2.6.1　緒言

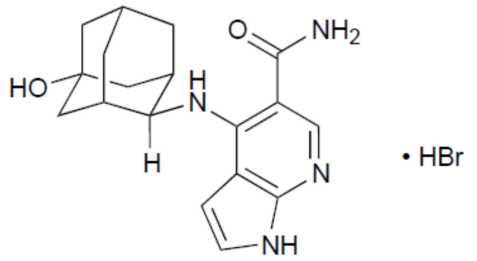
2.6.1.1　名称及び化学構造式

ペフィチニブ臭化水素酸塩の名称及び化学構造式を表 2.6.1- 1 及び図 2.6.1- 2 に示す。

表 2.6.1- 1　　ペフィシチニブ臭化水素酸塩

JAN	（日本名）: ペフィシチニブ臭化水素酸塩，（英名）: Peficitinib Hydrobromide
化学名	4-{[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ}-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-カルボキサミド　一臭化水素酸塩 4-{[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide
分子式	$C_{18}H_{22}N_4O_2$・HBr
分子量	407.30

図 2.6.1- 2　　ペフィシチニブ臭化水素酸塩の化学構造式



2.6.1.2　ペフィシチニブ臭化水素酸塩の薬理作用

本薬は，ヤヌスキナーゼ（Janus kinase，JAK）ファミリーの各酵素，JAK1，JAK2，JAK3 及びチロシンキナーゼ 2 を阻害する JAK 阻害薬である。本薬は，インターロイキン-2 のシグナル伝達を阻害し，T 細胞の増殖やサイトカイン産生を抑制する。ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおいて，関節腫脹を改善し骨破壊を抑制する。

2.6.1.3　効果・効能

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

2.6.1.4　用法・用量

通常，成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 12
2.6.2.4 安全性薬理試験 12
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 16
2.6.2.6 考察及び結論 16
2.6.2.7 図表 18
2.6.2.8 参考文献 18

表

表 2.6.2- 1 JAK ファミリーに対するペフィシチニブの阻害活性 6
表 2.6.2- 2 JAK ファミリーに対するペフィシチニブ代謝物の阻害活性 7
表 2.6.2- 3 IL-2 刺激による T 細胞増殖に対するペフィシチニブの作用 8
表 2.6.2- 4 IL-2 刺激によるサイトカイン産生に対するペフィシチニブの作用 9
表 2.6.2- 5 抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激によるサイトカイン産生に対するペフィシチニブの作用 9
表 2.6.2- 6 サイトカイン刺激によるヒト T 細胞及び単球における STAT リン酸化に対するペフィシチニブの作用 10

図

図 2.6.2- 1 IL-2 刺激による STAT5 リン酸化へのペフィシチニブの作用 7
図 2.6.2- 2 ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける作用（予防的試験） 11
図 2.6.2- 3 ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける作用（治療的試験） 11

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
APD_{30}	Action-potential duration at 30% repolarization（30%再分極時の活動電位持続時間）
APD_{30-90}	Difference between action-potential duration at 90% repolarization and action-potential duration at 30% repolarization（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）
APD_{90}	Action-potential duration at 90% repolarization（90%再分極時の活動電位持続時間）
CD	Cluster of differentiation（分化抗原群）
CDK2/CycA	Cyclin dependent kinase 2/CyclinA 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）
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max, u}$	Unbound maximum plasma concentration（最高非結合型血漿中濃度）
DMSO	Dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
ED_{30}	Dose associated with a 30% decrease in activity（30%有効用量，病態を 30%改善する推定用量）
ED_{50}	Dose associated with a 50% decrease in activity （50%有効用量, 病態を 50%改善する推定用量）
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）
hCav1.2	ヒト Cav1.2 カルシウムチャネル
hCav1.2 電流	ヒト Cav1.2 カルシウムチャネルを介する電流
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
hKir2.1	ヒト Kir2.1 カリウムチャネル
hKir2.1 電流	ヒト Kir2.1 カリウムチャネルを介する電流
hKir6.2/SUR2A	ヒト Kir6.2/SUR2A カリウムチャネル
hKir6.2/SUR2A 電流	ヒト Kir6.2/SUR2A カリウムチャネルを介する電流
hKv4.3	ヒト Kv4.3 カリウムチャネル
hKv4.3 電流	ヒト Kv4.3 カリウムチャネルを介する電流
hKvLQT1/hminK	ヒト Kv LQT1/minK カリウムチャネル
hKvLQT1/hminK 電流	ヒト Kv LQT1/minK カリウムチャネルを介する電流
hNav1.5	ヒト Nav1.5 ナトリウムチャネル
hNav1.5 電流	ヒト Nav1.5 ナトリウムチャネルを介する電流
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition（50%阻害濃度）
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）
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

略語及び用語	定義
	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
NCX1	Na^+/Ca^{2+} exchanger 1（1 型 Na^+/Ca^{2+}交換輸送体）
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）
t_{max}	Time to maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
TYK2	Tyrosine kinase 2（チロシンキナーゼ 2）

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

本薬は，ヤヌスキナーゼ（Janus kinase : JAK）ファミリーの各酵素 JAK1，2，3 及びチロシンキナーゼ 2（Tyrosine kinase 2 : TYK2）に対する阻害活性を有する JAK 阻害薬である。本薬の薬理学的特性を明らかにする目的で，以下の各種試験を実施した。

効力を裏付ける試験として，本薬のヒト JAK ファミリーに対する阻害作用を評価するとともに，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としてコアバッテリー試験を実施した。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を実施した。

以下に，本薬の効力を裏付ける試験，副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績をまとめた。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。

2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

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 TYK2 を阻害し，その 50%阻害濃度（Concentration associated with 50% inhibition：IC_{50}）値は 3.92，5.01，0.71 及び 4.79 nmol/L であった。M2 は本薬に劣るものの，いずれの JAK ファミリーに対しても阻害活性を示したが，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を示さなかった。

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，また，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，その IC_{50} 値はそれぞれ 18.2，39.9 及び 10.2 nmol/L であった。た。一方，代謝物 M1，M2 及び M4 は，いずれもヒト T 細胞における IL-2 刺激による増殖反応に対して明確な作用を示さなかった。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，及び，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。さらに本薬は，ヒト CD4

陽性 T 細胞及びヒト 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，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。

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のいずれからの投与においても，足蹠浮腫及び骨破壊を抑制した。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

本薬は，エリスロポエチン（Erythropoietin：EPO）刺激による JAK2 シグナルを介したヒト赤白血病細胞株の細胞増殖を抑制し，その IC_{50} 値は 248 nmol/L であった。

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，1000 nmol/L において，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，他のキナーゼに対して明確な阻害活性を示さなかった。また，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，10 μmol/L において，ラット γ アミノ酪酸（Gamma amino butyric acid : GABA）-A 受容体に対してのみ阻害活性を示した。

2.6.2.1.3 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。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。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［Action-potential duration at 30% repolarization：APD_{30}］及び 90%再分極時の活動電位持続時間［Action-potential duration at 90% repolarization：APD_{90}］），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（Difference between action-potential duration at 90% repolarization and action-potential duration at 30% repolarization：$APD_{30\text{-}90}$），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。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。

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［hNav1.5］, hCav1.2 カルシウムチャネル［hCav1.2］，hKvLQT1/hminK カリウムチャネル［hKvLQT1/hminK］，hERG カリウムチャネル，hKv4.3 カリウムチャネル［hKv4.3］，hKir2.1 カリウムチャネル［hKir2.1］及び hKir6.2/SUR2A カリウムチャネル［hKir6.2/SUR2A］）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（CHO 細胞）を用いて検討した。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。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 JAK ファミリーに対する阻害活性

添付資料　4.2.1.1-1，4.2.1.1-2，4.2.1.1-3，4.2.1.2-3

本薬の JAK ファミリーに対する阻害作用を JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2（いずれもヒト型遺伝子組み換え体）を用いた in vitro キナーゼアッセイにて評価した。本薬は，いずれの JAK に対しても阻害活性を有し，その IC_{50} は，JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 に対して，それぞれ 3.92, 5.01，0.71 及び 4.79 nmol/L であった（表 2.6.2- 1）。

