目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.4 毒性試験 10
2.4.5 総括及び結論 16
2.4.6 参考文献一覧 17

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{24h}	AUC from time zero to 24 hours after dosing（時間 0 から投与後 24 時間までの AUC）
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity after dosing（時間 0 から無限時間まで外挿した AUC）
Balb/c 3T3 細胞	Balb/c マウス胎児由来線維芽細胞
CD	Cluster of differentiation（分化抗原群）
CDK2/CycA	Cyclin dependent kinase 2/Cyclin A complex（サイクリン依存性キナーゼ 2 及びサイクリン A 複合体）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CPK	Creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
EPO	Erythropoietin（エリスロポエチン）
GABA	Gamma amino butyric acid（γ アミノ酪酸）
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）
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor（顆粒球単球コロニー刺激因子）
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓由来 293 細胞
hERG	human *ether-a-go-go*-related gene（ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子）
hERG 電流	hERG カリウムチャネルを介する電流
IFN	Interferon（インターフェロン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
JAK	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
LCK	Lymphocyte specific tyrosine kinase（リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー）
LDH	Lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
M1	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，H1，R11
M2	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，H2，R13
M4	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体，H4，R6
M6	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体，R1
MPE	Mean photo effect（平均光作用）
NCX1	Na^+/Ca^{2+} exchanger 1（1 型 Na^+/Ca^{2+}交換輸送体）
NK	Natural killer（ナチュラルキラー）
NZW	New Zealand White
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell（末梢血単核球）
PKCα	Protein kinase Cα（プロテインキナーゼ Cα）
SD	Sprague Dawley
STAT	Signal transducer and activator of transcription（シグナル伝達兼転写活性化因子）

略語及び用語	定義
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
TYK2	Tyrosine kinase 2（チロシンキナーゼ 2）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

非臨床試験プログラムの目的は，ペフィシチニブ臭化水素酸塩（以下，本薬）の有益性，並びに薬物動態及び代謝を明らかにすること，さらに，本薬の過剰曝露による毒性を理解することである。

本薬の薬理学的プロファイルを明らかにするため，各種ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）ファミリーに対する阻害活性を検討するとともに，インターロイキン（Interleukin：IL）-2 をはじめとする各種サイトカイン刺激，あるいは抗分化抗原群（Cluster of differentiation：CD）3 及び抗 CD28 抗体刺激による免疫細胞応答への本薬の作用を評価した。本薬の in vivo における有効性は，ラットアジュバント誘発関節炎モデルを用いて評価した。

本薬の安全性薬理試験については，コアバッテリー試験として，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対する作用を検討した。コアバッテリー試験は，「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「安全性薬理試験ガイドライン」に準拠して実施した。加えて，フォローアップ試験として，心血管系について，各種心筋イオンチャネルに対する作用を検討した。

本薬の吸収，分布，代謝及び排泄の特徴を明らかにするために，放射性標識体及び非標識体を使用して，一連の in vitro 又は in vivo 試験を実施した。In vivo 試験で使用した動物種は，薬理及び毒性試験で使用されたものと同じ種を使用し，投与経路は毒性試験と同様に臨床での投与経路である経口投与を主体とした。一部試験においては，薬物動態の検討に主眼をおいて投与経路及び投与量を適宜選択した。ラット及びカニクイザルにおいて，本薬を静脈内及び経口投与したときの血漿中ペフィシチニブ濃度を測定し，絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態の投与量依存性を検討した。また，^{14}C で標識したペフィシチニブ臭化水素酸塩（^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩）をラットに単回及び反復経口投与したときの放射能の組織分布や，各動物種での血漿蛋白結合率，ラット及びカニクイザルに経口投与したときの放射能の尿・胆汁中及び糞中への排泄を検討することにより，本薬由来成分の体内動態を明らかにした。さらに，動物及びヒトの試料を用いた種々の in vitro 代謝試験並びに in vivo 代謝物検索及び構造推定を実施するとともに，ヒト血漿において同定された代謝物の血漿中濃度を毒性試験で使用された動物種において測定した。

本薬の非臨床における安全性については，ラット及びカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験（ラットは最長 26 週間投与，カニクイザルは最長 52 週間投与），細菌，ほ乳類培養細胞，マウス及びラットを用いた遺伝毒性試験，マウス及びラットを用いたがん原性試験，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（マウス，ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間トキシコキネティクス試験，ラットを用いた代謝物 M4 の 4 週間反復投与毒性試験，カニクイザルを用いたイムノフェノタイピング試験，ラットを用いた併用毒性試験及びほ乳類培養細胞を用いた光毒性試験）により評価した。全ての重要な試験は GLP 適合試験として医薬品毒

性試験法ガイドライン，日米 EU 医薬品規制調和国際会議ガイドラインあるいは経済協力開発機構ガイドラインに準拠して実施した。

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，ペフィシチニブ（フリー体）換算値で表記した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1　JAK ファミリーに対する阻害活性

本薬，並びにその代謝物 M1（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体），M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）及び M4（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体）の JAK ファミリーに対する阻害活性を in vitro キナーゼアッセイにて評価した。本薬は，JAK1，JAK2，JAK3 及びチロシンキナーゼ 2（Tyrosine kinase 2：TYK2）のいずれの JAK ファミリーも阻害した（2.6.2.2.1　JAK ファミリーに対する阻害活性）。M2 は本薬に劣るものの，JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 を阻害したが，M1 及び M4 は，いずれの JAK ファミリーに対しても明確な阻害活性は示さなかった（2.6.2.2.1　JAK ファミリーに対する阻害活性）。

