肥大/粘液分泌亢進	---	---	---	---	---	---	± [3]	---	± [1]
脾臓									
チモゲン顆粒減少	---	---	---	---	---	---	± [1]	± [1]	---
腎臓									
髓質/腎盂, 炎症細胞浸潤	---	---	---	---	---	---	+ [1]	---	---
髓質, 限局性うっ血	---	---	---	---	---	---	± [1]	---	---
遠位尿細管, 拡張	---	---	---	---	---	---	---	± [1]	---
尿細管再生	---	---	---	---	---	---	± [1]	---	---
皮髓境界部尿細管, 空胞化	---	---	---	---	---	---	± [3]	---	+ [1]
膀胱									
移行上皮細胞, 空胞化	---	---	---	---	---	---	± [1]	---	---
眼球									
桿状体錐状体層/外顆粒層, 空胞化	---	---	---	---	---	---	+ [2]	---	---
涙腺									
萎縮	---	---	---	---	---	---	± [1]	± [1]	---
皮膚									
棘細胞症	---	---	---	---	---	---	---	---	± [1]
痂皮	---	---	---	---	---	---	---	---	± [1]
潰瘍/炎症	---	---	---	---	---	---	2+ [1]	---	---
臼歯									
歯槽/歯肉, 炎症	---	---	---	---	---	---	± [2], + [1]	---	± [4]
切歯									
歯槽/歯肉, 炎症	---	---	---	---	---	± [1]	± [3]	---	± [4]
次ページに続く									

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5		
	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	3/雄	2/雄 死亡又は 瀕死例	4/雌
病理組織学的検査 [動物数] ‡									
前肢 (足蹠) (検査動物数)									
棘細胞症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	±[1] (1)	---
痂皮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	±[1] (1)	---
潰瘍/炎症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1] (1)	±[1] (1)	±[1] (1)
後肢 (足蹠) (検査動物数)									
棘細胞症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	±[1] (1)	---
痂皮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	±[1] (1)	---
潰瘍/炎症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1], 2+±[1] (2)	±[1] (1)	±[3], 2+±[1] (4)
口腔粘膜 (検査動物数)									
棘細胞症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	±[1] (2)	NA
潰瘍/炎症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1] (1)	±[1] (2)	NA
肝臓, ベルリン青染色性 (検査動物数)									
クッパー細胞, ベルリン青染色陽性の物質	---	---	NA	NA	NA	NA	2+±[2] (2)	2+±[1] (1)	±[2] (2)
電子顕微鏡検査 [動物数] ‡ (検査動物数)									
肝臓									
クッパー細胞の単層膜で境界される高密度電子体の増加	---	---	NA	NA	NA	NA	±[2] (2)	NA	±[2] (2)
肝細胞のミトコンドリアの腫大	---	---	NA	NA	NA	NA	±[1] (2)	NA	±[1], ±[1] (2)
肝細胞の単層膜で境界される空胞 (低電子密度物質を含有)	---	---	NA	NA	NA	NA	±[1] (2)	NA	---
腎臓									
集合管の単層膜で境界される空胞 (低電子密度物質を含有)	---	---	NA	NA	NA	NA	±[2] (2)	NA	---
眼球									
桿状体/錐状体層のミトコンドリア腫大	---	NA	NA	NA	NA	NA	±[1], 2+±[1] (2)	NA	NA
桿状体/錐状体層の単層膜で境界される空胞 (低電子密度物質を含有)	---	NA	NA	NA	NA	NA	±[1], 2+±[1] (2)	NA	NA
次ページに続く									