本薬の主要代謝物は M2 であり, その他にも 2 種類の代謝物 M1 及び M4 が血漿中及び尿中で検出されている。M2 は in vitro キナーゼアッセイにおいて，JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 を阻害し，その IC_{50} 値はそれぞれ 101，14.0，0.655 及び 43.1 nmol/L であった。一方，M1 及び M4 は，これら JAK ファミリーに対して明確な阻害活性を示さず，その IC_{50} 値はそれぞれ 500 及び 1000 nmol/L を上回っていた（表 2.6.2- 2）。

表 2.6.2- 1　　JAK ファミリーに対するペフィシチニブの阻害活性

キナーゼ	IC_{50} (nmol/L)	95%信頼区間 (nmol/L)
JAK1	3.92	2.14–7.18
JAK2	5.01	3.66–6.86
JAK3	0.71	0.38–1.35
TYK2	4.79	NC

JAK1，JAK2 及び JAK3 に対する IC_{50} 値は，独立した 4 回の試行にて算出した IC_{50} 値の幾何平均値として表示した。TYK2 に対する IC_{50} 値は，1 回の試行にて算出した値を表示した。NC : Not calculated

出典 : 4.2.1.1-1，4.2.1.2-3

表 2.6.2- 2　　JAK ファミリーに対するペフィシチニブ代謝物の阻害活性

代謝物	キナーゼ	IC_{50} (nmol/L)	95%信頼区間 (nmol/L)
M2（AS2628528）	JAK1	101	29.1-354
	JAK2	14.0	6.80-29.0
	JAK3	0.655	0.268-1.60
	TYK2	43.1	23.2-79.9
M1（AS2645866）	JAK1	>500	NA
	JAK2	>500	NA
	JAK3	>500	NA
	TYK2	>500	NA
M4（AS2604202）	JAK1	>1000	NA
	JAK2	>1000	NA
	JAK3	>1000	NA
	TYK2	>1000	NA

JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 に対する IC_{50} 値は，独立した 4 回の試行にて算出した IC_{50} 値の幾何平均値として表示した。NA：Not available

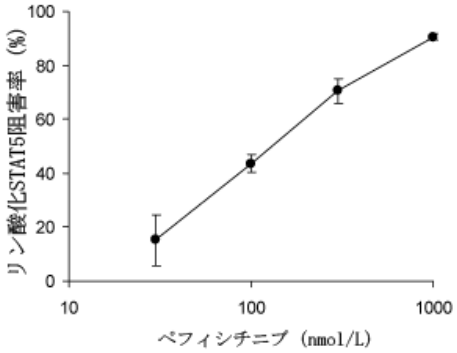
出典：4.2.1.1-2，4.2.1.1-3

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

添付資料　4.2.1.1-4

IL-2 刺激による細胞内シグナル伝達に対する本薬の阻害作用を検討した。健康成人の血液に本薬を加えた後に IL-2 を添加し, 血液中 T 細胞におけるシグナル伝達兼転写活性化因子 STAT5 のリン酸化強度を測定した。本薬は，T 細胞における IL-2 刺激による STAT5 リン酸化を抑制した（図 2.6.2- 1）。

図 2.6.2- 1　　IL-2 刺激による STAT5 リン酸化へのペフィシチニブの作用



CD3 陽性細胞（T 細胞）における STAT5 リン酸化強度は，フローサイトメーターにより測定した。グラフは，4 例の平均値±標準誤差で表示した。
出典：4.2.1.1-4

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

添付資料　4.2.1.1-5，4.2.1.1-6，4.2.1.1-7，4.2.1.1-8，4.2.1.1-9

IL-2 刺激による T 細胞増殖に対する本薬の作用を検討した。健康成人末梢血，カニクイザル末梢血あるいはラット脾臓からリンパ球を単離し，本薬を加えた後に IL-2 を添加し，T 細胞増殖を細胞増殖アッセイで評価した。本薬は，ヒト，カニクイザル及びラットの T 細胞増殖を抑制し，その IC_{50} 値はそれぞれ 18.2，39.9 及び 10.2 nmol/L であった（表 2.6.2- 3）。さらに，IL-2 刺激による T 細胞増殖に対する本薬代謝物の作用についても検討した。健康成人末梢血から単離したリンパ球に，代謝物 M1，M2，M4 を加えた後に IL-2 を添加し，T 細胞増殖を細胞増殖アッセイで評価した。いずれの代謝物も，1000 nmol/L までの濃度範囲で明確な抑制作用を示さなかった。

表 2.6.2- 3　　IL-2 刺激による T 細胞増殖に対するペフィシチニブの作用

	IC_{50} (nmol/L)	95%信頼区間 (nmol/L)
ヒト T 細胞	18.2	6.8-48.5
カニクイザル T 細胞	39.9	21.5-74.1
ラット T 細胞	10.2	7.1-14.5

IC_{50} 値は 4 例の細胞を用いた試行によって算出した各 IC_{50} 値の幾何平均値として表示
出典：4.2.1.1-5，4.2.1.1-8，4.2.1.1-9

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

添付資料　4.2.1.1-10，4.2.1.1-11

末梢血単核球における IL-2 刺激によるサイトカイン産生に対する本薬の作用を検討した。健康成人由来の PBMC を本薬存在下，あるいは非存在下で IL-2 とともに培養し，上清中に分泌される各種サイトカインをタンパク質多項目同時解析にて測定した。本薬は，IL-2 刺激による IL-13，GM-CSF, IFN-γ 及び TNF-α の産生を抑制し，その IC_{50} 値はそれぞれ 2.43, 2.11, 0.203 及び 15.7 nmol/L であった（表 2.6.2- 4）。

さらに，末梢血単核球における抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激によるサイトカイン産生に対する本薬の作用を検討した。抗 CD3 抗体を固相化したプレートにて，健康成人由来の PBMC を抗 CD28 抗体とともに本薬存在下，あるいは非存在下で培養し，上清中に分泌される各種サイトカイン濃度をタンパク質多項目同時解析にて測定した。本薬は，IL-4，IL-5，IL-13，GM-CSF，IFN-γ 及び TNF-α の産生を抑制し，その IC_{50} 値はそれぞれ 25.0，10.9，173，469，79.0 及び 136 nmol/L であった（表 2.6.2- 5）。

表 2.6.2- 4　　IL-2 刺激によるサイトカイン産生に対するペフィシチニブの作用

	PBMC の例数	IC_{50} (nmol/L)	95%信頼区間（nmol/L）
IL-13	4	2.43	0.289-20.5
GM-CSF	4	2.11	0.848-5.27
IFN-γ	5	0.203	0.0173-2.38
TNF-α	3	15.7	2.65-93.2

IC_{50} 値は表示した例数の PBMC を用いた試行により算出した各 IC_{50} 値の幾何平均値として表示
出典：4.2.1.1-10

表 2.6.2- 5　　抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激によるサイトカイン産生に対するペフィシチニブの作用

	IC_{50} (nmol/L)	95%信頼区間（nmol/L）
IL-4	25.0	4.77-131
IL-5	10.9	0.0479-2480
IL-13	173	120-250
GM-CSF	469	121-1810
IFN-γ	79.0	16.4-381
TNF-α	136	33.1-560