2.4.2.1.2　T 細胞増殖及びサイトカイン産生に対する作用

本薬は，ヒト T 細胞における IL-2 刺激によるシグナル伝達兼転写活性化因子（Signal transducer and activator of transcription：STAT）5 リン酸化を抑制し（2.6.2.2.2　IL-2 刺激によるヒト末梢血 T 細胞における STAT5 リン酸化に対する作用），ヒト，サル及びラット T 細胞の IL-2 刺激による増殖反応を抑制した（2.6.2.2.3　IL-2 刺激による末梢血 T 細胞の増殖に対する作用）。代謝物 M1，M2 及び M4 は，ヒト T 細胞における IL-2 刺激による増殖反応に対していずれも明確な作用を示さなかった（2.6.2.2.3　IL-2 刺激による末梢血 T 細胞の増殖に対する作用）。また，本薬は，IL-2 刺激によるヒト末梢血単核球（Peripheral blood mononuclear cell：PBMC）からの IL-13，顆粒球単球コロニー刺激因子（Granulocyte macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF），インターフェロン（Interferon：IFN）-γ 及び腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor：TNF）-α の産生，抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激によるヒト PBMC からの IL-4，IL-5，IL-13，GM-CSF，IFN-γ 及び TNF-α の産生を抑制した（2.6.2.2.4　ヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生に対する作用）。

2.4.2.1.3　サイトカイン刺激による STAT リン酸化に対する作用

本薬は，ヒト CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞において，IL-6 刺激あるいは IFN-α2b 刺激による STAT1 リン酸化，IL-2 刺激による STAT5 リン酸化，及び IL-4 刺激による STAT6 リン酸化を抑制した。また本薬は，ヒト CD14 陽性単球において，IL-4 あるいは IL-13 刺激による STAT6 リン酸

化を抑制した（2.6.2.2.5　サイトカイン刺激による T 細胞及び単球における STAT リン酸化に対する作用）。

2.4.2.1.4　ラットアジュバント誘発関節炎における作用

ラットアジュバント誘発関節炎モデルを用いて本薬の関節炎に対する作用を検討した。本薬は，関節炎発症前及び発症後いずれからの投与においても，関節腫脹及び骨破壊を抑制した（2.6.2.2.6 ラットアジュバント誘発関節炎における作用）。

2.4.2.2　副次的薬理試験

2.4.2.2.1　エリスロポエチン刺激による細胞増殖に対する作用

本薬は，エリスロポエチン（Erythropoietin : EPO）刺激による細胞増殖を抑制した（2.6.2.3.1　エリスロポエチン刺激による細胞増殖に対する作用）。

2.4.2.2.2　各種キナーゼに対する阻害活性

JAK ファミリー以外のキナーゼ（29 種類）活性に対する本薬の阻害活性を検討した。本薬は，リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（Lymphocyte specific tyrosine kinase：LCK），プロテインキナーゼ Cα（Protein kinase Cα：PKCα）及びサイクリン依存性キナーゼ 2 及びサイクリン A 複合体（Cyclin dependent kinase 2/Cyclin A complex：CDK2/CycA）を阻害したが，他のキナーゼに対する明確な阻害活性を示さなかった（2.6.2.3.2　各種キナーゼに対する阻害活性）。

2.4.2.2.3　各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素に対する阻害作用

本薬の各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター（54 種類）に対する結合並びに酵素（3 種類）に対する阻害活性を検討した。本薬は，ラットγアミノ酪酸（Gamma amino butyric acid：GABA）-A 受容体のみに対し阻害活性を示した（2.6.2.3.3　各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素に対する阻害作用）。

2.4.2.3　安全性薬理試験

コアバッテリー試験として，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対する本薬の作用を検討した。Sprague Dawley（SD）ラットに本薬（10～100 mg/kg）を単回経口投与した際の一般症状及び行動に及ぼす影響を Irwin の変法に従って検討したが，中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった（2.6.2.4.1.1 中枢神経系に及ぼす影響）。In vitro 電気生理学的試験において，本薬（0.1～10 μmol/L）はヒト胎児腎臓由来 293 細胞（HEK293 細胞）におけるヒト ether-a-go-go 関連遺伝

子（human *ether-a-go-go*-related gene：hERG）カリウムチャネルを介する電流（hERG 電流）に明らかな作用を示さなかった（2.6.2.4.1.2.1 hERG チャネルに対する作用）。また，本薬（0.1～10 μmol/L）はモルモット摘出乳頭筋における活動電位持続時間（30%再分極時の活動電位持続時間及び 90%再分極時の活動電位持続時間），90%再分極時の活動電位持続時間と 30%再分極時の活動電位持続時間の差，活動電位振幅，活動電位最大立ち上がり速度及び静止膜電位に影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.1.2.2 心筋活動電位に対する作用）。無麻酔カニクイザルに本薬（15～60 mg/kg）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，60 mg/kg で軟便，水様便及び血中カリウム濃度の減少傾向が認められたが，60 mg/kg まで体温，心拍数，血圧，心電図及び血液ガスに影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.1.2.3 無麻酔カニクイザルにおける心血管系及び呼吸系に対する作用）。