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

休薬期間中の特記すべき所見								
1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	0/雄	0/雌	0/雄	0/雌	3/雄	3/雌	2/雄	3/雌
死亡又は瀕死屠殺	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0
体重 (kg) :								
休薬 4 日	NA	NA	NA	NA	9.70	9.53	10.50	9.17
休薬 2 週	NA	NA	NA	NA	9.93	9.80	10.80	9.33
休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	9.93	10.00	10.80	9.20
摂餌量	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
一般状態 [動物数]								
顔面皮膚, びらん	NA	NA	NA	NA	---	---	P[1]	---
顔面皮膚, 痂皮	NA	NA	NA	NA	---	---	P[1]	---
後肢皮膚, びらん	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
後肢皮膚, 痂皮	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
口腔粘膜, びらん	NA	NA	NA	NA	---	---	P[1]	P[1]
口腔粘膜, 痂痕	NA	NA	NA	NA	---	---	P[1]	P[1]
頸部, 腫脹	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
足趾, びらん	NA	NA	NA	NA	---	P[1]	---	P[3]
便潜血 (±, +) [動物数] ‡								
休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	---	±[1]	---	±[2]
眼科学的検査								
[発現動物数]								
肉眼検査	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
瞳孔対光反応検査	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
細隙灯顕微鏡検査	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
眼底検査								
タペタム領域において視神経乳頭上方に水平方向に帯状に広がる眼底色調異常 (暗色), 両眼								
休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
光干渉断層計検査	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
視覚機能検査 (視覚反応検査 [ペンライト検査及び綿球落下試験] と歩行検査)	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	0/雄	0/雌	0/雄	0/雌	3/雄	3/雌	2/雄	3/雌
尿検査	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
血液学的検査 血小板数 (10 ³ /μL) 休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	395.3	370.0	386.0	451.3↑2
血液生化学的検査								
総ビリルビン (mg/dL) 休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	0.040	0.027	0.005↓1	0.017↓1
アルブミン濃度 (g/dL) 休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	3.03	2.97	2.75	2.83↓1
グロブリン濃度 (g/dL) 休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	3.10↑1	2.83	2.90	2.80
アルブミン/グロブリン比 休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	0.993↓1	1.063	0.950	1.013
骨髄検査 骨髄中の有核細胞数	NA	NA	NA	NA	---	---	---	---
剖検 [動物数] ‡								
外表所見：								
顔面，痂皮	NA	NA	NA	NA	---	---	P[1]	---
後肢，痂皮	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
口腔：								
粘膜，陥凹巣	NA	NA	NA	NA	---	---	P[1]	---
粘膜，隆起巣	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
皮下組織：								
頸部，嚢胞	NA	NA	NA	NA	---	---	---	P[1]
臓器重量								
肝臓 (g)	NA	NA	NA	NA	228.67	245.43	297.95	300.13↑1
(g/kg 体重)	NA	NA	NA	NA	23.337	24.913	28.150	32.947↑2
病理組織学的検査 [動物数] ‡								
肝臓								
クッパー細胞，褐色色素沈着	NA	NA	NA	NA	---	---	±[1]	±[2]
皮膚								
棘細胞症	NA	NA	NA	NA	---	---	±[1]	+ [1]
痂皮	NA	NA	NA	NA	---	---	±[1]	---
臼歯								
歯槽/歯肉，炎症	NA	NA	NA	NA	±[1]	---	±[1]	±[3]
切歯								
歯槽/歯肉，炎症	NA	NA	NA	NA	---	---	±[2]	±[2]
口腔粘膜 (検査動物数)								
棘細胞症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1] (1)	---
粘膜下層，線維化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	±[1] (1)
次ページに続く								

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ビーグル犬を用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		1		2.5		5	
動物数	0/雄	0/雌	0/雄	0/雌	3/雄	3/雌	2/雄	3/雌
病理組織学的検査 [動物数] ‡								
皮下組織 (検査動物数)								
炎症性の肉芽組織	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1] (1)
肝臓, ベルリン青染色性 (検査動物数)								
クッパー細胞, ベルリン青染色陽性の物質	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1] (1)	±[1], ±[1] (2)

--- : 特記すべき所見なし, 病理組織及び電顕のグレード: ± (軽微), + (軽度), 2+ (中等度), 3+ (高度), ↑: 増加, ↓: 減少, HPF: 高倍率視野, NA: 該当なし, NC: 算出せず

NE: 検査せず, P: あり

特記しない限り, 数値データは平均値を示す。

例えば, “↓1”は 1 例が減少を示したことを意味する, “↑2”は 2 例が増加を示したことを意味する。いずれも被験物質投与に関連する変化を意味する。統計学的に有意なそのほかの変化は, 被験物質投与に関連しないか, 毒性学的意義がないと判断された。

*, **: P < 0.05, P < 0.01 (統計学的有意水準)

†: 雄 1 例が投与 42 日の投与前に死亡し, 別の雄 1 例が投与 77 日に瀕死屠殺された。

‡: 所見が認められた動物にアンダーラインを付けた。

§: Dunnett 検定

¶: 順位変換による Dunnett 型検定

2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8 A 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（スクリーニング試験）：重要な試験以外の試験