IC_{50} 値は 4 例の PBMC を用いた試行により算出した各 IC_{50} 値の幾何平均値として表示
出典：4.2.1.1-11

2.6.2.2.5　サイトカイン刺激によるヒト T 細胞及び単球における STAT リン酸化に対する作用

添付資料　4.2.1.1-14

各種サイトカイン刺激による，ヒト T 細胞あるいはヒト単球での STAT リン酸化に対する本薬の作用を検討した。ヒト CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に本薬を加えた後, IL-6, IFN-α2b, IL-2 あるいは IL-4 にて刺激し，細胞内の STAT1，STAT5 あるいは STAT6 のリン酸化強度を測定した。また，ヒト CD14 陽性単球に本薬を加えた後，IL-4 あるいは IL-13 にて刺激し，細胞内の STAT6 のリン酸化強度を測定した。本薬は，IL-6，IFN-α2b，IL-2 及び IL-4 刺激による STAT1, STAT1, STAT5 及び STAT6 のリン酸化を, CD4 陽性 T 細胞では, それぞれ IC_{50} 値 49.6, 23.4, 34.5, 71.5 nmol/L で抑制し，また，CD8 陽性 T 細胞では，それぞれ IC_{50} 値 33.5，25.4，49.7，137 nmol/L で抑制した（表 2.6.2- 6）。また, 本薬は, CD14 陽性単球において, IL-4 及び IL-13 刺激による STAT6 リン酸化を，IC_{50} 値 83.0 及び 65.0 nmol/L で抑制した（表 2.6.2- 6）。

表 2.6.2- 6　　サイトカイン刺激によるヒト T 細胞及び単球における STAT リン酸化に対するペフィシチニブの作用

サイトカイン	STAT	IC_{50}（nmol/L）	95%信頼区間（nmol/L）
ヒト CD4 陽性 T 細胞			
IL-6	STAT1	49.6	27.3-90.3
IFN-α2b		23.4	5.88-93.0
IL-2	STAT5	34.5	9.21-129
IL-4	STAT6	71.5	50.0-102
ヒト CD8 陽性 T 細胞			
IL-6	STAT1	33.5	16.1-69.7
IFN-α2b		25.4	6.35-101
IL-2	STAT5	49.7	19.8-125
IL-4	STAT6	137	32.0-591
ヒト CD14 陽性単球			
IL-4	STAT6	83.0	24.4-282
IL-13		65.0	28.9-146

各細胞における STAT リン酸化強度は，フローサイトメーターにより測定した。IC_{50} 値は，4 つの異なるロットの細胞を用いた試行により算出した各 IC_{50} 値の幾何平均値として表示した。
出典：4.2.1.1-14

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

添付資料　4.2.1.1-12，4.2.1.1-13

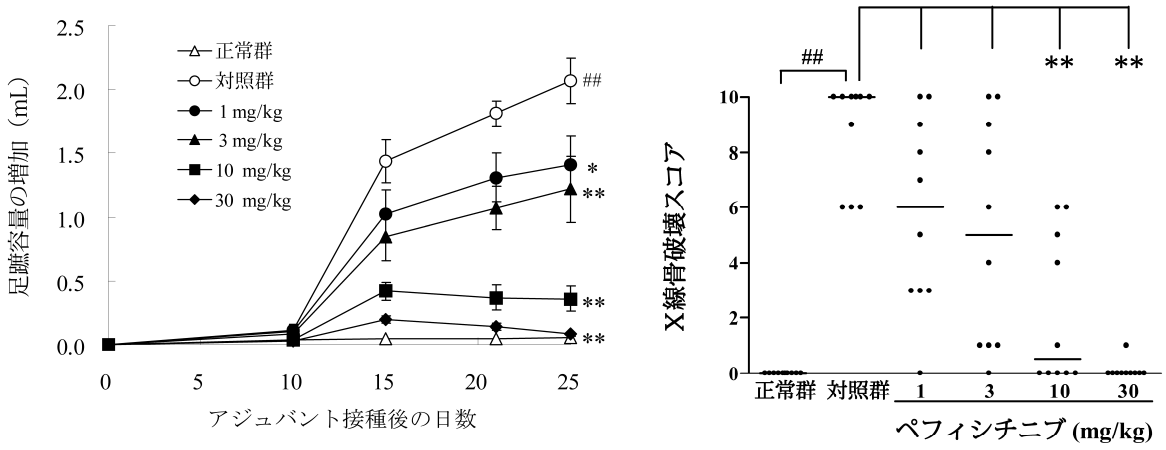
ラットアジュバント誘発関節炎モデルでの足蹠浮腫及び骨破壊に対する本薬の作用を検討した。このモデルでは雌性 Lewis ラットに結核死菌アジュバントを右側足蹠に接種することによって左足に関節炎を誘発した。本薬の効力は，アジュバント接種直後より投与を開始した予防的試験及び足蹠浮腫形成後より投与を開始した治療的試験により評価した。

予防的試験では，アジュバント接種日から本薬（ペフィシチニブとして，0［溶媒］，1，3，10 又は 30 mg/kg）を 1 日 1 回，24 日間に亘って経口投与した。試験最終日（アジュバント接種から 25 日目）には，いずれの用量群においても，溶媒投与群に対して足蹠浮腫形成が抑制されており，50%有効用量（Dose associated with a 50% decrease in activity : ED_{50}）値は 2.7 mg/kg（95%信頼区間：1.5-4.2 mg/kg）であった。また，左後肢の骨破壊を X 線写真により評価した結果，10 及び 30 mg/kg 投与群において，骨破壊スコアが有意に抑制された（図 2.6.2- 2）。

治療的試験では，アジュバント接種 15 日後（すなわち，足蹠浮腫形成後）から本薬（ペフィシチニブとして，0［溶媒］，1，3，10 又は 30 mg/kg）を 1 日 1 回，10 日間に亘って経口投与した。試験最終日（アジュバント接種から 25 日目）には，10 及び 30 mg/kg の本薬投与群において，溶媒投与群に対して足蹠浮腫の改善がみとめられ，30%有効用量（Dose associated with a 30% decrease in activity：ED_{30}）は 5.6 mg/kg（95%信頼区間：3.4-9.3 mg/kg）であった。また，左後肢の骨破壊

を X 線写真により評価した結果，30 mg/kg 投与群において骨破壊スコアが有意に抑制された（図 2.6.2- 3）。

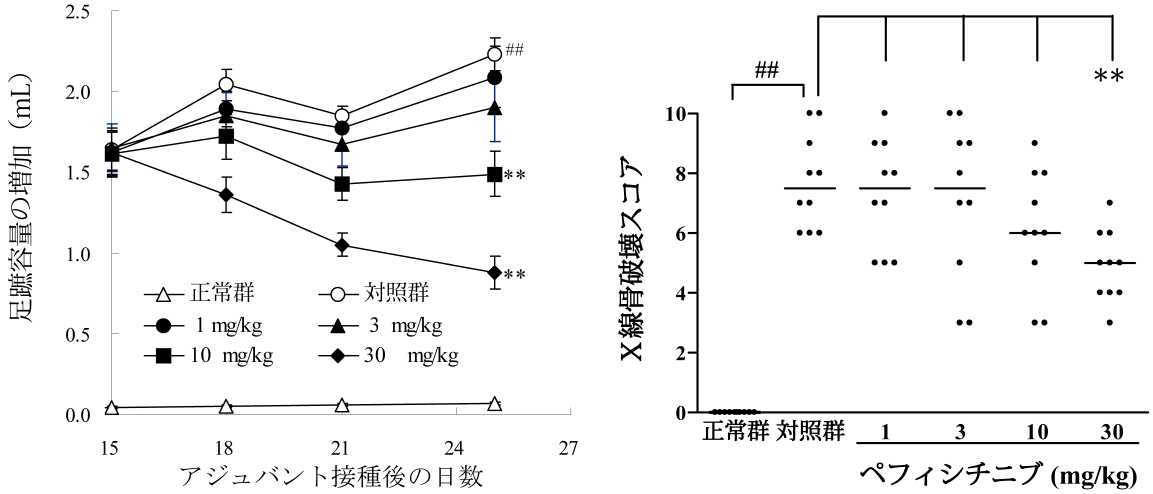
図 2.6.2- 2　　ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける作用（予防的試験）