フォローアップ試験として，本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 の心血管系に対する作用を，ヒトの各種心筋イオンチャネル（hNav1.5 ナトリウムチャネル，hCav1.2 カルシウムチャネル，hKvLQT1/hminK カリウムチャネル，hERG カリウムチャネル，hKv4.3 カリウムチャネル，hKir2.1 カリウムチャネル及び hKir6.2/SUR2A カリウムチャネル）及び 1 型 Na^+/Ca^{2+}交換輸送体（Na^+/Ca^{2+} exchanger 1：NCX1）を発現させた HEK293 細胞あるいはチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いて検討した（2.6.2.4.2.1 心血管系に及ぼす影響）。本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 は，検討した最高濃度（本薬，M2 及び M4：10 μmol/L，M1：NCX1 以外に対しては 0.1 μmol/L あるいは NCX1 に対しては 10 μmol/L）まで，これらのヒトの各種心筋イオンチャネルを介する電流及び NCX1 のいずれについても影響を及ぼさなかった。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

生体試料中の放射能濃度は，試料に直接，若しくは，試料を燃焼又は組織溶解剤処理した後，液体シンチレーターを加え，液体シンチレーションカウンターで測定した。マウス，ラット，ウサギ及びカニクイザルにおける血漿中ペフィシチニブ濃度は，液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）により測定した。マウス，ラット及びカニクイザルにおける血漿中代謝物（M1，M2 及び M4）濃度は，LC-MS/MS で測定した。

2.4.3.2　吸収

本薬の 1～10 mg/kg をラット及びカニクイザルに単回経口投与したとき，それぞれ 0.10～0.25 時間及び 2.50～3.25 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し，その後，それぞれ 2.12～3.01 時間及び 5.58～6.40 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。ペフィシチニブの C_{max} 及び時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は用量増加に伴いほぼ線形に増加し，絶対バイオアベイラビリティはラットで 39.8%～46.4%，カニクイザルで 18.9%～19.2%であった（2.6.4.4.1 単回静脈内及び経口投与後の血漿中濃度）。

ラットに本薬の 1，3，10 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき，ペフィシチニブの C_{max} 及び時間 0 から投与後 24 時間までの AUC（AUC_{24h}）は用量増加に伴って増加し，投与期間を通して顕著な差は認められなかった。カニクイザルに本薬の 2，4，8 及び 15 mg/kg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} はおおむね用量増加に伴って増加し，投与期間を通して顕著な差は認められなかった。また，両動物種において，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} に明確な性差は認められなかった（2.6.4.4.3 反復経口投与後の血漿中濃度）。

2.4.3.3 分布

白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，放射能は速やかに組織に分布し，ほとんどの組織で放射能濃度は投与後 0.25 時間に最高濃度を示した（2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度）。投与後 0.25 時間における組織内放射能濃度は，肝臓で最も高く，消化管を除くと，次いで腎臓，副腎の順に高かった。白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき，投与 7，14 及び 21 日目の投与後 0.25 及び 24 時間における組織内放射能濃度は，投与 1 日目の値と比較して大きな差は認められなかった。投与 21 日目の組織内放射能濃度はいずれの組織においても投与後 0.25 時間に最高濃度を示した後，経時的に減少し，胸部大動脈を除いて投与後 168 時間までに最高濃度の 19%以下に低下した（2.6.4.5.3 反復経口投与後の組織内放射能濃度）。

有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，放射能の組織分布は白色ラットと類似していたが，眼球中放射能は白色ラットに比べて緩やかに消失し，$t_{1/2}$ は 1105.8 時間であった（2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度）。有色ラットの眼球の拡大オートラジオルミノグラムにおいて，放射能は毛様体，脈絡膜及び虹彩に分布していた（2.6.4.5.4 有色ラットにおける眼内分布）。

妊娠ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，ペフィシチニブ由来成分は胎盤を通過し，胎児へ移行した（2.6.4.5.5.1 組織内放射能濃度）。授乳中のラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，乳汁，哺乳児の組織（肝臓，腎臓及び肺）並びに哺乳児の胃内乳塊において放射能が検出されたことから，薬物由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織へ分布すると考えられた（2.6.4.5.6 乳汁中への移行）。

本薬の in vitro 血漿蛋白結合率は，いずれの動物種においても設定濃度 0.2～20 μg/mL の範囲でほぼ一定であり，ICR マウスでは 58.62%～60.33%，B6C3F1 マウスでは 58.8%～60.6%，SD ラットでは 84.88%～86.50%，Wistar ラットでは 79.7%～80.5%，ウサギでは 94.53%～95.11%，イヌでは 65.39%～68.24%，カニクイザルでは 79.35%～79.96%，ヒトでは 72.83%～75.20%であった。また，ヒトの主代謝物である M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）の in vitro 血漿蛋白結合率は，設定濃度 0.2～20 μg/mL の範囲でほぼ一定であり，ICR マウスでは 96.7%～96.9%，B6C3F1 マウスでは 91.2%～92.0%，SD ラットでは 95.2%～95.8%，Wistar ラットでは 95.6%～96.6%，ウサ

ギでは 91.0%～91.9%，イヌでは 84.4%～85.3%，カニクイザルでは 98.7%～98.8%，ヒトでは 95.9%～96.1%であった（2.6.4.5.7 血漿蛋白結合）。

