目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 10
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 21
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 28
2.6.6.7 局所刺激性試験 32
2.6.6.8 その他の毒性試験 32
2.6.6.9 考察及び結論 44
2.6.6.10 図表 57
2.6.6.11 参考文献 57

表

表 2.6.6- 1 毒性試験プログラム 4
表 2.6.6- 2 ラットにおける胸腺の増殖性変化（良性並びに悪性胸腺腫及び過形成）の発生例数 26
表 2.6.6- 3 ラット反復投与毒性試験の最終投与週の AUC_{24} 値と，ヒトの臨床用量である 150 mg/日の反復投与後の AUC_{24} 値の比率 45
表 2.6.6- 4 カニクイザル反復投与毒性試験の最終投与週の AUC_{24} 値と，ヒトの臨床用量である 150 mg/日の反復投与後の AUC_{24} 値の比率 46
表 2.6.6- 5 反復投与毒性試験における標的臓器毒性の発現用量と毒性所見の一覧 47
表 2.6.6- 6 マウスにおける胸腺の増殖性変化（良性並びに悪性胸腺腫及び過形成）の発生例数 51
表 2.6.6- 7 ラットにおける胸腺腫の組織亜型別（リンパ球リッチ，上皮リッチ，混合型）の発生例数 51
表 2.6.6- 8 動物及びヒトにおけるペフィシチニブ及び代謝物の曝露量の比較 54

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
A/G 比	Albumin/globulin ratio（アルブミン/グロブリン比）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC_{24}	Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 24 hours after dosing（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）
Balb/c 3T3 細胞	Balb/c マウス胎児由来線維芽細胞
CAC	Carcinogenicity Assessment Committee（発がん性評価委員会）
CD	Cluster of differentiation（分化抗原群）
CDER	Center for Drug Evaluation and Research（米国食品医薬品局の医薬品評価研究センター）
CPK	Creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
CHL/IU 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 plasma concentration（最高血漿中濃度）
DMSO	Dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
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 associated with 50% inhibition（50%阻害濃度）
JAK	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
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
MCH	Mean corpuscular hemoglobin（平均赤血球ヘモグロビン量）
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration（平均赤血球ヘモグロビン濃度）
MCV	Mean corpuscular volume（平均赤血球容積）
MPE	Mean photo effect（平均光作用）
NK	Natural killer（ナチュラルキラー）
NG	Net grains（ネットグレイン）
NZW	New Zealand White
SD	Sprague Dawley
STAT	Signal transducer and activator of transcription（シグナル伝達兼転写活性化因子）
UV-A	Ultraviolet-A（紫外線 A 波）
UV-B	Ultraviolet-B（紫外線 B 波）

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ペフィシチニブ臭化水素酸塩（以下，本薬）の安全性を評価するため，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，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）を実施した。それらの毒性試験の一覧を表 2.6.6- 1 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，ペフィシチニブ（フリー体）換算値で表記した。

表 2.6.6- 1　　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与（処置）方法	動物種（試験系）
単回投与毒性試験	経口	ラット，カニクイザル
反復投与毒性試験		
4 週間	経口	ラット，カニクイザル
13 週間	経口	ラット，カニクイザル
26 週間	経口	ラット
52 週間	経口	カニクイザル
遺伝毒性試験		
復帰突然変異試験	In vitro	ネズミチフス菌，大腸菌
染色体異常試験	In vitro	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
不定期 DNA 合成試験	経口	ラット
小核試験	経口	マウス
がん原性試験		
2 週間（投与量設定試験）	経口	マウス，ラット
13 週間（投与量設定試験）	経口	マウス，ラット
24 カ月間	経口	マウス，ラット
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	経口	ラット
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット，ウサギ
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	経口	ラット
その他		
4 週間トキシコキネティクス試験	経口	マウス，ラット，カニクイザル
代謝物 M4 の 4 週間毒性試験	経口	ラット
イムノフェノタイピング試験	経口	カニクイザル
タクロリムスとの 4 週間併用毒性試験	経口	ラット
タクロリムスとの 13 週間併用毒性試験	経口	ラット
ミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間併用毒性試験	経口	ラット
ミコフェノール酸モフェチルとの 13 週間併用毒性試験	経口	ラット
メトトレキサートとの 4 週間併用毒性試験	経口	ラット
メトトレキサートとの 13 週間併用毒性試験	経口	ラット
光毒性試験	In vitro	マウス胎児由来線維芽細胞