アジュバント接種日からペフィシチニブ臭化水素酸塩を 1 日 1 回，24 日間経口投与した（各群 n=10）。左図：各群の足蹠容積の経時変化。各プロットは，平均値±標準誤差を表す。##: P<0.01（25 日目における Student-t 検定による正常群との比較），**: P<0.01，*: P<0.05（25 日目における Dunnett 多重比較法による対照群との比較）右図：25 日目における左後肢骨破壊の解析。X 線像 5 項目（踵骨の破壊，足根骨の破壊，足根骨間関節及び足根骨と距骨との間の関節の破壊，中足骨の破壊，脛骨遠位端の破壊）について，スコア（0：不変，1：中等度の変化，2：重度の変化）を取得し，その和を各個体の骨破壊スコアとしてプロットした。横棒は中央値を表す。##: P<0.01（Wilcoxon 順位和検定による正常群との比較），**: P<0.01（Steel 多重比較法による対照群との比較）

出典：4.2.1.1-12

図 2.6.2- 3　　ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける作用（治療的試験）



アジュバント接種後 15 日目より，ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 1 日 1 回，10 日間経口投与した（各群 n=10）。左図：各群の足蹠容積の経時変化。各プロットは，平均値±標準誤差を表す。##: P<0.01（25 日目における Student-t 検定による正常群との比較），**: P<0.01（25 日目における Dunnett 多重比較法による対照群との比較）右図：25 日目における左後肢骨破壊の解析。X 線像 5 項目（踵骨の破壊，足根骨の破壊，足根骨間関節及び足根骨と距骨

との間の関節の破壊，中足骨の破壊，脛骨遠位端の破壊）について，スコア（0：不変，1：中等度の変化，2：重度の変化）を取得し，その和を各個体の骨破壊スコアとしてプロットした。横棒は中央値を表す。##: P<0.01（Wilcoxon 順位和検定による正常群との比較），**: P<0.01（Steel 多重比較法による対照群との比較）
出典：4.2.1.1-13

2.6.2.3 副次的薬理試験

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

添付資料 4.2.1.2-1

JAK2 依存性反応である EPO 刺激によるヒト赤白血病細胞株（TF-1 細胞）の増殖反応に対する本薬の作用を検討したところ，本薬は抑制作用を示し，その IC_{50} 値は 248 nmol/L であった。

2.6.2.3.2 各種キナーゼに対する阻害活性

添付資料 4.2.1.2-2，4.2.1.2-3

JAK ファミリー以外の各種タンパク質キナーゼ 29 種に対する本薬の阻害プロファイルを，in vitro キナーゼアッセイにて検討した。本薬は LCK，PKCα 及び CDK2/CycA に対して阻害作用を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 750，680 及び 707 nmol/L であった。それら以外の各種タンパク質キナーゼに対する本薬 1000 nmol/L の阻害率は，いずれも 50%未満であった。

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

添付資料 4.2.1.2-4

本薬（10 μmol/L）の，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結合（54 種類）並びに酵素反応に対する作用（3 種類）を検討した。本薬はラット GABA-A 受容体に対してのみ 50%以上の阻害活性を示した。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 コアバッテリー試験

2.6.2.4.1.1 中枢神経系に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.3-1

本薬を 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，10，30 及び 100 mg/kg の投与量で 1 群各 6 例の雄性 SD ラットに単回経口投与し，投与後 24 時間までの一般症状及び行動の変化を指標として中枢神経系に対する作用を Irwin の変法により検討した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。

その結果，本薬はいずれの投与量においても一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.2　心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.2.1　hERG チャネルに対する作用

添付資料 4.2.1.3-2

本薬の hERG 電流に及ぼす影響を，hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて検討した。本薬をジメチルスルホキシド（Dimethyl sulfoxide：DMSO）に溶解した後，灌流液中でそれぞれ 0.1，1 及び 10 μmol/L の濃度になるように希釈した（いずれも DMSO 濃度は 0.1%）。HEK293 細胞に灌流液を 10 分間曝露させ，hERG 電流の変化をパッチクランプ法にて測定した。媒体対照として 0.1% DMSO を同様に処置した。

その結果，媒体対照群の抑制率（12.1%）で補正した本薬の 0.1，1 及び 10 μmol/L における hERG 電流の補正抑制率はそれぞれ-0.1%，-3.2%及び 11.7%で，いずれの濃度においても統計学的に有意な差は認められなかった。したがって，本薬には hERG 電流に対する明らかな抑制作用はないと考えられた。

2.6.2.4.1.2.2　心筋活動電位に対する作用

添付資料 4.2.1.3-3

本薬の活動電位持続時間（APD_{30} 及び APD_{90}），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及ぼす影響を，モルモット摘出乳頭筋標本を用いたガラス微小電極法により検討した。本薬を DMSO に溶解した後，灌流液中でそれぞれ 0.1，1 及び 10 μmol/L となるように希釈した（いずれも DMSO 濃度は 0.1%）。本薬処置群では，0.1，1 及び 10 μmol/L のいずれかの濃度の灌流液を 30 分間曝露させ，活動電位及び静止膜電位を測定した。媒体対照として 0.1% DMSO を同様に処置した。

その結果，本薬は 0.1，1 及び 10 μmol/L で APD_{30}，APD_{90}，APD_{30-90}，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。したがって，本薬には 10 μmol/L まで心筋活動電位に対する作用はないと考えられた。

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

添付資料 4.2.1.3-4

本薬を 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，15，30 及び 60 mg/kg の投与量でラテン方格法にて 4 例の雄性カニクイザルに 7 日又は 12 日の間隔で単回経口投与し，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。投与後 24 時間までの一般症状，体温，心拍数，血圧，心電図，血液ガス及び血中電解質を評価し，ペフィシチニブの血漿中薬物濃度を測定した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。

その結果, 15 及び 30 mg/kg ではいずれの評価項目についても影響が認められなかった。60 mg/kg では，1 例において軟便及び水様便が投与後 2 及び 4 時間でそれぞれ認められた。また，3 例において血中カリウム濃度が投与後 1 から 4 時間にかけて統計学的な有意差はなかったが，減少する傾向が認められた。体温，心拍数，血圧，心電図及び血液ガスについては，60 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

15，30 及び 60 mg/kg における血漿中濃度の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はそれぞれ 1.00，1.00 及び 2.00 時間，最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ 507，750 及び 879 ng/mL であった。

以上の結果から，本薬は 60 mg/kg まで心血管系及び呼吸系に対して明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.4.2　フォローアップ試験

2.6.2.4.2.1　心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1.1　ペフィシチニブ臭化水素酸塩の心筋イオンチャネル（hNav1.5，hCav1.2，hKvLQT1/hminK 及び hKv4.3）に対する作用

添付資料 4.2.1.3-5

本薬の心筋イオンチャネルに及ぼす影響をヒト由来の各種心筋チャネルを発現させた HEK293 細胞（hNav1.5，hKvLQT1/hminK 及び hKv4.3）あるいは CHO 細胞（hCav1.2-β2-α2δ）を用いて検討した。本薬を DMSO に溶解した後，灌流液中でそれぞれ 0.1，1 及び 10 μmol/L の濃度になるように希釈した（いずれも DMSO 濃度は 0.3%）。細胞に灌流液を曝露させ，各チャネル電流の変化をパッチクランプ法にて評価した。媒体対照として 0.3% DMSO を同様に処置した。回収率に基づいて補正した灌流液中濃度は，0.1，1 及び 10 μmol/L の調製濃度について，それぞれ hNav1.5 では 0.12，1.10 及び 10.8 μmol/L，hCav1.2 では 0.11，1.01 及び 10.1 μmol/L，hKvLQT1/hminK では 0.12，1.07 及び 10.7 μmol/L，hKv4.3 では 0.13，1.04 及び 10.4 μmol/L であった。

その結果，本薬はいずれの濃度でも各種電流に対して影響を及ぼさなかった。したがって，本薬には 10 μmol/L まで hNav1.5 ナトリウムチャネルを介する電流（hNav1.5 電流），hCav1.2 カルシウムチャネルを介する電流（hCav1.2 電流），hKvLQT1/hminK カリウムチャネルを介する電流（hKvLQT1/hminK 電流）及び hKv4.3 カリウムチャネルを介する電流（hKv4.3 電流）に対する作用はないと考えられた。