2.4.3.4 代謝

本薬のラット及びカニクイザルにおける主代謝物は M6（アダマンタン環 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体）であった。一方，ヒトにおける主な代謝物は M1（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体），M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）及び M4（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体）であり，M6 の生成は認められなかった。なお，M1，M2 及び M4 は，ラット及びカニクイザル血漿中に存在した（2.6.4.6.2 代謝物の構造推定及び同定）。

2.4.3.5 排泄

ラット及びカニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，ラットでは投与量のそれぞれ 9.9%及び 87.3%，カニクイザルでは投与量のそれぞれ 20.7%及び 76.1%であり，いずれの動物種においても放射能の主排泄経路は糞中排泄であった（2.6.4.7.1 尿糞中排泄）。胆管カニュレーションを施したラット及びカニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの胆汁中への放射能の累積排泄率は投与量のそれぞれ 46.7%及び 26.4%，尿中への放射能の累積排泄率は投与量のそれぞれ 25.2%及び 22.3%であり，少なくとも投与した ^{14}C-ペフィシチニブのそれぞれ 71.9%及び 48.8%が吸収されると考えられた（2.6.4.7.2 尿胆汁中排泄）。また，ラットにおいてはペフィシチニブ由来成分の腸肝循環も認められた（2.6.4.7.3 腸肝循環）。

2.4.3.6 動物及びヒトにおける代謝物の曝露量

日本人の健康成人に 150 mg の本薬を投与したときの代謝物（M1，M2 及び M4）の曝露量とラット及びカニクイザルの 4 週間経口トキシコキネティクス試験での代謝物の曝露量を比較した。カニクイザルでは，いずれの代謝物の AUC_{24h} も日本人の健康成人の AUC_{24h} に満たなかったが，雌ラットの高用量群（100 mg/kg）における M1 及び M2 の AUC_{24h} は，日本人の健康成人と同等以上であった。雌雄ラットの高用量群（100 mg/kg）における M4 の AUC_{24h}（111.3～225.2 ng·h/mL）は，日本人の健康成人の AUC_{24h}（448.5 ng·h/mL）より低値であった（2.6.6.9.9 代謝物の安全性について）。M4 については，ラットを用いて 4 週間反復投与毒性試験を実施しており，雄ラットの高用量群（1000 mg/kg）における投与 28 日目の AUC_{24h} は，日本人の健康成人の 24 倍であった（概要表 2.6.7.17 F 代謝物 M4 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験）。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

SD ラット（投与量：500, 1000 及び 2000 mg/kg）及びカニクイザル（投与量：500 及び 2000 mg/kg）に本薬を単回経口投与した際の毒性を検討した（2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験及び 2.6.6.2.2 カニクイザル単回経口投与毒性試験）。

SD ラットにおける概略の致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg 超であり，被験物質投与に関連する一般症状は認められなかった。2000 mg/kg 群の雄 2 例において，軽度な体重減少が認められた。14 日間の観察後の剖検では，1000 mg/kg 群の雄 1 例及び 2000 mg/kg 群の雄 1 例において，腺胃に暗赤色点が認められ，病理組織学的に，粘膜上皮細胞の好塩基性化，粘膜石灰化及び粘膜巣状性出血が認められた。

カニクイザルにおける概略の致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg 超であった。500 mg/kg 群の雌及び 2000 mg/kg 群の雌雄で投与日及び／又は投与後 1 日に嘔吐が認められた。投与後 1 日に 500 mg/kg 群の雌雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの軽微な増加, 雌で血中カリウムの減少，2000 mg/kg 群の雄で総ビリルビンの増加，雌で血中ナトリウムの減少が認められたが，これらの変化は投与後 7 日には回復した。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

SD ラット及びカニクイザルの反復投与試験では，主に造血系，消化管，免疫系及び筋組織への影響が認められた。

SD ラットにおける 4 週間投与試験（投与量：0，3，10，30 及び 100 mg/kg/日）（2.6.6.3.1 ラット 4 週間経口投与毒性試験）では，30 mg/kg/日以上の群で造血系，消化管及び免疫系への影響が認められた。造血系への影響として，30 mg/kg/日以上の群において，雄で脾臓での髄外造血頻度の低下, 雌雄で胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少が認められた。消化管への影響として，30 mg/kg/日以上の群において，雄あるいは雌で腺胃のびらん及び粘膜表層上皮細胞の巣状性好塩基性化が認められた。免疫系への影響として，薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられる白血球数及びリンパ球数の減少，腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節の萎縮，脾臓のリンパ濾胞萎縮，胸腺萎縮及び胸腺と脾臓の重量減少が認められた。これらの変化は，4 週休薬後には全て軽減あるいは消失した。無毒性量は 10 mg/kg/日と結論された。

SD ラットにおける 13 週間投与試験（投与量：0，1，3，10 及び 100 mg/kg/日）（2.6.6.3.2 ラット 13 週間経口投与毒性試験）では，10 mg/kg/日以上の群で消化管及び免疫系への影響が，100 mg/kg/日群で造血系への影響が認められた。造血系への影響として，100 mg/kg/日群の雄で脾臓における髄外造血頻度の低下，雌で脾臓のうっ血，雌雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加が認められた。消化管への影響として，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌で盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死, 100 mg/kg/日群の雄で直腸の粘膜上皮の単細胞壊死と巣状性の再生が認められた。免疫系への影響として，薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられる白血球数及び