これらの試験に用いた動物種はいずれも背景データが豊富であり，ヒト血漿中に認められた主要な 3 種の代謝物（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］）は，ラット及びカニクイザル両方の血漿中に検出されたことから，ラット及びカニクイザルは本薬の安全性を評価するのに適切であると考えられた（2.6.4.6.2 代謝物の構造推定及び同定）。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，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。

単回投与毒性

Sprague Dawley（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。

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（Aspartate aminotransferase : AST）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。

反復投与毒性

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，筋組織及び免疫系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）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）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）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）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）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/日群で瀕死屠殺された雄 1 例で LDH 及び 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）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。

遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験（156～5000 μg/プレート）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）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）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）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。

がん原性

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）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）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。

生殖発生毒性

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）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）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）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）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）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。

その他の毒性

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，SD ラット，Wistar Hannover ラット及びカニクイザルを用いて 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_{24}）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_{24} 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_{24} 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_{24} 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）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）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分化抗原群（Cluster of differentiation：CD）3^-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。ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）3 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，リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子（Signal transducer and activator of transcription：STAT）5^+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では，紫外線 A 波（Ultraviolet-A：UV-A）照射下及び非照射下における細胞生存率の 50%阻害濃度（Concentration associated with 50% inhibition：IC_{50}）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。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザル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

1 群雌雄各 5 例の SD ラット（6 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 500，1000 及び 2000 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，体重測定を行った。14 日間の観察の後に剖検し，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。

いずれの群でも死亡は認められず，被験物質投与に関連する一般症状も認められなかった。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。剖検では，1000 mg/kg 及び 2000 mg/kg 群の雄各 1 例において，腺胃に暗赤色点が認められた。腺胃の病理組織学的所見として，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。

以上の結果より，概略の致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg 超と考えられた。

2.6.6.2.2 カニクイザル単回経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1-2

1 群雌雄各 1 例のカニクイザル（4～5 歳齢）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 500 及び 2000 mg/kg の投与量で単回経口投与した。観察期間は投与後 14 日間とし，この間に一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，血液学的検査，血液生化学的検査を実施した。また，単回投与後のペフィシチニブの血漿中薬物濃度を測定した。

いずれの投与群においても死亡は認められなかった。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。血液生化学的検査では，投与後 1 日に 500 mg/kg 群の雌雄で AST 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。

以上の結果より，概略の致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg 超と考えられた。なお，ペフィシチニブの AUC_{24} は 500 mg/kg 群の雄で 12362.9 ng･h/mL，雌で 15840.2 ng･h/mL，2000 mg/kg 群の雄では 14567.8 ng･h/mL，雌では 8900.5 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）におけるヒトでの AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）のそれぞれ 4.7 倍，6.0 倍，5.5 倍及び 3.4 倍であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

反復経口投与毒性試験として，ラット及びカニクイザルにおける 4 週間経口投与試験（休薬期間 4 週間）及び 13 週間経口投与試験（休薬期間 4 週間），ラットにおける 26 週間経口投与試験及びカニクイザルにおける 52 週間経口投与試験を実施した。また，投与量設定試験として，ラットで 2 週間経口投与試験，カニクイザルで 4 週間経口投与試験を実施した（GLP 非適用の投与量設定試験，添付資料 4.2.3.2-1(参)及び 4.2.3.2-5(参)）。