2.6.2.4.2.1.2　代謝物 M1，M2 及び M4 の心筋イオンチャネル（hNav1.5，hCav1.2，hKvLQT1/hminK，hERG 及び hKv4.3）に対する作用

添付資料 4.2.1.3-6(参)

本薬の代謝物 M1，M2 及び M4 の心筋イオンチャネルに及ぼす影響をヒト由来の各種心筋チャネルを発現させた HEK293 細胞（hNav1.5，hKvLQT1/hminK，hERG 及び hKv4.3）あるいは CHO 細胞（hCav1.2-β2-α2δ 及び hKvLQT1/hminK）を用いて検討した。各被験物質を DMSO に溶解した後，M1 については灌流液中で 0.01，0.03 及び 0.1 μmol/L，M2 及び M4 については灌流液中でそれぞれ 0.1，1 及び 10 μmol/L の濃度になるように希釈した（いずれも DMSO 濃度は 0.3%）。細胞に灌流液を曝露させ，各チャネル電流の変化をパッチクランプ法にて評価した。媒体対照として 0.3% DMSO を同様に処置した。

その結果，代謝物 M1，M2 及び M4 はいずれの濃度でも各種電流に対して影響を及ぼさなかった。したがって，代謝物 M1 には 0.1 μmol/L まで，M2 及び M4 には 10 μmol/L まで hNav1.5 電流，hCav1.2 電流，hKvLQT1/hminK 電流，hERG 電流及び hKv4.3 電流に対する作用はないと考えられた。

2.6.2.4.2.1.3 ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M1，M2 及び M4 の心筋イオンチャネル（hKir6.2/SUR2A 及び hKir2.1）に対する作用

添付資料 4.2.1.3-7(参)

本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 の心筋イオンチャネルに及ぼす影響をヒト由来の各種心筋チャネルを発現させた HEK293 細胞（hKir6.2/SUR2A 及び hKir2.1）を用いて検討した。被験物質を DMSO に溶解した後，M1 については灌流液中でそれぞれ 0.01，0.03 及び 0.1 μmol/L，本薬並びに代謝物 M2 及び M4 については灌流液中でそれぞれ 0.1，1 及び 10 μmol/L の濃度になるように希釈した（いずれも DMSO 濃度は 0.3%）。各チャネル電流の変化をパッチクランプ法にて測定した。媒体対照として 0.3% DMSO を同様に処置した。

その結果，本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 はいずれの濃度でも各種電流に対して影響を及ぼさなかった。したがって，代謝物 M1 には 0.1 μmol/L まで，本薬，M2 及び M4 には 10 μmol/L まで hKir6.2/SUR2A カリウムチャネルを介する電流（hKir6.2/SUR2A 電流）及び hKir2.1 カリウムチャネルを介する電流（hKir2.1 電流）に対する作用はないと考えられた。

2.6.2.4.2.1.4 ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M1，M2 及び M4 の NCX1 に対する作用

添付資料 4.2.1.3-8(参)

本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 のヒト由来の NCX1 に及ぼす影響を，NCX1 を発現させた HEK293 細胞を用いて検討した。各被験物質の 0.003，0.01，0.03，0.1，0.3，1，3 及び 10 μmol/L の濃度における NCX1 への阻害作用を，カルシウム指示薬及び Fluorescence imaging plate reader を用いて測定し，媒体対照（HEPES [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid]-buffered physiological saline）及び陽性対照（KB-R7943）に対する相対的な作用強度を評価した。

その結果，本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 はいずれの濃度でも NCX1 に対して有意な抑制作用を及ぼさなかった。したがって，本薬並びに代謝物 M1，M2 及び M4 は NCX1 に対する作用はないと考えられた。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はない。

2.6.2.6　考察及び結論

関節リウマチは，慢性的な滑膜炎症や進行性の骨破壊，多臓器の合併症を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。関節リウマチの滑膜病変には，多くの T 細胞が浸潤しており，これらから産生される IL-2, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF 等の種々の炎症性サイトカインが, 炎症応答の持続や骨破壊の進展において中心的な役割を果たしている［Cheung & McInnes, 2017; Bottini & Firestein, 2013; Kim et al, 2014; Nanki & Lipsky, 2000; Steiner et al, 1999］。

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。また，サイトカインや成長因子によるシグナルは，それらの受容体によって異なる JAK を介して活性化することも明らかになっている。リガンド刺激によって活性化された JAK は，細胞質において STAT をリン酸化し，STAT の核内への移行及び下流遺伝子の転写を誘導することによって，様々な細胞応答を制御している［Banerjee et al, 2017］。関節リウマチ患者の末梢血中のリンパ球や滑膜組織では, STAT が恒常的にリン酸化されており, JAK 活性化の病態への関与が強く示唆されている［Isomaki et al, 2015; Kasperkovitz et al, 2004］。

本薬は，in vitro において IL-2 刺激による IFN-γ，TNF-α 及び GM-CSF 産生を抑制し，さらに in vivo においてラットアジュバント誘発関節炎における関節腫脹及び骨破壊を抑制した。IL-2 は，T 細胞の維持及び増殖に必須である［Taniguchi & Minami, 1993］ことを併せて考えると，本薬は, IL-2 のシグナル伝達を抑制し，滑膜炎症の上流に位置する T 細胞活性化及びそれに続く滑膜炎症の遷延化を抑制することにより，関節リウマチに対する治療効果を発揮するものと考えられる。IL-2 と同様に, IFN-α や IL-6 も関節リウマチの病態形成に深く関わっている［Castaneda-Delgado et al, 2017; Yao et al, 2014］。本薬は，各種サイトカイン刺激による STAT のリン酸化を抑制することから，これらのサイトカインのシグナル伝達を抑制することによる治療効果も期待できる。

本薬は，JAK3 に対する阻害活性が比較的高いため，JAK3 を含む受容体のシグナル伝達を，より低濃度で抑制するものと考えられる。EPO のシグナル伝達には JAK2 のみが，また，IL-2 のシグナル伝達には JAK1 及び JAK3 が介在するが［Banerjee et al, 2017］，本薬は，EPO 刺激による細胞増殖に比べ，IL-2 刺激による細胞増殖やサイトカイン産生を，より低濃度で抑制した。すなわち，本薬には，EPO のシグナル伝達が担う赤血球形成や組織保護作用に比べて［Lombardero et al, 2011］，IL-2 シグナル伝達が引き起こす炎症反応を，より低濃度で抑制することが期待できる。

安全性薬理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。

ラットの一般症状及び行動を Irwin の変法により観察したところ，本薬は 100 mg/kg まで一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。当該試験ではペフィシチニブの血漿中薬物濃度の測定は行わなかったが，ラット 4 週間経口投与毒性試験（2.6.6.3.1 ラット 4 週間経口投与毒性試験，添付資料 4.2.3.2-2）の雄の初回投与における 100 mg/kg 投与時の C_{max}（6400 ng/mL）と，最大臨床推奨用量（150 mg/日）投与時の C_{max}（613.2 ng/mL，CL-PK20）との間に 10 倍の乖離があった。これらのことから，本薬の臨床での使用にあたって中枢神経への影響が問題となる可能性は低いと考えられた。

HEK293 細胞の hERG 電流に対して，媒体対照群の抑制率で補正した抑制率は本薬の 0.1，1 及び 10 μmol/L でそれぞれ-0.1%，-3.2%及び 11.7%であったが，いずれの濃度においても統計学的に有意な差は認められず，本薬には 10 μmol/L まで hERG 電流に対する明らかな抑制作用はないと考えられた。モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して，本薬は 10 μmol/L まで影響を及ぼさなかった。最大臨床推奨用量（150 mg/日）投与時の C_{max} である 613.2 ng/mL［CL-PK20］及び血漿蛋白結合率（72.83%～75.20%，2.6.4.5.7 血漿蛋白結合）から，最大臨床推奨用量投与時の非結合型血漿中濃度（$C_{max,u}$）の値は 166.61 ng/mL と算出され，10 μmol/L（3263.9 ng/mL）との間に 20 倍の乖離があった。加えて，心血管系に対するフォローアップ試験として，各種ヒト心筋イオンチャネル及び NCX1 への影響を検討した結果，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 は 10 μmol/L, M1 は 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 hNav1.5 電流, hCav1.2 電流, hKvLQT1/hminK 電流, hERG 電流, hKv4.3 電流，hKir6.2/SUR2A 電流，hKir2.1 電流及び NCX1 のいずれについても影響を及ぼさなかった。