リンパ球数の減少，パイエル板，腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節の萎縮，脾臓の白脾髄の萎縮，胸腺萎縮及び胸腺と脾臓の重量減少が認められた。また，100 mg/kg/日群及び 100 mg/kg/日回復群の両方もしくはどちらかの 1 例で認められた皮下の化膿性肉芽腫及び巣状性化膿性炎症，皮膚潰瘍及び下顎リンパ節の化膿性肉芽腫，肺の多発性化膿性肺炎並びに大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数増加は，薬理作用（免疫抑制作用）に起因する細菌感染によるものと考えられた。これらの所見のうち，下顎リンパ節の萎縮と化膿性病変を除いて，4 週休薬後には回復した。本試験における無毒性量は，雄では 3 mg/kg/日，雌では 10 mg/kg/日と結論された。

SD ラットにおける 26 週間投与試験（投与量：0，1，3，10 及び 100 mg/kg/日）（2.6.6.3.3 ラット 26 週間経口投与毒性試験）では，3 mg/kg/日以上の群で免疫系への影響が，10 mg/kg/日以上の群で造血系への影響が認められた。造血系への影響として，10 mg/kg/日群の雄で脾臓のうっ血，100 mg/kg/日群の雌雄で脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着の増加，胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数の減少が認められた。免疫系への影響として，薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられる白血球数及びリンパ球数の減少，腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節の萎縮，脾臓の白脾髄の萎縮，胸腺萎縮及び脾臓の重量減少が認められた。また，100 mg/kg/日群の雌 2 例で認められた皮下組織の肉芽腫は，免疫抑制作用に起因する細菌感染によるものと考えられた。本試験における無毒性量は，雄では 3 mg/kg/日，雌では 10 mg/kg/日と結論された。

カニクイザルにおける 4 週間投与試験（投与量：0，8，15，30 及び 60 mg/kg/日）（2.6.6.3.4 カニクイザル 4 週間経口投与毒性試験）では，30 mg/kg/日以上の群で造血系，消化管及び免疫系への影響が認められた。造血系への影響として，30 mg/kg/日以上の群の雄で胸骨髄の顆粒球の増加，60 mg/kg/日群の雌雄で赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少，好中球数及び白血球数の増加が認められた。消化管への影響として，30 mg/kg/日以上の群の雄及び 60 mg/kg/日群の雌雄で軟便あるいは下痢，60 mg/kg/日群の雄で嘔吐が認められた。病理組織学的検査で骨格筋に所見は認められなかったが，60 mg/kg/日群の雄 2 例で乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase：LDH）及びクレアチンホスホキナーゼ（Creatine phosphokinase：CPK）の増加が認められ，筋組織への影響が示唆された。免疫系への影響として，薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられる胸腺の萎縮が認められた。投与期間中に認められた変化はいずれも 4 週休薬後には消失した。本試験における無毒性量は，雄では 15 mg/kg/日，雌では 30 mg/kg/日と結論された。

カニクイザルにおける 13 週間投与試験（投与量：0，4，8，15 及び 60/30 mg/kg/日）（2.6.6.3.5 カニクイザル 13 週間経口投与毒性試験）では，60 mg/kg/日群において雄 1 例と雌 2 例を瀕死屠殺したことから，雄では投与 32 日，雌では投与 29 日から投与量を 30 mg/kg/日へ減量したが，減量後にも雌 1 例を投与 64 日に瀕死屠殺した。これらの動物が瀕死状態となった原因は，摂餌量の減少と消化管障害による衰弱と脱水によるものと考えられた。標的臓器毒性として，8 mg/kg/日以上の群で消化管への影響が，15 mg/kg/日以上の群で造血系への影響が，60/30 mg/kg/日群で免疫系への影響が認められた。造血系への影響として，15 mg/kg/日群の雄あるいは雌で好中球数の増加，ヘマトクリット値及び網状赤血球比率の減少，60/30 mg/kg/日群の雌雄で貧血性の変化（赤血球数，

ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少）及び網状赤血球比率の減少，好中球数，単球数及び血小板数の増加が認められた。消化管への影響として，8 及び 15 mg/kg/日群の雌で盲腸，結腸及び直腸における粘膜固有層の炎症細胞浸潤，60/30 mg/kg/日群の雄あるいは雌で嘔吐，軟便又は下痢が認められ，胃，十二指腸，回腸，盲腸，結腸及び直腸において，粘膜固有層の炎症細胞浸潤，びらん，粘膜出血及び／又は上皮の再生が認められた。病理組織学的検査で骨格筋に影響は認められなかったが，60/30 mg/kg/日の群で瀕死屠殺された雄 1 例で CPK 及び LDH の増加が認められ，筋組織への影響が示唆された。免疫系への影響として，薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられるリンパ球数の減少，胸腺の萎縮，脾臓及び下顎リンパ節の濾胞萎縮が認められた。雄 1 例で休薬 4 週において好中球数が高かったが，回復傾向にあった。それ以外に投与期間中に認められた変化は，4 週間の休薬後に消失した。本試験における無毒性量は雄では 8 mg/kg/日，雌では 4 mg/kg/日と結論された。