被験物質：AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

系統	処理方法	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	特記すべき所見	添付資料番号 及び試験番号
ネズミチフス菌 (TA1535, TA1537) 及び大腸菌 (WP2uvrA)	37°C で 20 分間プレインキュベーション後, 37°C で 48 時間培養 溶媒：DMSO 代謝活性化系：ラット肝 S9 独立して実施した試験数：1 プレート数：2	0, 156-5000	被験物質の析出： S9 非添加の 2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上, S9 添加の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 細胞毒性： TA1535 株 S9 非添加の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ TA1537 株 S9 非添加の 2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上, S9 添加の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 遺伝毒性： TA1537 株の S9 添加の 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ による復帰変異体のコロニー数は溶媒対照群の 2 倍以上 (2.07 倍) に増加した。ただし, 2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ では, 増殖阻害又は被験物質の析出を伴わずに復帰変異体のコロニー数の増加はなかった (溶媒対照群の 1.14 倍)。この試験の条件下で AS2582215-00 には遺伝子突然変異誘発性があると判断された。	4.2.3.3.1-1(参) 2215-TX-3008
ネズミチフス菌 (TA100, TA98)	37°C で 20 分間プレインキュベーション後, 37°C で 48 時間培養 溶媒：DMSO 代謝活性化系：ラット肝 S9 独立して実施した試験数：1 プレート数：2	0, 156-5000	被験物質の析出： S9 添加及び非添加の 2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上 細胞毒性： TA100 株 S9 添加及び非添加の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 遺伝毒性： S9 の有無を問わず, いずれの菌株でも復帰変異体のコロニー数は溶媒対照の 2 倍未満であった。この試験の条件下で AS2582215-00 に遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。	4.2.3.3.1-2(参) 2215-TX-3011

DMSO：ジメチルスルホキシド

2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞を用いる小核試験（スクリーニング試験）：重要な試験以外の試験

被験物質：AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

系統	処理方法	濃度 (µg/mL)	特記すべき所見	添付資料番号及び試験番号
チャイニー ズハムス ター肺由来 線維芽細胞	S9 添加条件下で短時間（6 時間）処理及び S9 非添加条件下で連続処理（24 時間）。その後、サイトカラシン B 存在下で 18 時間インキュベーション 溶媒：DMSO 代謝活性化系：ラット肝 S9 独立して実施した試験数：2 プレート数：1 MNBC 数：群あたり 1000 個の二核細胞を検査 細胞質分裂が阻害された細胞数：群あたり 1000 個の細胞を検査	S9 非添加： 0, 0.0391-0.156 S9 添加： 0, 1.25-5	被験物質の析出： S9 非添加の 1250 µg/mL 以上，S9 添加の 313 µg/mL 以上で処理の終了時 細胞毒性： 両処理条件において細胞の増殖は AS2582215-00 により濃度依存的に阻害された。 遺伝毒性： S9 添加の 4.88 µg/mL 以上では，小核を有する二核細胞の数が溶媒対照と比較して有意（カイ二乗検定）に増加した。AS2582215-00 には染色体異常誘発性があると結論した。	4.2.3.3.1-4(参) 2215-TX-3009

DMSO：ジメチルスルホキシド，MNBC：小核を有する二核細胞

2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8 C 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験：重要な試験

報告書の表題：A Bacterial Reverse Mutation Test of ASP2215 Hemifumarate

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株：ネズミチフス菌：TA98, TA100, TA1535, TA1537, 大腸菌：WP2 $uvrA$

代謝活性化系：ラット肝 S9 (フェノバルビタール, 5, 6-ベンゾフラボン誘導, 7.1%)

溶媒：ギルテリチニブフマル酸塩：ジメチルスルホキシド, 陽性対照：ジメチルスルホキシドあるいは注射用水

処理：プレインキュベーション法 (37°C で 20 分間), 37°C で 48 時間プレート法

細胞毒性：2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上で菌の生育阻害あり (TA1537 株, 代謝活性化系非添加の条件下)

特記事項：なし

遺伝毒性：なし

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

添付資料番号：4.2.3.3.1-3

試験番号：2215-TX-0004

GLP 適用：適

独立して実施した試験数：2

プレート数：2 (溶媒対照群 3)

分析細胞数/培養：-

処理日：第 1 回アッセイ 20■■年■■
月■■日及び第 2 回アッセイ 20■■年■■
■■月■■日

次ページに続く

2.6.7.8 C 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-3

第1回アッセイ（用量設定試験）							
代謝活性化	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異体のコロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
活性化系非添加	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	98	9	18	20	6
	ギルテリチニブフマル酸塩	15	105	9	20	21	5
		50	113	9	18	17	5
		150	111	10	22	17	4
		500	112	5	19	17	4
		1500	109	7	20	20	3
		5000	82	6	17	15	1†
	AF-2	0.1	NT	NT	NT	598‡	NT
		0.01	495‡	NT	NT	NT	NT
		0.02	NT	NT	413‡	NT	NT
	NaN ₃	0.5	NT	370‡	NT	NT	NT
	9AA	80	NT	NT	NT	NT	445‡
	活性化系添加	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	114	7	18	35
ギルテリチニブフマル酸塩		15	118	7	25	30	10
		50	126	9	17	25	9
		150	129	8	19	32	6
		500	138	6	20	32	8
		1500	136	7	20	36	6
		5000	122	8	17	30	4
2AA		0.5	NT	NT	NT	349‡	NT
		1	537‡	NT	NT	NT	NT
		2	NT	194‡	NT	NT	146‡
		10	NT	NT	312‡	NT	NT