無麻酔カニクイザルの心血管系及び呼吸系試験（0，15，30 及び 60 mg/kg 単回経口投与）において，30 mg/kg までいずれの評価項目にも影響が認められなかった。60 mg/kg では 1 例において軟便及び水様便が認められ，3 例で血中カリウム濃度が投与後 1 から 4 時間に軽度な減少傾向がみられたが，心血管系及び呼吸系パラメータ（体温，心拍数，血圧，心電図及び血液ガス）については 60 mg/kg まで明らかな影響が認められなかった。本試験における 60 mg/kg 投与時の C_{max}（879 ng/mL）の最大臨床推奨用量（150 mg/ヒト）投与時の C_{max}（613.2 ng/mL，CL-PK20）に対する比は 1.4 倍であった。

なお，本薬の心臓の再分極への影響を評価することを目的とした臨床試験の海外 TQT 試験［CL-QT01］において 150 mg 及び 450 mg の単回投与により QTcF 間隔の短縮が認められたが，非臨床試験においてはカニクイザルで 60 mg/kg の投与量まで心電図に影響を及ぼさず，モルモット摘出乳頭筋の活動電位においても 10 μmol/L の濃度まで影響が認められなかった。さらに，本薬はヒトの各種心筋イオンチャネルあるいは NCX1 への影響を検討したが, 10 μmol/L まで変化が認められなかったことから，ヒトで認められた QTcF 間隔短縮について機序の特定までには至らなかった。しかしながら，モルモット摘出乳頭筋の活動電位や各種心筋イオンチャネルへの影響が認められなかった 10 μmol/L は，最大臨床推奨用量投与時の $C_{max,u}$ の値（166.61 ng/mL）の 20

倍に相当する濃度であることから，本薬が心臓に直接作用することによって心電図に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上のことから，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を及ぼさないことが示唆された。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

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.

Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. Nat Reviews Rheumatol. 2013;9:24-33.

Castaneda-Delgado JE, Bastian-Hernandez Y, Macias-Segura N, Santiago-Algarra D, Castillo-Ortiz JD, Aleman-Navarro AL, et al. Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production. Front Immunol. 2017;8:285.

Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? Semin Immunopathol. 2017;39:487-500.

Isomaki P, Junttila I, Vidqvist KL, Korpela M, Silvennoinen O. The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis: constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels. Rheumatology (Oxford). 2015;54:1103-13.

Kasperkovitz PV, Verbeet NL, Smeets TJ, van Rietschoten JG, Kraan MC, van der Pouw Kraan TC, et al. Activation of the STAT1 pathway in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2004;63:233-9.

Kim HR, Kim KW, Kim BM, Jung HG, Cho ML, Lee SH. Reciprocal activation of CD4+ T cells and synovial fibroblasts by stromal cell-derived factor 1 promotes RANKL expression and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:538-48.

Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin: a hormone with multiple functions. Pathobiology. 2011;78:41-53.

Nanki T, Lipsky PE. Cytokine, activation marker, and chemokine receptor expression by individual CD4+ memory T cells in rheumatoid arthritis synovium. Arthritis Res. 2000;2:415-23.

Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G, Vesely M, Studnicka-Benke A, Gal A, et al. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 1999;38:202-13.

Taniguchi T, Minami Y. The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. Cell. 1993;73:5-8.

Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. Pharmacol Ther. 2014;141:125-39.

目次

2.6.3 薬理試験概要表.....2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....6
2.6.3.3 副次的薬理試験.....9
2.6.3.4 安全性薬理試験.....10
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....14

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩，代謝物 M1，M2，M4

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験					
ヒト JAK1，JAK2 及び JAK3 に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の阻害作用	キナーゼアッセイ系	In vitro	アステラス	015K-PH-0001	4.2.1.1-1
ヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び TYK2 に対するペフィシチニブ代謝物 M2 の阻害作用	キナーゼアッセイ系	In vitro	アステラス	015K-PH-0022	4.2.1.1-2
ヒト JAK1, JAK2, JAK3 及び TYK2 に対するペフィシチニブ代謝物 M1 及び M4 の阻害作用	キナーゼアッセイ系	In vitro	アステラス	015K-PH-0023	4.2.1.1-3
IL-2 刺激によるヒト末梢血 T 細胞における STAT5 リン酸化に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0006	4.2.1.1-4
IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0002	4.2.1.1-5
IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖に対するペフィシチニブ代謝物 M2 の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0024	4.2.1.1-6
IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖に対するペフィシチニブ代謝物 M1 及び M4 の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0025	4.2.1.1-7
IL-2 刺激によるラット T 細胞増殖に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0004	4.2.1.1-8
IL-2 刺激によるサル T 細胞増殖に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0003	4.2.1.1-9

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
IL-2 刺激によるヒト PBMC からのサイトカイン産生に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	[redacted]	015K-PH-0027	4.2.1.1-10
抗 CD3 及び抗 CD28 抗体刺激によるヒト PBMC からのサイトカイン産生に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	[redacted]	015K-PH-0028	4.2.1.1-11
サイトカイン刺激によるヒト CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞及び CD14 陽性単球における STAT リン酸化に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	[redacted]	015K-PH-0026	4.2.1.1-14
ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮腫及び骨破壊に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩予防的投与の作用	ラットアジュバント誘発関節炎モデル	経口	アステラス	015K-PH-1001	4.2.1.1-12
ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮腫及び骨破壊に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩治療的投与の作用	ラットアジュバント誘発関節炎モデル	経口	アステラス	015K-PH-1002	4.2.1.1-13
副次的薬理試験					
エリスロポエチン刺激によるヒト赤白血病細胞株 TF-1 細胞増殖に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の作用	細胞評価系	In vitro	アステラス	015K-PH-0005	4.2.1.2-1
各種キナーゼに対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の阻害活性	キナーゼ阻害アッセイ系	In vitro	[redacted]	015K-PH-0007	4.2.1.2-2
TYK2，LCK，PKCα，CDK2/CycA に対するペフィシチニブ臭化水素酸塩の阻害活性	キナーゼ阻害アッセイ系	In vitro	[redacted]	015K-PH-0017	4.2.1.2-3
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ペフィシチニブ臭化水素酸塩の阻害作用	各種受容体親和性試験	In vitro	[redacted]	015K-PH-1026	4.2.1.2-4

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
安全性薬理試験（コアバッテリー試験） 中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状及び行動†	SD ラット	経口	[redacted]	015K-PT-0003	4.2.1.3-1
安全性薬理試験（コアバッテリー試験） 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響					
hERG チャネルに対する作用†	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	In vitro	[redacted]	015K-PT-0001	4.2.1.3-2
心筋活動電位に対する作用†	モルモット摘出乳頭筋	In vitro	[redacted]	015K-PT-0002	4.2.1.3-3
心血管系及び呼吸系に対する作用†	カニクイザル	経口	[redacted]	015K-PT-0004	4.2.1.3-4