カニクイザルにおける 52 週間投与試験（投与量：0，2，4，8 及び 15 mg/kg/日）（2.6.6.3.6 カニクイザル 52 週間経口投与毒性試験）では，全ての投与群で免疫系への影響が，4 mg/kg/日以上の群で造血系への影響が，15 mg/kg/日の群で消化管への影響が認められた。造血系への影響として，4 mg/kg/日以上の群の雌で好中球数の増加が認められた。消化管への影響として，15 mg/kg/日群の雄あるいは雌で軟便又は下痢，結腸炎，盲腸及び直腸における粘膜固有層の炎症細胞浸潤及び／又は上皮の萎縮が認められた。免疫系への影響として，薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられる脾臓の胚中心の萎縮が認められた。そのほかに，免疫抑制状態での日和見感染によるものと考えられる所見が認められた。本試験における無毒性量は，雄では 8 mg/kg/日，雌では 2 mg/kg/日と結論された。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験（156～5000 μg/プレート）（2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験）において，代謝活性化系（ラット肝 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。一方，ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（0.156～180 μg/mL）（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）では，代謝活性化系の存在下及び非存在下 6 時間処理において，染色体構造異常を持つ細胞及び染色体数的異常を持つ細胞の出現頻度の有意な増加が認められた。しかしながら，SD ラットの肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験（投与量：0，250，500 及び 1000 mg/kg/日）（2.6.6.4.3 ラット肝臓不定期 DNA 合成試験）において，肝細胞での不定期 DNA 合成の誘発は認められなかった。また，ICR マウスを用いた小核試験（投与量：0，250，500 及び 1000 mg/kg）（2.6.6.4.5 マウス小核試験）においても，小核誘発性は認められなかった。

以上のことから，本薬は生体内で遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.4.4.4　がん原性試験

B6C3F1 マウスにおける 24 カ月間経口投与がん原性試験（投与量 : 0，0，10，40 及び 100 mg/kg/日）（2.6.6.5.3 マウス 24 カ月間経口投与がん原性試験）では，被験物質投与に関連する腫瘍の発生頻度の上昇は認められなかった。

Wistar Hannover ラットにおける 24 カ月間経口投与がん原性試験（投与量：0，0，5，20 及び 50 mg/kg/日）（2.6.6.5.6 ラット 24 カ月間経口投与がん原性試験）では，病理組織学的検査で，20 mg/kg/日以上の群の雌で良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた。これは本薬の免疫抑制作用により，元来，Wistar 系ラットで比較的高い発生頻度を示す胸腺における潜在的な自然発生腫瘍である良性胸腺腫の発生が助長されたものと考えられた。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

SD ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響に関する経口投与試験（投与量：0，10，30 及び 100 mg/kg/日）（2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）において，雌雄ともに一般毒性及び受胎能への影響は認められなかったが，100 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加及び生存胚数の減少が認められた。雌雄の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日，初期胚発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と結論された。

SD ラットにおける胚・胎児発生に対する影響に関する経口投与試験（投与量：0，30，100 及び 300 mg/kg/日）（2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験）において，母動物への影響は認められなかったが，胚・胎児への影響として，30 mg/kg/日以上の群で胎児体重及び胸骨分節骨化数の減少，骨格異常及び変異の発現率の増加が認められ，主な異常は頸椎弓欠損，頸椎欠損，胸椎弓癒合及び肋骨欠損，主な変異は頭頂骨，頭頂間骨及び上後頭骨の不完全骨化，頸肋及び波状肋骨であった。300 mg/kg/日群では，外表異常（全身性浮腫，爪欠損，小爪，短指，欠指など），内臓異常（心室中隔膜性部欠損及び鎖骨下動脈起始異常）及び変異（胸腺頸部残留及び左臍動脈）が認められた。以上のことから，本薬はラット胎児に対して催奇形性及び発育遅延を有することが示された。胚・胎児発生に対する無毒性量を求めるため，追加の低用量試験（投与量：0，1，3 及び 10 mg/kg/日）（2.6.6.6.3 ラット胚・胎児発生に関する試験［低用量追加試験］）を実施したところ，いずれの投与量においても，母動物及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。母動物に対する無毒性量は 300 mg/kg/日，胚･胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と結論された。

New Zealand White（NZW）ウサギにおける胚･胎児発生に対する影響に関する経口投与試験（投与量：0，1，3 及び 10 mg/kg/日）（2.6.6.6.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験）では，母動物への影響として，10 mg/kg/日群で妊娠 25 日に 1 例が死亡し，妊娠 23 日に 1 例，妊娠 27 日に 1 例が流産した。投与期間後に死亡動物 1 例と生存動物 2 例で外陰部出血が認められた。体重及び体重増加量に影響は認められなかったが，投与期間中期（妊娠 12 から 15 日）に摂餌量の減少が認められた。流産した 1 例では胃粘膜に赤色巣が認められた。胚・胎児への影響として，10 mg/kg/日群で胚･胎児死亡数及び着床後死亡率の増加，生存胎児数の減少が認められたが，胎児体重，外表，

骨格及び内臓に影響は認められなかった。よって，NZW ウサギでは本薬の催奇形性は示されなかったが，胚・胎児致死性が示された。母動物の一般毒性及び生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と結論された。