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

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，3，10，30 及び 100 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 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。対照群及び 100 mg/kg/日群には雌雄各 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，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。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 日，2 週及び 4 週におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

3 及び 10 mg/kg/日群では被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

30 mg/kg/日群の雌で腺胃に暗赤色点が認められ，30 mg/kg/日以上の群では，雌雄ともにリンパ球数の減少，胸腺と脾臓の絶対重量及び相対重量の減少，胸腺の萎縮，胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少，雄あるいは雌で白血球数の減少，腸間膜リンパ節の萎縮及び腺胃びらん，雄で腺胃粘膜表層上皮細胞の巣状性好塩基性化及び脾臓での髄外造血頻度の低下が認められた。

100 mg/kg/日群では, 雌雄ともに好酸球数の減少, 胸腺と脾臓の小型化, 脾臓のリンパ濾胞萎縮, 雄で好塩基球数及び大型非染色球数の減少，下顎リンパ節の萎縮及び大腿骨骨幹端の破骨細胞の集簇を伴う軽微な巣状性骨梁壊死，雌で卵巣の黄体細胞壊死が認められた。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。

上記の変化のうち, 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は, 本薬の薬理作用（免疫抑制作用）に起因するものと考えられた。

C_{max} 及び AUC_{24} は雌雄とも用量の増加に伴い増加し，投与期間を通じて大きな差はなかった。雌雄の比較では，C_{max} 及び AUC_{24} は雄に比べて雌で高い傾向がみられた。

本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日と結論した。10 mg/kg/日における投与 4 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄で 2543.3 ng･h/mL，雌で 2137.0 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）のそれぞれ 1.0 倍及び 0.8 倍であった。

2.6.6.3.2 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，1，3，10 及び 100 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 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。対照群及び 100 mg/kg/日群には雌雄各 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，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。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 日，7 週及び 13 週におけるペフィシチニブの血漿中濃度を経時的に測定した。

3 mg/kg/日以下の群には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

10 mg/kg/日群において，雄で盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死が認められた。雌でパイエル板の萎縮，雌雄で腸間膜リンパ節の萎縮の頻度の上昇が認められた。

100 mg/kg/日群において，雄で胸腺の相対重量の減少，脾臓の髄外造血頻度の低下，下顎リンパ節の萎縮，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。雌で胸腺の絶対重量及び相対重量の減少，脾臓のうっ血，卵巣の黄体細胞の壊死が認められた。雌雄で白血球数とリンパ球数の減少，脾臓の絶対重量及び相対重量の減少，脾臓におけるヘモジデリン沈着の増加と白脾髄の萎縮，胸腺の萎縮，盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死，パイエル板の萎縮，腸間膜リンパ節の萎縮の頻度の上昇が認められた。雌 1 例で下顎リンパ節（両側）の大型化，肺の灰白色巣及び皮下の腫瘤（鼻部及び下顎部）が認められ，病理組織学的に，それぞれ，下顎リンパ節の化膿性肉芽

腫，多発性化膿性肺炎及び皮膚潰瘍を伴う皮下の化膿性肉芽腫が確認された。この動物ではまた，大腿骨髄及び胸骨髄において細胞数（主として顆粒球細胞数）が増加しており，上記の変化に関連していると考えられた。100 mg/kg/日の回復群においては，雄 1 例で，剖検で，下顎リンパ節（片側）の大型化と口周囲の皮下に白色巣が見られ，病理組織学的検査では下顎リンパ節の化膿性肉芽腫及び皮下組織の巣状性の化膿性炎症が認められた。また，雌 1 例では下顎リンパ節の萎縮が認められた。

上記の変化のうち，白血球数とリンパ球数の減少，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は，本薬の薬理作用（免疫抑制作用）に起因するものと考えられた。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，大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数増加は，本薬の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。