次ページに続く

2.6.7.8 C 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-3

第2回アッセイ（主試験）								
代謝活性化	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異体のコロニー数（平均）					
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
活性化系非添加	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	103	6	19	21	5	
	ギルテリチニブフマル酸塩	156	105	7	20	22	4	
		313	93	9	21	20	4	
		625	102	9	20	18	4	
		1250	94	6	20	19	3	
		2500	84	6	22	16	2†	
		5000	78	4	15	15	0†	
	AF-2	0.1	NT	NT	NT	489‡	NT	
		0.01	491‡	NT	NT	NT	NT	
		0.02	NT	NT	586‡	NT	NT	
	NaN ₃	0.5	NT	368‡	NT	NT	NT	
	9AA	80	NT	NT	NT	NT	571‡	
	活性化系添加	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	123	8	23	24	11
		ギルテリチニブフマル酸塩	156	125	8	22	30	9
313			134	7	21	30	8	
625			121	12	25	29	10	
1250			122	9	20	29	9	
2500			99	10	25	30	7	
5000			98	6	22	23	6	
2AA		0.5	NT	NT	NT	364‡	NT	
		1	508‡	NT	NT	NT	NT	
		2	NT	175‡	NT	NT	134‡	
		10	NT	NT	270‡	NT	NT	

9AA：9-アミノアクリジン塩酸塩水和物，2AA：2-アミノアントラセン，AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド，NaN₃：アジ化ナトリウム，NT：検査せず

†：細胞毒性

‡：陰性対照値の2倍以上の値

2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8 D 遺伝毒性試験：染色体異常試験：重要な試験

報告書の表題：A Chromosomal Aberration Test of ASP2215 Hemifumarate in Cultured Mammalian Cells

試験の種類：染色体異常試験

細胞の種類：チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞

代謝活性化系：ラット肝 S9（フェノバルビタール，5,6-ベンゾフラボン誘導，5%）

溶媒：ギルテリチニブフマル酸塩：ジメチルスルホキシド，陽性対照：注射用水及び生理食塩液

処理：S9 存在下あるいは非存在下での 6 時間処理及び 18 時間回復並びに S9 非存在下での 24 時間連続処理

細胞毒性：全ての処理条件下で細胞増殖率の用量依存的な減少

遺伝毒性：なし

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

添付資料番号：4.2.3.3.1-5

試験番号：2215-TX-0005

GLP 適用：適

独立して実施した試験数：1

プレート数：2

分析細胞数／培養：染色体構造異常 100

個及び染色体数的異常 100 個

処理日：20██年██月██日

次ページに続く

2.6.7.8 D 遺伝毒性試験：染色体異常試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-5

代謝活性化	処理-回復 (h)	被験物質	濃度 (µg/mL)	細胞毒性† [コントロールに対する 割合 (%)]	構造異常細胞 平均%	数的異常細胞 平均%
活性化系非添加	6-18	ギルテリチニブフマル酸塩	0	100	0.0	0.0
			0.371	90.2	0.5	0.5
			0.667	80.6	0.0	0.0
			1.20	69.2	0.0	1.0
			2.16	51.2	1.0	2.0
			3.89	増殖なし	NE	NE
			7	増殖なし	NE	NE
		MMC	0.15	69.8	23.5	0.0
活性化系添加	6-18	ギルテリチニブフマル酸塩	0	100	0.5	0.5
			0.667	95.2	0.0	0.0
			1.20	87.5	0.5	0.5
			2.16	65.7	0.5	0.5
			3.89	52.6	0.0	2.5
			5	増殖なし	NE	NE
			7	増殖なし	NE	NE
		CP	10	82.5	13.5	0.0
活性化系非添加	24-0	ギルテリチニブフマル酸塩	0	100	0.0	0.0
			0.0658	105.7	NE	NE
			0.0988	85.3	0.0	0.0
			0.148	81.7	NE	NE
			0.222	70.6	0.0	0.0
			0.333	63.3	0.5	0.0
			0.5	52.3	0.0	0.0
		MMC	0.05	75.3	17.0	0.0

CP：シクロホスファミド水和物， MMC：マイトマイシン C， NE：検査せず

†：細胞集団倍加から決定した細胞増殖率に基づく

2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9 A 遺伝毒性試験：末梢血小核試験（スクリーニング試験）：重要な試験以外の試験