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
安全性薬理試験（フォローアップ試験） 心血管系に及ぼす影響					
ペフィシチニブ臭化水素酸塩の心筋イオンチャネル（hNav1.5，hCav1.2，hKvLQT1/hminK 及び hKv4.3）に対する作用†	hNav1.5 発現 HEK293 細胞, hCav1.2-β2-α2δ 発現 CHO 細胞，hKvLQT1/hminK 発現 HEK293 細胞，hKv4.3 発現 HEK293 細胞	In vitro	[redacted]	015K-PT-0005	4.2.1.3-5
代謝物 M1，M2 及び M4 の心筋イオンチャネル（hNav1.5，hCav1.2，hKvLQT1/hminK，hERG 及び hKv4.3）に対する作用	hNav1.5 発現 HEK293 細胞, hCav1.2-β2-α2δ 発現 CHO 細胞，hKvLQT1/hminK 発現 HEK293 細胞，hKvLQT1/hminK 発現 CHO 細胞，hERG チャネル発現 HEK293 細胞，hKv4.3 発現 HEK293 細胞	In vitro	[redacted]	015K-PT-0006	4.2.1.3-6(参)
ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M1，M2 及び M4 の心筋イオンチャネル（hKir6.2/SUR2A 及び hKir2.1）に対する作用	hKir6.2/SUR2A 発現 HEK293 細胞, hKir2.1 発現 HEK293 細胞	In vitro	[redacted]	015K-PT-0007	4.2.1.3-7(参)
ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M1，M2 及び M4 の NCX1 に対する作用	NCX1 発現 HEK293 細胞	In vitro	[redacted]	015K-PT-0008	4.2.1.3-8(参)

JAK：ヤヌスキナーゼ，TYK2：チロシンキナーゼ 2，IL：インターロイキン，STAT：シグナル伝達兼転写活性化因子，CD：分化抗原群， PBMC：末梢血単核球，EPO：エリスロポエチン，LCK：リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ，PKCα：プロテインキナーゼ Cα，CDK2/CycA：サイクリン依存性キナーゼ 2 及びサイクリン A 複合体，SD：Sprague Dawley，hERG：ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子，hNav1.5：ヒト Nav1.5 ナトリウムチャネル，hCav1.2：ヒト Cav1.2 カルシウムチャネル，hKvLQT1/hminK：ヒト KvLQT1/minK カリウムチャネル，hKv4.3：ヒト Kv4.3 カリウムチャネル，hKir6.2/SUR2A：ヒト Kir6.2/SUR2A カリウムチャネル，hKir2.1：ヒト Kir2.1 カリウムチャネル，NCX1：1 型 Na^+/Ca^{2+}交換輸送体，HEK293 細胞：ヒト胎児腎細胞由来株化細胞，CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

†：GLP に適合した試験

アステラス：アステラス製薬株式会社，[redacted]

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

試験項目	動物/標本	濃度/用量	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
キナーゼアッセイ				
ヒト JAK1，JAK2 及び JAK3 に対する阻害作用	ヒト型組み換え酵素 （JAK1, 2, 3）	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 各キナーゼに適切な濃度幅を設定 0.03～300 nmol/L	JAK1，JAK2 及び JAK3 活性を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 3.92，5.01 及び 0.71 nmol/L であった。	4.2.1.1-1 （015K-PH-0001）
ヒト JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 に対する阻害作用	ヒト型組み換え酵素 （JAK1, 2, 3, TYK2）	M2 0.03～1000 nmol/L	ペフィシチニブ代謝物 M2 は，JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 の活性を，それぞれ IC_{50} = 101, 14.0, 0.655 及び 43.1 nmol/L で阻害した。	4.2.1.1-2 （015K-PH-0022）
		M1 0.03～500 nmol/L M4 0.03～1000 nmol/L	ペフィシチニブ代謝物 M1 及び M4 は検討した濃度範囲で JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。	4.2.1.1-3 （015K-PH-0023）
細胞評価系				
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	ヒト末梢血由来 T 細胞	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 30～1000 nmol/L	T 細胞における IL-2 刺激による STAT5 リン酸化を濃度の増加に伴い抑制した。	4.2.1.1-4 （015K-PH-0006）
IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖に対する作用	ヒト末梢血由来 T 細胞	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 0.3～100 nmol/L	IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖を IC_{50} = 18.2 nmol/L で抑制した。	4.2.1.1-5 （015K-PH-0002）
		M2 1～1000 nmol/L	ペフィシチニブ代謝物 M2 は，評価濃度範囲内で IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖に対して明確な抑制作用を示さなかった。	4.2.1.1-6 （015K-PH-0024）
		M1 及び M4 1～1000 nmol/L	ペフィシチニブ代謝物 M1 及び M4 は，評価濃度範囲内で IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖に対して明確な抑制作用を示さなかった。	4.2.1.1-7 （015K-PH-0025）

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

試験項目	動物/標本	濃度/用量	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
IL-2 刺激によるラット T 細胞増殖に対する作用	Lewis ラット脾臓由来 T 細胞	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 0.3～100 nmol/L	IL-2 刺激によるラット T 細胞増殖を，IC_{50} = 10.2 nmol/L で抑制した。	4.2.1.1-8 （015K-PH-0004）
IL-2 刺激によるサル T 細胞増殖に対する作用	カニクイザル末梢血由来 T 細胞	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 1～1000 nmol/L	IL-2 によるサル T 細胞増殖を，IC_{50} = 39.9 nmol/L で抑制した。	4.2.1.1-9 （015K-PH-0003）
IL-2 刺激によるヒト PBMC からのサイトカイン産生に対する作用	ヒト PBMC	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 0.001～1000 nmol/L	IL-2 刺激によるヒト PBMC からの IL-13，GM-CSF，IFN-γ 及び TNF-α 産生を，それぞれ IC_{50} = 2.43，2.11，0.203 及び 15.7 nmol/L で抑制した。	4.2.1.1-10 （015K-PH-0027）
抗 CD3 及び抗 CD28 抗体刺激によるヒト PBMC からのサイトカイン産生に対する作用	ヒト PBMC	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 0.01～10000 nmol/L	抗 CD3 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 産生を，それぞれ IC_{50} = 25.0, 10.9, 173, 469, 79.0 及び 136 nmol/L で抑制した。	4.2.1.1-11 （015K-PH-0028）
サイトカイン刺激によるヒト CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞及び CD14 陽性単球における STAT リン酸化に対する作用	ヒト CD4 陽性 T 細胞，ヒト CD8 陽性 T 細胞，ヒト CD14 陽性単球	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 3～3000 nmol/L	IL-6，IFN-α2b，IL-2 及び IL-4 刺激による STAT1，STAT1，STAT5 及び STAT6 のリン酸化を，CD4 陽性 T 細胞では，それぞれ IC_{50} 値 49.6，23.4，34.5 及び 71.5 nmol/L で抑制し，また，CD8 陽性 T 細胞では，それぞれ IC50 値 33.5，25.4，49.7 及び 137 nmol/L で抑制した。さらに，CD14 陽性単球における IL-4 及び IL-13 刺激による STAT6 リン酸化を，それぞれ IC_{50} 値 83.0 及び 65.0 nmol/L で抑制した。	4.2.1.1-14 （015K-PH-0026）
In vivo 試験				
ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮	Lewis ラット	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 1～30 mg/kg	ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮腫を抑制した（ED_{50} = 2.7 mg/kg）。また，骨破壊を 10 mg/kg 以上の用量で	4.2.1.1-12 （015K-PH-1001）

腫及び骨破壊に対する予防的投与の作用		po（1 日 1 回）	抑制した。	
ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮腫及び骨破壊に対する治療的投与の作用	Lewis ラット	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 1～30 mg/kg po（1 日 1 回）	ラットアジュバント誘発関節炎モデルにおける足蹠浮腫を抑制した（ED_{30} = 5.6 mg/kg）。また，骨破壊を 30 mg/kg において抑制した。	4.2.1.1-13 （015K-PH-1002）

JAK：ヤヌスキナーゼ，TYK2：チロシンキナーゼ 2，IL：インターロイキン，STAT5：シグナル伝達兼転写活性化因子 5，IC_{50}：50%阻害濃度，CD：分化抗原群，PBMC：末梢血単核球，GM-CSF：顆粒球単球コロニー刺激因子，IFN：インターフェロン，TNF：腫瘍壊死因子，ED_{50}：50%有効用量，ED_{30}：30%有効用量