上記の変化は，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。

雌雄の C_{max} と AUC_{24} は投与 1 日，投与 7 週及び 13 週のいずれの時点においても，用量の増加に伴って増加し，投与期間を通じて大きな差はなかった。それぞれの投与群で雌の C_{max} は雄よりも高い傾向がみられたが，AUC_{24} は雌雄でほぼ同等であった。

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。雄 3 mg/kg/日及び雌 10 mg/kg/日における投与 13 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄で 519.0 ng･h/mL，雌で 2684.4 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）のそれぞれ 0.2 倍及び 1.0 倍であった。

2.6.6.3.3 ラット 26 週間経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2-4

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，1，3，10 及び 100 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 週齢）に 1 日 1 回 26 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，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。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 日，13 週及び 26 週におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

1 mg/kg/日群の雌雄及び 3 mg/kg/日群の雌には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

3 mg/kg/日群の雄で，脾臓における白脾髄の萎縮が認められた。

10 mg/kg/日群の雌雄では，脾臓における白脾髄の萎縮が，雄では腸間膜リンパ節の萎縮及び脾臓のうっ血も認められた。

100 mg/kg/日群では，投与 165 日の投与前に，雄 1 例の死亡が確認された。雄 1 例で赤色尿が認められた。雌で血中総タンパク質，アルブミン及びアルブミン/グロブリン比（Albumin/globulin

ratio：A/G 比）の減少が認められた。雌雄で脾臓小型化，脾臓の絶対及び相対重量の減少，脾臓における白脾髄の萎縮，うっ血及びヘモジデリン沈着の増加，白血球数とリンパ球数の減少，腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節の萎縮，胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少，腎乳頭部集合管の上皮肥大及び腎乳頭部上皮細胞の過形成が認められた。雄では剖検で胸腺の小型化があり，病理組織学的検査で胸腺の萎縮が認められた。雌 2 例では剖検で皮下腫瘤が認められ，病理組織学的検査で皮下組織の肉芽腫であることが確認された。

上記の変化のうち，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は，本薬の薬理作用（免疫抑制作用）に基づく変化と考えられた。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，本薬の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。

雌雄の C_{max} と AUC_{24} は，全ての採血時期において，ほぼ用量依存的に増加し，投与期間を通じて大きな差はなかった。雌雄の比較では，明らかな性差は認められなかった。

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。雄 3 mg/kg/日及び雌 10 mg/kg/日における投与 26 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄で 849.5 ng･h/mL，雌で 3057.2 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）のそれぞれ 0.3 倍及び 1.2 倍であった。

2.6.6.3.4 カニクイザル 4 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，8，15，30 及び 60 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 3 例のカニクイザルに 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。60 mg/kg/日群には雌雄各 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，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，トロポニン及び LDH アイソザイム測定，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。投与 1 日，14 日及び 28 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

15 mg/kg/日以下の群の雌雄及び 30 mg/kg/日群の雌には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

30 mg/kg/日群において，雄 2 例で軟便あるいは下痢（水様便）が 3 又は 4 日間認められた。雄 1 例では，投与 9 日から 14 日に摂餌量減少，投与 14 日に体重減少が認められたが，その後に回復した。病理組織学的所見として，雄 2 例で胸腺の軽度な萎縮，雄 1 例で胸骨髄の顆粒球系細胞数の軽微な増加が認められた。

60 mg/kg/日群では，雄 1 例で嘔吐（6 日間），雌 5 例で流涎（投与 6 日より 1～22 日間），雌雄各 3 例で軟便あるいは下痢（水様便）（6～10 日間）が認められた。雌雄各 2 例で投与期間を通して摂餌量減少が認められ，雌雄各 1 例で投与 28 日に体重減少が認められた。血液学的検査では，雌雄各 1 例で赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少が認められた。雄 1 例で，

赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の増加が認められたが，軟便あるいは下痢による脱水が原因と考えられた。雄 2 例及び雌 1 例において，好中球数及び白血球数の増加が認められた。血液生化学的検査では，雌雄各 1 例でクレアチニンの増加，雄 3 例でアルブミンの減少，雄 1 例で血中ナトリウム及びクロライドの減少，雄 4 例及び雌 3 例で血中クロライドの増加（雌において有意に増加），雄 2 例で LDH 及び CPK の増加が認められた。尿検査では，雄 1 例において，pH 低値，クロライド排泄量の減少，円柱が認められた。病理組織学的検査では，雌雄各 1 例で胸腺の軽度あるいは中等度の萎縮及び胸骨髄顆粒球系細胞数の軽微な増加が認められた。

休薬期間中に雄 1 例で，休薬 1 日，及び 11 日から 14 日まで軟便あるいは下痢（水様便）が認められたが，その後，異常は認められなかった。投与 27 日での雄 1 例の LDH 及び CPK の増加は，休薬期間中に正常範囲内に回復した。投与期間中に認められた毒性変化は 4 週休薬後には認められなかった。

雌雄の C_{max} 及び AUC_{24} は，用量の増加に伴って増加したが，投与 1 日と 14 日の 30 と 60 mg/kg/日群との間における C_{max} 及び AUC_{24} の増加は用量比以下であった。C_{max} 及び AUC_{24} において，明らかな性差は認められなかった。AUC_{24} は，反復投与により 60 mg/kg/日群で増加した。

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。雄 15 mg/kg/日及び雌 30 mg/kg/日における投与 4 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄で 2748.3 ng･h/mL，雌で 2653.1 ng･h/mL であり，雌雄ともに最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 1.0 倍であった。

2.6.6.3.5　カニクイザル 13 週間経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2-7

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，4，8，15 及び 60/30 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 3 例のカニクイザルに 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。60/30 mg/kg/日群には雌雄各 3 例の休薬動物を設置し，投与期間終了後 4 週間の休薬による毒性の回復性を検討した。高用量群では 60 mg/kg/日群で投与を開始したが，状態悪化により雄 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。また，減量後にも雌 1 例を状態悪化により瀕死屠殺した。
60/30 mg/kg/日群では，生存例の雄 3 例及び雌 2 例を 13 週投与終了後に剖検し，雄 2 例及び雌 1 例について 4 週間の休薬後に剖検した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，トロポニン，CPK 及び LDH アイソザイム測定，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。0 から 15 mg/kg/日までは投与 1 日，49 日及び 91 日，60/30 mg/kg/日ではこれらの採血日に加えて，雄は投与 32 日，雌は投与 29 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

4 mg/kg/日群の雌雄及び 8 mg/kg/日群の雄には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

8 mg/kg/日群においては，雌 1 例で血中無機リンの減少が認められた。雌全例で盲腸，結腸及び／あるいは直腸の粘膜固有層に炎症細胞浸潤が認められ，うち 1 例では直腸でびらん，粘膜出血及び上皮の再生が認められた。

15 mg/kg/日群においては，雌 2 例で好中球数の増加が認められた。雄 1 例でヘマトクリット値の減少が認められ，雌 1 例で網状赤血球比率及び血中無機リンの減少が認められた。雌全例で盲腸，結腸及び／又は直腸の粘膜固有層に炎症細胞浸潤が認められた。