被験物質：AS2582215-00（ギルテリチニブ [フリー体]）

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与 期間	投与量 (mg/kg)	性別及び動物 数/群	特記すべき所見	添付資料番号 及び試験番号
雄マウス /ICR	腹腔内投与 (0.5 w/v%メチル セルロース水溶液 /懸濁)	単回	0, 31.3, 62.5, 125, 250 (31.3 mg/kg 投 与群は観察せ ず) † 投与後 48 及び 72 時間に末梢 血を採取し, 62.5, 125 及び 250 mg/kg 投与 群の小核を有 する網赤血球 を分析	対照群： 投与後 48 時 間計測：雄 3 例/群 薬物投与群： 投与後 48 時 間計測：雄 3 例/群 投与後 72 時 間計測：雄 3 例/群	250 mg/kg 投与群の 72 時間では網赤血球がごく少数であったため、 標本の観察は行わなかった。 細胞毒性： 125 及び 250 mg/kg 投与群（投与後 48 及び 72 時間）で多染性赤血 球の比率が有意（Dunnett 検定）に減少 遺伝毒性： 125（投与後 48 及び 72 時間）及び 250 mg/kg 投与群（投与後 48 時間）で小核を有する網赤血球の出現頻度が有意（二項検定）に 増加した。また、投与後 48 及び 72 時間で有意（Cochran-Armitage 傾向検定）な用量依存的増加を示した。AS2582215-00 には in vivo の染色体異常誘発性があると結論した。	4.2.3.3.2-1(参) 2215-TX-3010

†：用量設定試験（15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 及び 1000 mg/kg）では 500 mg/kg 以上で投与翌日以降に動物が死亡した。したがって、高用量を 250 mg/kg とし、公比 2 で 3 用量を設定した。

2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9 B 遺伝毒性試験：小核試験：重要な試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

報告書の表題：A Micronucleus Test of ASP2215 Hemifumarate in Mice

試験の種類：骨髄細胞の小核試験
 動物種/系統：マウス/Crj:CD1 (ICR)
 試験開始時週齢：9 週齢 (投与開始時)
 溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁
 特記事項：用量設定試験 (雄：100, 300, 500, 1000 mg/kg/日, 雌：100, 200, 300, 500 mg/kg/日) では雄の 500 mg/kg/日以上で瀕死あるいは死亡例が認められ、500 mg/kg/日で PCE 比が 10%未満であり、雌では 300 mg/kg/日で死亡例が認められ、PCE 比が 10%未満であった。雌の 500 mg/kg/日投与群は投与せず。毒性/細胞毒性作用：いずれの群の雌雄においても、死亡例及び一般状態の異常はみられなかった。200 mg/kg/日投与群の雌雄で体重減少が認められた。200 mg/kg/日投与群の雌では PCE 比が統計学的に有意に減少した。
 遺伝毒性：65 及び 200 mg/kg/日投与群の雌雄では、陰性対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球 (MNPCE) 数の統計学的に有意な増加が認められた。
 曝露証明：トキシコキネティクスの結果から、マウス標的臓器 (骨髄) が被験物質に曝露されていたことが確認された。

処理計画：1 日 1 回, 2 日間反復投与 (陽性対照は単回投与)
 計測時間：最終投与後約 24 時間
 投与方法：経口投与
 評価した細胞：多染性赤血球 (PCE)
 添付資料番号：4.2.3.3.2-2
 試験番号：2215-TX-0008
 GLP 適用：適
 分析細胞数/動物：2000
 初回投与年月日：20██年██月██日

トキシコキネティクス†					
被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)
0.5 w/v% MC 溶液 ギルテリチニブフマル酸塩	0	9 雄	ND	ND	NC
	20	24 雄	566.43	2	4409.43
	65	24 雄	1308.38	2	13183.73
	200	24 雄	1246.70	8	22537.60
0.5 w/v% MC 溶液 ギルテリチニブフマル酸塩	0	9 雌	ND	ND	NC
	20	24 雌	618.94	2	4250.55
	65	24 雌	1518.66	4	18097.62
	200	24 雌	1542.02	1	27711.85