SD ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響に関する経口投与試験（投与量：0，3，10 及び 100 mg/kg/日）（2.6.6.6.5 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）では，母動物への影響として，100 mg/kg/日群の 1 例が分娩遷延を伴う難産のため，妊娠 22 日の分娩中に死亡した。出生児への影響として，100 mg/kg/日群において，生後 4 日生存率の減少及び体重増加抑制が認められた。また，離乳時の骨格検査において，椎骨及び肋骨における骨格異常が認められた（頸椎及び頸椎弓の欠損，肋骨及び胸椎弓の癒合）。母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児の生存性及び発育に対する無毒性量は 10 mg/kg/日，出生児の身体発達，行動及び生殖機能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と結論された。

2.4.4.6　その他の毒性試験

ヒト血漿中で認められるペフィシチニブ及びペフィシチニブの代謝物（M1，M2 及び M4）について，B6C3F1 マウス（2.6.6.8.1 ペフィシチニブ及び代謝物の B6C3F1 マウス 4 週間経口投与トキシコキネティクス試験），SD ラット（2.6.6.8.2 ペフィシチニブ及び代謝物の SD ラット 4 週間経口投与トキシコキネティクス試験），Wistar Hannover ラット（2.6.6.8.3 ペフィシチニブ及び代謝物の Wistar Hannover ラット 4 週間経口投与トキシコキネティクス試験）及びカニクイザル（2.6.6.8.4 ペフィシチニブ及び代謝物のカニクイザル 4 週間経口投与トキシコキネティクス試験）を用いて 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験を実施した。B6C3F1 マウスにおける 4 週間トキシコキネティクス試験（投与量：0，10，30 及び 100 mg/kg/日）では，M1 濃度は全ての群の全動物で定量限界未満であった。ペフィシチニブ，M2 及び M4 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}）は，雌雄ともに用量の増加に伴って増加した。SD ラットにおける 4 週間トキシコキネティクス試験（投与量：30 及び 100 mg/kg/日）では，ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24h} は，雌雄ともに用量の増加に伴って増加した。Wistar Hannover ラットにおける 4 週間トキシコキネティクス試験（投与量：0，10，30 及び 100 mg/kg/日）では，ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24h} は，雌雄ともに用量の増加に伴って増加した。カニクイザルにおける 4 週間トキシコキネティクス試験（投与量：15 及び 30 mg/kg/日）では，ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24h} は用量の増加に伴う増加は認められず，曝露量の個体差が大きかった。

ペフィシチニブの代謝物 M4 について，SD ラットを用いて 4 週間反復投与毒性試験（投与量：0，100，300 及び 1000 mg/kg/日）（2.6.6.8.5 代謝物 M4 のラット 4 週間経口投与毒性試験）を行った。1000 mg/kg/日群で，内容物増加を伴う盲腸の拡張，体重増加量及び摂餌量の一過性の減少，尿 pH の低下及び肝臓重量の僅かな減少が認められたが，いずれも軽微な変化であり，4 週間の休薬にて回復した。本試験における無毒性量は，雌雄とも 300 mg/kg/日と結論された。

カニクイザルの雄を用いた本薬の 6 週間反復経口投与によるイムノフェノタイピング試験（投与量：0，1，3 及び 10 mg/kg/日）（2.6.6.8.6 カニクイザルにおけるイムノファノタイピング試験）では，3 及び 10 mg/kg/日群で，対照群と比較して，投与前に対するリンパ球に占める $CD3^{-}CD16^{+}$ 及び $CD16^{+}$細胞（ナチュラルキラー［Natural killer : NK］細胞）の細胞数比の低下，$CD3^{+}CD4^{+}$（ヘルパーT 細胞）に占める $CD28^{+}CD95^{-}$細胞（ナイーブ T 細胞）の細胞数比の低下が認められた。10 mg/kg/日群では，対照群と比較して，$CD3^{-}CD16^{+}$及び $CD16^{+}$細胞数，並びに $CD28^{+}CD95^{-}$細胞数の減少が認められた。JAK3 は，T 細胞と NK 細胞のサイトカイン刺激による生存維持及び機能発揮の役割を担っており［Buckley, 2004］，JAK3 に対しても阻害作用を有する本薬の投与によって T 細胞数や NK 細胞数が減少したものと考えられた。3 及び 10 mg/kg/日群で，リン酸化 $STAT5^{+}$ 細胞数／$CD3^{+}$リンパ球数比の低下が認められ，用量依存的に本薬が JAK3 阻害作用を示し，STAT5 のリン酸化を抑制したものと考えられた。雄カニクイザルが本薬の投与によりイムノフェノタイプ及び STAT5 のリン酸化に対して影響を受ける用量は，3 及び 10 mg/kg/日であった。これらの変化は，3 週間の休薬により回復した。

SD ラットを用いたタクロリムスとの 4 週間及び 13 週間併用毒性試験（2.6.6.8.7 タクロリムスとの 4 週間併用経口投与毒性試験，2.6.6.8.8 タクロリムスとの 13 週間併用経口投与毒性試験）において，本薬又はタクロリムス単独投与群で認められた眼毒性，腎毒性，膵毒性，脳と神経毒性，薬理作用による免疫系への影響，あるいはその他の変化は，併用投与により悪化せず，併用投与による新たな毒性も認められなかった。