60/30 mg/kg/日群においては，雄 1 例，雌 2 例を投与 17 日から 26 日の間に瀕死屠殺したことから，雄は投与 32 日，雌は投与 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。これらの動物では，軟便あるいは下痢が頻回に認められた。自発運動の減少，刺激に対する反応の低下，異常体位（座位，うずくまり，側臥位あるいは腹臥位），体温低下及び／又は口腔粘膜の蒼白が瀕死屠殺前に認められた。さらに一部の個体では，剖検日あるいはその前日に色調異常便（赤色，潜血陽性）が 1 度又は 2 度認められた。雌で嘔吐が主に投与後 1 時間以内に認められた。摂餌量の減少とともに体重の減少が認められた。瀕死屠殺時点での血液学的及び血液生化学的検査において，貧血性の変化（赤血球数，ヘマトクリット値及び／又はヘモグロビン濃度の減少），網状赤血球比率の減少，好中球数の増加，リンパ球数の減少，血小板数の増加，アルカリホスファターゼの増加及び摂餌量の減少と消化管障害による栄養不良，衰弱，脱水及び／又は状態悪化に関連していると考えられる種々のパラメータの変化（プロトロンビン時間延長及び／又は活性化部分トロンボプラスチン時間の延長，ヘマトクリット値の増加及び／又は平均赤血球容積［Mean corpuscular volume：MCV］の減少と平均赤血球ヘモグロビン濃度［Mean corpuscular hemoglobin concentration：MCHC］の増加，血中尿素窒素，クレアチニン，トリグリセリド，無機リン，グルコース及び総ビリルビンの増加，ナトリウム，クロライド，カリウム及びカルシウム量の減少，及びタンパク質プロファイル［総タンパク質，アルブミン，グロブリン濃度の増加又は減少と A/G 比の減少］）に変化が認められた。その他に，投与 21 日に瀕死屠殺された雄で CPK 及び LDH の増加が認められ，アイソザイム測定で CPK MM type 及び LDH type 5 が高値であった。これらの動物の病理組織学的検査では，胃，十二指腸，回腸，盲腸，結腸及び／又は直腸において，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。胸腺の萎縮，脾臓の濾胞萎縮，下顎リンパ節の濾胞萎縮あるいは単細胞壊死の増加及び／又は副腎の束状帯の肥厚及び脂肪滴の減少が認められた。雄 1 例と雌 2 例で胸骨髄の細胞数の減少が認められた。以上の結果より，瀕死状態は摂餌量の減少と消化管障害による衰弱と脱水によりもたらされたと考えられた。

60/30 mg/kg/日群の生存動物では，多くの動物で軟便又は下痢が散発的又は間歇的に認められた。数例の雄では嘔吐と流涎が認められた。雄 1 例と雌全例で体重の減少が散発的に認められ，数例の雌では散発的な摂餌量の減少を伴っていた。雄数例若しくは全例及び／又は雌数例で，貧血性の変化（赤血球数，ヘマトクリット値及び／又はヘモグロビン濃度の減少），網状赤血球比率の減少，好中球数，単球数及び／又は血小板数の増加が認められた。雄 1 例及び／又は雌数例で尿中ナトリウムとクロライドの排泄の減少に加えて，血中ナトリウム又はクロライド量の減少，クレ

アチニン又はトリグリセリドの増加及び／又はタンパク質プロファイルの変化（総タンパク質，アルブミン又はグロブリン濃度及び／又は A/G 比の増加又は減少）が認められた。雄 2 例で軽度なトロポニン T 又はトロポニン I の増加が認められたが，心臓に病理組織学的変化は認められなかった。雌全例で盲腸，結腸及び直腸において粘膜固有層の炎症細胞浸潤が認められ，雌 1 例で直腸でびらん，粘膜出血及び上皮の再生が認められた。

眼科学的検査及び心電図検査では，投与期間中全ての投与群で本薬に関連した変化は認められなかった。

60/30 mg/kg/日群の休薬期間中，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。

雌雄の C_{max} 及び AUC_{24} は，4 mg/kg/日から 15 mg/kg/日群の間で投与 1 日では用量に比例して増加し, 反復投与により明らかな変化はなく, 投与期間を通して明らかな性差は認められなかった。60 mg/kg/日群の投与 1 日における C_{max} 及び AUC_{24} は 15 mg/kg/日群のそれらと比較して，増加は用量比以下であった。投与 32 日又は 29 日の 30 mg/kg/日群の C_{max} 及び AUC_{24} は，60 mg/kg/日群の投与 1 日のそれらと同程度であったが，その後，雄においては僅かに減少する傾向であった。投与期間を通して雌のこれらの数値は，雄に比べて高い傾向にあった。