次ページに続く

2.6.7.9 B 遺伝毒性試験：小核試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.2-2

小核試験					
被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数	平均 PCE (%) ± 標準偏差	MNPCE 数 (/10000 PCE)	平均 MNPCE (%) ± 標準偏差
0.5 w/v% MC 溶液 ギルテリチニブフマル酸塩	0	5 雄	47.52 ± 4.02	0	0.00 ± 0.00
	20	5 雄	44.68 ± 1.86	1	0.01 ± 0.02
	65	5 雄	45.64 ± 1.93	54***††	0.54 ± 0.22
	200	5 雄	34.36 ± 9.36	143***††	1.43 ± 0.56
マイトマイシン C‡	2	5 雄	39.68 ± 1.95*§	643***††	6.43 ± 0.77
0.5 w/v% MC 溶液 ギルテリチニブフマル酸塩	0	5 雌	47.04 ± 3.31	2	0.02 ± 0.03
	20	5 雌	50.32 ± 5.44	9	0.09 ± 0.08
	65	5 雌	41.92 ± 6.76	65***††	0.65 ± 0.25
	200	5 雌	18.64 ± 6.51*¶	221***††	2.21 ± 0.49
マイトマイシン C‡	2	5 雌	43.08 ± 7.15	638***¶	6.38 ± 0.65

MNPCE：小核を有する多染性赤血球，ND：測定せず，NC：算出せず，PCE：多染性赤血球

*, **: P<0.01, P<0.05 (統計学的有意水準)

†：トキシコキネティクスパラメータは，3 例/群/時点のデータを用いて算出した。

‡：マイトマイシン C を単回腹腔内投与した。

§：Student の t 検定

¶：Dunnett 検定

††：条件付き二項検定 (Pearson のカイ二乗検定, Bonferroni 補正, 片側検定)

2.6.7.10 がん原性試験

該当試験なし

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：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	妊娠動物数/群	特記すべき所見	添付資料番号 及び試験番号
ラット/SD	経口投与 (0.5 w/v%メチル セルロース水溶液/ 懸濁)	11日 (妊娠7-17 日)	0, 5, 20, 30	6例/群	母体： 20 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少 胚・胎児： 20 mg/kg/日以上では着床後死亡率の増加，胎児体重の減少，骨化数（胸骨分節及び仙尾椎）の減少，内臓及び骨格変異発現率の増加並びに心室中隔膜性部欠損が認められた。 30 mg/kg/日では全身性浮腫，過伸展肢，腎臓欠損，腎臓位置異常，腎臓小型化，副腎位置異常，子宮角欠損，肋骨癒合及び胸椎半椎体が認められた。	4.2.3.5.2-1(参) 2215-TX-0010

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

該当試験なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

報告書の表題：Study for Effects of ASP2215 Hemifumarate on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats

試験計画：ICH 4.1.3 準拠

投与期間：11 日間（妊娠 7～17 日）

添付資料番号：4.2.3.5.2-2

動物種／系統：ラット／CrI:CD (SD)

交配日：妊娠 0 日

試験番号：2215-TX-0011

試験開始時週齢：12～15 週齢（雌，投与開始時）

帝王切開日：妊娠 20 日

GLP 適用：適

初回投与年月日：20 年 月 日

投与方法：経口投与

溶媒／投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液／懸濁

特記事項：なし

無毒性量：母体：10 mg/kg/日，胚・胎児：10 mg/kg/日

トキシコキネティクス		0 (対照)	0.3	3	10	30
1 日投与量 (mg/kg)						
動物数†		3	9	9	9	9
t _{max} (h)	妊娠 7 日	NC	10.0	8.0	6.0	10.0
	妊娠 17 日	NC	4.0	8.0	6.0	8.0
C _{max} (ng/mL)	妊娠 7 日	NC	0.821	25.8	119	432
	妊娠 17 日	NC	0.847	32.1	148	394
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	妊娠 7 日	NC	11.3	266	1610	6750
	妊娠 17 日	NC	11.7	307	1930	5880
次ページに続く						

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-2

母体の特記すべき所見		0 (対照)	0.3	3	10	30
1日投与量 (mg/kg)		0 (対照)	0.3	3	10	30
母体数		19	20	20	19	19
死亡又は瀕死屠殺		0	0	0	0	0
全胚吸収母体数		0	0	0	0	0
体重 (g) :	妊娠 7 日	321.7	329.0	330.5	331.4	324.8
	妊娠 9 日	329.1	336.7	337.7	334.9	302.8**§
	妊娠 12 日	344.5	353.3	356.2	349.8	303.6**§
	妊娠 18 日	400.3	410.7	413.7	404.1	329.2**§
	妊娠 20 日	436.4	445.6	452.6	439.4	361.7**§
	増加量 (妊娠 7-12 日)	22.8	24.3	25.7	18.5**¶	-21.2**¶
	増加量 (妊娠 12-18 日)	55.7	57.4	57.5	54.2	25.6**§
	増加量 (妊娠 7-18 日)	78.6	81.7	83.2	72.7	4.4**§
	増加量 (妊娠 18-20 日)	36.1	35.0	38.9	35.3	32.5
	増加量 (妊娠 0-20 日)	154.0	157.1	160.7	147.0	75.4**§
摂餌量 (g/day) :	妊娠 4-7 日	25.3	26.2	26.3	27.2	25.8
	妊娠 7-8 日	24.5	25.9	26.6	26.5	16.7**§
	妊娠 10-11 日	26.1	26.9	27.4	26.3	21.4**§
	妊娠 11-12 日	25.2	26.5	27.6*§	26.8	24.2
	妊娠 17-18 日	28.3	29.7	29.3	28.9	29.1
一般状態		---	---	---	---	---
剖検		---	---	---	---	---
平均黄体数		15.1	15.2	15.2	15.7	16.0
平均着床数		14.4	14.5	14.9	14.4	15.5
次ページに続く						