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験項目	動物/標本	濃度/用量	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
エリスロポエチン刺激によるヒト赤白血病細胞株 TF-1 細胞増殖に対する作用	TF-1 細胞	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 10～3000 nmol/L	EPO 刺激による TF-1 細胞増殖を IC_{50} = 248 nmol/L で抑制した。	4.2.1.2-1 （015K-PH-0005）
各種キナーゼに対する阻害活性	各種組み換えキナーゼ（30 種類）	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 1000 nmol/L	阻害率は，TYK2，LCK，PKCα 及び CDK2/CycA を除く，いずれのキナーゼに対しても 50%未満であった。	4.2.1.2-2 （015K-PH-0007）
TYK2 ， LCK ， PKCα ，CDK2/CycA に対する阻害活性	各種組み換え TYK2, LCK, PKCα, CDK2/CycA	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 各キナーゼに適切な濃度範囲を設定 0.1～10000 nmol/L	TYK2，LCK，PKCα 及び CDK2/CycA のキナーゼ活性を IC_{50} = 4.79, 750, 680 及び 707 nmol/L で阻害した。	4.2.1.2-3 （015K-PH-0017）
各種受容体，イオンチャンネル，トランスポーター及び酵素に対する阻害作用	各種受容体，イオンチャンネル，トランスポーター，及び酵素	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 10 μmol/mL	ラット GABA-A 受容体を阻害率 56.64%で阻害したが，それ以外に対しては，50%以下の阻害率であった。	4.2.1.2-4 （015K-PH-1026）

EPO：エリスロポエチン，IC_{50}：50%阻害濃度，TYK2：チロシンキナーゼ 2，LCK：リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ，PKCα：プロテインキナーゼ Cα，CDK2/CycA：サイクリン依存性キナーゼ 2 及びサイクリン A 複合体，GABA：γアミノ酪酸

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

評価対象となる組織（評価項目）	動物種/系統（試験方法）	投与方法	濃度又は投与量†	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	添付資料番号（報告書番号）
中枢神経系（一般症状及び行動）	ラット/Crl:CD（SD）（Irwinの変法）	経口	0，10，30，100 mg/kg	雄 6	100 mg/kg まで影響なし	適	4.2.1.3-1（015K-PT-0003）
心血管系（hERG電流）	hERGチャネル発現HEK293細胞（パッチクランプ）	In vitro	0，0.1，1，10 μmol/L	5細胞	10 μmol/L まで明らかな影響なし（10 μmol/L において11.7%の抑制傾向が認められたが，統計学的に有意ではなかった）	適	4.2.1.3-2（015K-PT-0001）

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

評価対象となる組織 （評価項目）	動物種/系統 （試験方法）	投与方法	濃度又は投与量†	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	添付資料番号 （報告書番号）
心血管系 （摘出乳頭筋標本における静止膜電位，活動電位持続時間，活動電位振幅及び最大立ち上がり速度）	モルモット/Hartley（微小電極法）	In vitro	0，0.1，1，10 μmol/L	5 標本	10 μmol/L まで影響なし	適	4.2.1.3-3 （015K-PT-0002）
心血管系及び呼吸系 （一般症状，体温，血圧，心拍数，心電図，血液ガス及び血中電解質濃度）	カニクイザル （無麻酔テレメトリー）	経口	0，15，30，60 mg/kg	雄 4	15 mg/kg：影響なし 30 mg/kg：影響なし 60 mg/kg：軟便（投与後 2 時間），水様便（投与後 4 時間）及び血中カリウム濃度の減少傾向（投与後 1～4 時間，統計学的有意差なし） ペフィシチニブのトキシコキネティクス 投与量 (mg/kg) / C_{max} (ng/mL) / AUC_{24} (ng·h/mL) / t_{max} (h) 15 / 507 / 2118.8 / 1.00 30 / 750 / 3471.1 / 1.00 60 / 879 / 7331.1 / 2.00	適	4.2.1.3-4 （015K-PT-0004）

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩，代謝物 M1，M2，M4

評価対象となる組織 （評価項目）	動物種/系統 （試験方法）	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号 （報告書番号）
心血管系 （ペフィシチニブ臭化水素酸塩：hNav1.5 電流，hCav1.2 電流，hKvLQT1/hminK 電流及び hKv4.3 電流）	hNav1.5 発現 HEK293 細胞，hCav1.2-β2-α2δ 発現 CHO 細胞，hKvLQT1/hminK 発現 HEK293 細胞及び hKv4.3 発現 HEK293 細胞 （パッチクランプ）	In vitro	調製濃度として 0，0.1，1，10 μmol/L （実測に基づく灌流液中濃度はそれぞれ， hNav1.5：0.12，1.10，10.8 μmol/L hCav1.2：0.11，1.01，10.1 μmol/L hKvLQT1/hminK：0.12，1.07，10.7 μmol/L hKv4.3：0.13，1.04，10.4 μmol/L）	5-13 細胞	いずれのチャネルについても，調製濃度 10 μmol/L まで影響なし	適	4.2.1.3-5 （015K-PT-0005）
心血管系 （代謝物 M1，M2 及び M4：hNav1.5 電流，hCav1.2 電流，hKvLQT1/hminK 電流，hERG 電流及び hKv4.3 電流）	hNav1.5 発現 HEK293 細胞，hCav1.2-β2-α2δ 発現 CHO 細胞，hKvLQT1/hminK 発現 HEK293 細胞，hKvLQT1/hminK 発現 CHO 細胞，hERG チャネル発現 HEK293 細胞及び hKv4.3 発現 HEK293 細胞 （パッチクランプ）	In vitro	0，0.01，0.03，0.1 μmol/L（代謝物 M1） 0，0.1，1，10 μmol/L（代謝物 M2 及び M4）	5-8 細胞	いずれのチャネルについても，10 μmol/L（代謝物 M2 及び M4）あるいは 0.1 μmol/L（代謝物 M1）まで影響なし	非	4.2.1.3-6(参) （015K-PT-0006）
心血管系 （ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M1，M2 及び M4：hKir2.1 電流及び hKir6.2/SUR2A 電流）	hKir2.1 発現 HEK293 細胞及び hKir6.2/SUR2A 発現 HEK293 細胞 （パッチクランプ）	In vitro	0，0.01，0.03，0.1 μmol/L（代謝物 M1） 0，0.1，1，10 μmol/L（ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M2 及び M4）	5-8 細胞	いずれのチャネルについても，10 μmol/L（ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M2 及び M4）あるいは 0.1 μmol/L（代謝物 M1）まで影響なし	非	4.2.1.3-7(参) （015K-PT-0007）

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩，代謝物 M1，M2，M4

評価対象となる組織（評価項目）	動物種/系統（試験方法）	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	添付資料番号（報告書番号）
心血管系（ペフィシチニブ臭化水素酸塩並びに代謝物 M1，M2 及び M4：NCX1）	NCX1 発現 HEK293 細胞（カルシウム指示薬を用いた Fluorescence imaging）	In vitro	0.003，0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10 μmol/L‡	8 細胞	10 μmol/L まで影響なし	非	4.2.1.3-8(参)（015K-PT-0008）

SD : Sprague Dawley，hERG : ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子，hNav1.5 : ヒト Nav1.5 ナトリウムチャネル，hCav1.2 : ヒト Cav1.2 カルシウムチャネル，hKvLQT1/hminK : ヒト KvLQT1/minK カリウムチャネル，hKv4.3：ヒト Kv4.3 カリウムチャネル， hKir2.1：ヒト Kir2.1 カリウムチャネル，hKir6.2/SUR2A：ヒト Kir6.2/SUR2A カリウムチャネル，NCX1：1 型 Na^+/Ca^{2+}交換輸送体，HEK293 細胞：ヒト胎児腎細胞由来株化細胞，CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

†：単回投与

‡：媒体対照（HEPES [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid]-buffered physiological saline）及び陽性対照（KB-R7943）に対する相対的な作用強度を評価した。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はない。