SD ラットを用いたミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間及び 13 週間併用毒性試験（2.6.6.8.9 ミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間併用経口投与毒性試験，2.6.6.8.10 ミコフェノール酸モフェチルとの 13 週間併用経口投与毒性試験）において，併用投与による増強作用として，薬理作用による免疫系への影響，貧血性の変化，肝臓の単核細胞浸潤の減少，脾臓の髄外造血頻度の低下，あるいは大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数減少について，それらの程度の増強が認められたが，併用投与による新たな毒性は認められなかった。

SD ラットを用いたメトトレキサートとの 4 週間及び 13 週間併用毒性試験（2.6.6.8.11 メトトレキサートとの 4 週間併用経口投与毒性試験，2.6.6.8.12 メトトレキサートとの 13 週間併用経口投与毒性試験）において，本薬又はメトトレキサート単独投与群のいずれかに認められた変化は併用投与により悪化することはなかったが，4 週間併用毒性試験では免疫機能の亢進を示唆する腸間膜リンパ節の傍皮質拡大が新たに認められた。

マウス胎児由来線維芽細胞（Balb/c 3T3 細胞）を用いた光毒性試験（2.6.6.8.13 マウス線維芽細胞を用いる光毒性試験）では，紫外線 A 波照射下及び非照射下における細胞生存率の 50%阻害濃度を算出できなかったため，平均光作用（Mean photo effect : MPE）に基づき試験結果を判定した。MPE（実測値：0.011）は 0.15 未満であった。したがって，本薬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。

2.4.5　総括及び結論

JAK ファミリーは, 種々のサイトカイン受容体や成長因子受容体の細胞内領域に会合しており, サイトカインや成長因子のシグナル伝達において重要な役割を果たしている。シグナル伝達に介在する JAK は受容体によって異なっており，例えば，IL-2 受容体のシグナル伝達には JAK1 及び JAK3 が，また，EPO 受容体のシグナル伝達には JAK2 が介在する［Banerjee et al, 2017］。本薬は，JAK ファミリーの阻害薬であり，IL-2 刺激による T 細胞の増殖や IFN-γ，TNF-α 等の炎症性サイトカインの産生を抑制し，JAK1，JAK2 及び TYK2 が介在する IL-6 受容体や JAK1 及び TYK2 が介在する IFN-α 受容体からのシグナル伝達に伴う STAT リン酸化も抑制した。また，EPO 刺激によるヒト赤白血病細胞株の増殖反応を，より高濃度で抑制した。さらに，関節炎モデルにおいて，関節腫脹及び骨破壊の進行を抑制した。安全性薬理試験の結果からは，本薬には中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対して明らかな影響は認められなかった。

本薬のラット及びカニクイザルにおける体内動態の特徴として，経口投与後速やかに吸収され，ペフィシチニブとして吸収された薬物由来成分は速やか，かつ広く全身の組織に分布することが挙げられる。主代謝経路には種差があり，ヒトでは主に硫酸抱合あるいはメチル化を受けるが，ラット及びカニクイザルでは主にグルクロン酸抱合による代謝を受ける。ヒト血漿中に認められた 3 種（M1，M2 及び M4）の主代謝物は，ラット及びカニクイザルの血漿中に検出された。ラット及びカニクイザルにおいて，吸収されたペフィシチニブの主排泄経路は代謝物の胆汁中排泄を介した糞中排泄と推察された。ラットにおいては腸肝循環も認められた。また，ペフィシチニブ由来成分は，妊娠ラットにおける胎盤を通過して胎児へ移行し，授乳中のラットの乳汁中へ分泌されることが示された。

本薬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，がん原性試験，生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（イムノフェノタイピング試験，併用毒性試験，代謝物 M4 の毒性試験及び光毒性試験）を実施した。その結果，本薬の薬理作用である JAK 阻害に関連する免疫系への影響（リンパ球数の減少，T 細胞数及び NK 細胞数の減少，リンパ系器官の萎縮性変化），免疫抑制に起因すると考えられる日和見感染，JAK2 阻害に関連すると考えられる貧血性の変化が認められた。このほか，消化管及び筋組織への影響が認められたが，いずれも可逆性の変化と考えられた。ラット 26 週間及びカニクイザル 52 週間の反復投与毒性試験の無毒性量（ラット：3 mg/kg/日，カニクイザル：2 mg/kg/日）における曝露量は，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における曝露量を下回ったものの，薬理作用に伴う変化や既知の免疫抑制剤で認められる可逆的な変化であった。がん原性試験ではラットで良性胸腺腫の発生頻度を上昇させたが，JAK 阻害薬であるトファシチニブクエン酸塩やほかの免疫抑制剤と同様の所見であり，新たな懸念を示唆するものではないと考えられた。生殖発生毒性試験では，催奇形性，胚・胎児致死作用，胎児発育遅延，分娩異常，出生後哺育児の致死作用が認められた。臨床使用に際しては，妊婦又は妊娠可能な女性には投与しないこと，加えて，授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせるよう注意喚起する必要がある。併用毒性試験では，免疫系への影響や貧血

性の変化が認められたが，それらはヒトにおいて大きな懸念となる可能性は低いものと考えられた。本薬には，遺伝毒性，代謝物の毒性，光毒性の懸念は認められなかった。

以上の本薬に関する非臨床試験の結果は，関節リウマチ患者に本薬を投与したときの有効性及び安全性を担保するものと考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs. 2017;77:521-46.

Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annu Rev Immunol. 2004;22:625-55.