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-2

胚・胎児の特記すべき所見					
1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	0.3	3	10	30
評価母体数	19	20	20	19	19
胎盤所見					
異常‡	2 (1.75)	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
大型化	2 (1.75)	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
平均胎盤重量 (g)：雄	0.53	0.52	0.50	0.51	0.44
雌	0.50	0.47	0.48	0.48	0.38**¶
生存胎児数	260	276	282	252	179
平均生存胎児数	13.7	13.8	14.1	13.3	9.4**¶
着床後死亡率 (%)	5.0	4.6	5.3	7.6	40.2***††
着床痕跡率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胎盤遺残率 (%)	5.0	4.6	5.3	7.3	36.5***††
死亡胚率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.4	3.6†††
性比 (雄/全胎児)	0.466	0.542	0.505	0.516	0.564
平均胎児体重 (g)：雄	3.66	3.67	3.72	3.70	2.48**§
雌	3.42	3.44	3.46	3.43	2.32**§
外表所見					
異常‡	0 (0.00)	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	20 (13.53***††)
全身性浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.51)
局所性浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (2.26)
外脳	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.75)
口唇裂	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (2.46)
口蓋裂	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.41)
短尾	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (6.74*††)
索状尾	0 (0.00)	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
鎖肛	0 (0.00)	1 (0.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
臍ヘルニア	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.81)
次ページに続く					

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-2

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	0.3	3	10	30
評価母体数	19	20	20	19	19
内臓所見					
異常‡	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	27 (32.74***††)
小眼球	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	3 (4.38)
心房腔拡張	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.88)
心室腔拡張	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (1.75)
心室中隔膜性部欠損	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (1.75)
右心室低形成	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (1.75)
腎臓欠損	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	11 (11.01***††)
腎臓癒合	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.75)
異常回転腎	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	6 (6.19*††)
腎臓位置異常	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	6 (10.57*††)
腎臓形態異常	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (1.05)
腎臓小型化	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	7 (12.21*††)
副腎位置異常	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	3 (3.68)
卵巣位置異常	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	8 (7.90*††)
変異‡	8 (5.55)	NE	NE	6 (5.14)	38 (40.36***††)
胸腺頸部残留	3 (1.97)	NE	NE	1 (0.66)	8 (6.89)
腎盂拡張	0 (0.00)	NE	NE	3 (2.07)	24 (27.66***††)
尿管蛇行	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	2 (3.07)
尿管拡張	5 (3.57)	NE	NE	5 (4.48)	29 (32.59***††)
次ページに続く					

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-2

1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)	0.3	3	10	30
評価母体数	19	20	20	19	19
骨格所見					
異常‡	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	4 (3.69*††)
胸骨裂	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.88)
肋骨欠損	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.88)
肋骨癒合	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.88)
頸椎弓癒合	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.88)
頸椎配列異常	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (1.05)
胸椎欠損	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	1 (0.88)
変異‡	22 (16.28)	NE	NE	16 (10.63)	81 (85.58**††)
胸骨分節糸状癒合	1 (0.88)	NE	NE	0 (0.00)	0 (0.00)
完全過剰肋骨	0 (0.00)	NE	NE	1 (0.58)	6 (6.32*††)
短小肋骨	0 (0.00)	NE	NE	1 (0.58)	0 (0.00)
短小過剰肋骨	15 (11.02)	NE	NE	8 (5.06)	35 (41.73**††)
胸椎体ダンベル状骨化	4 (2.97)	NE	NE	4 (2.82)	35 (33.17**††)
胸椎体分離	1 (0.75)	NE	NE	4 (2.82)	64 (65.39**††)
腰椎体ダンベル状骨化	1 (0.66)	NE	NE	0 (0.00)	2 (2.37)
腰椎体分離	0 (0.00)	NE	NE	0 (0.00)	2 (1.76)
過剰腰椎	1 (0.66)	NE	NE	0 (0.00)	28 (29.99**††)
骨化数					
胸骨分節	5.04	NE	NE	5.21	3.06**§
仙尾椎	7.56	NE	NE	7.98**¶	4.87**¶

---：特記すべき所見なし，NC：算出せず，NE：検査せず，SD：Sprague Dawley

特記しない限り，数値データは平均値を示す。

＊，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準）

†：トキシコキネティクスパラメータは，3例／群／時点のデータを用いて算出した。

‡：所見総数（平均％），§：Dunnnett検定，¶：順位変換によるDunnnett型検定，††：Wilcoxonの順位和検定

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

該当試験なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当試験なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当試験なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 A その他の毒性試験：ラットを用いた4週間毒性試験（不純物の毒性試験）

被験物質：「類縁物質A」*

報告書の表題：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of 「類縁物質A」* in Rats

動物種／系統：ラット／CrI:CD (SD)

投与期間：4週間

添付資料番号：4.2.3.7.6-1

試験開始時週齢：7週齢（投与開始時）

休薬期間：なし

試験番号：2215-TX-0012

初回投与年月日：雄：20■■年■■月■■日，雌：20■■年■■月■■日

投与方法：経口投与

GLP適用：適

溶媒／投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液／懸濁

特記事項：なし

無毒性量：■■ mg/kg/日

投与期間中の特記すべき所見								
1日投与量 (mg/kg)	0 (対照)		■■		■■		■■	
動物数	10/雄	9/雌†	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌
死亡又は瀕死屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---
血液学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---
血液生化学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検	---	---	---	---	---	---	---	---
臓器重量	---	---	---	---	---	---	---	---
病理組織学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---

---：特記すべき所見なし，NA：該当なし，SD：Sprague Dawley

†：動物番号17では尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，臓器重量及び病理組織学的検査においていくつかの異常所見が認められ，対照群の動物として不適切と判断されたため，全データは評価対象外とし，最終報告書では参考データとして扱った。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 B その他の毒性試験：復帰突然変異試験（不純物の毒性試験）

被験物質：「類縁物質A」*

報告書の表題：A Bacterial Reverse Mutation Test of 「類縁物質A」*

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株：ネズミチフス菌：TA98, TA100, TA1535, TA1537, 大腸菌：WP2*uvrA*

代謝活性化系：ラット肝 S9（フェノバルビタール，5,6-ベンゾフラボン誘導，7.1%）

溶媒：「類縁物質A」*：ジメチルスルホキシド，陽性対照：ジメチルスルホキシドあるいは注射用水

処理：プレインキュベーション法（37°C で 20 分間），37°C で 48 時間プレート法

細胞毒性：生育阻害が S9 非添加条件下の 1250 µg/plate 以上で TA1535 及び TA1537 に，1500 µg/plate 以上で TA100 に，2500 µg/plate 以上で WP2*uvrA* 及び TA98 に認められたが，S9 添加条件下では 5000 µg/plate までいずれの菌株においても認められなかった。

特記事項：なし

遺伝毒性：なし

添付資料番号：4.2.3.7.6-2

試験番号：2215-TX-0013

GLP 適用：適

独立して実施した試験数：2

プレート数：2（溶媒対照群 3）

分析細胞数／培養：－

処理日：第 1 回アッセイ 20■■年■■
月■■日及び第 2 回アッセイ
20■■年■■月■■日

次ページに続く

2.6.7.17 B その他の毒性試験：復帰突然変異試験（不純物の毒性試験）

添付資料番号：4.2.3.7.6-2

第1回アッセイ（用量設定試験）							
代謝活性化	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異体のコロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
活性化系非添加	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	102	8	21	19	8
	「類縁物質 A」*	5	108	12	27	18	8
		15	90	10	19	19	10
		50	114	9	17	17	5
		150	95	9	23	19	6
		500†	91	10	21	17	4
		1500†	98‡	8‡	20	17	5‡
		5000†	101‡	8‡	17‡	11‡	5‡
	AF-2	0.1	NT	NT	NT	571§	NT
		0.01	553§	NT	NT	NT	NT
		0.02	NT	NT	609§	NT	NT
	NaN ₃	0.5	NT	409§	NT	NT	NT
	9AA	80	NT	NT	NT	NT	653§
	活性化系添加	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	102	9	27	27
「類縁物質 A」*		5	119	9	26	33	10
		15	104	11	28	26	10
		50	119	10	33	33	9
		150	121	11	17	26	10
		500†	119	12	31	28	11
		1500†	116	12	20	22	11
		5000†	109	12	25	20	8
2AA		0.5	NT	NT	NT	458§	NT
		1	599§	NT	NT	NT	NT
		2	NT	241§	NT	NT	210§
		10	NT	NT	367§	NT	NT

次ページに続く

*:新薬承認情報提供時に置き換えた