結論として，60/30 mg/kg/日は致死量であり，1 例の動物で認められた連続的な下痢と摂餌量の減少は投与量を 30 mg/kg/日に減量した後も回復しなかった。消化管障害は 60/30 mg/kg/日群の雄及び 8 mg/kg/日以上の群の雌で，好中球数の増加は 60/30 mg/kg/日群の雄及び 15 mg/kg/日以上の群の雌で，貧血性の変化は 15 mg/kg/日以上の群の雌雄で認められた。したがって，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。雄 8 mg/kg/日及び雌 4 mg/kg/日における投与 13 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は, 雄で 743.5 ng･h/mL, 雌で 358.9 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）のそれぞれ 0.3 倍及び 0.1 倍であった。

2.6.6.3.6　カニクイザル 52 週間経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2-8

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，2，4，8 及び 15 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 4 例のカニクイザルに 1 日 1 回 52 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，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，トロポニン測定，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。投与 1 日，91 日，182 日，273 日及び 364 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

2 mg/kg/日群の雌には被験物質に関連する変化は認められなかった。

2 mg/kg/日群の雄において，雄 2 例で脾臓の胚中心の萎縮が認められた。

4 mg/kg/日群において，雄 2 例と雌 1 例で脾臓の胚中心の萎縮，雌 1 例で好中球数の増加，アルブミンの減少，グロブリンの増加及び A/G 比の減少が認められた。

8 mg/kg/日群において，雄 3 例で脾臓の胚中心の萎縮，雌 1 例で好中球数の増加，アルブミンの減少，グロブリンの増加及び A/G 比の減少が認められた。

15 mg/kg/日群において，雄 3 例と雌 2 例で軟便又は下痢が散発的に認められ，脾臓の胚中心の萎縮が認められた。雌雄各 1 例で好中球数の増加，雌 1 例でアルブミンの減少，グロブリンの増加及び A/G 比の減少が認められた。雄 1 例で，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。雌 1 例で盲腸及び結腸で上皮の萎縮が認められた。

全ての投与群で用量依存的に認められた脾臓の胚中心の萎縮は，本薬の薬理作用（免疫抑制作用）によるものと考えられた。4 mg/kg/日群で認められた大腿骨の骨髄の線維化及び骨の過形成，膣の粘膜萎縮は用量依存性がなく，毒性学的意義のない変化と考えられた。

肺の絶対及び相対重量の増加，肺における単核細胞浸潤，膿瘍及び気管支腔での細胞残屑，皮膚の膿瘍，肝臓及び腎臓での中等度単核細胞浸潤，大腿骨髄の膿瘍が認められ，これらの変化は本薬の薬理作用に起因する免疫抑制状態での日和見感染によるものと考えられた。

C_{max} 及び AUC_{24} は，8 mg/kg/日群の雌を除いて，用量に比例して増加し，明らかな性差は認められず，投与期間を通じて大きな差はなかった。

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。雄 8 mg/kg/日及び雌 2 mg/kg/日における投与 52 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄で 1784.3 ng･h/mL，雌で 316.4 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL, CL-PK20）のそれぞれ 0.7 倍及び 0.1 倍であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1-1

本薬の遺伝子突然変異誘発性を検討するために，5 種類の試験菌株（ネズミチフス菌の TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌の WP2*uvrA*）を用い，ラット肝由来の代謝活性化系の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法により復帰突然変異試験を実施した。被験物質はジメチルスルホキシド（Dimethyl sulfoxide：DMSO）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，5，15，50，150，500，1500 及び 5000 μg/プレートで用量設定試験を実施し，その結果に基づき，主試験は 156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 μg/プレートで実施した。

代謝活性化系存在下又は非存在下で被験物質調製液の添加時に析出は認められなかった。被験物質調製液の添加 48 時間インキュベーション後，代謝活性化系存在下及び非存在下で，用量設定試験において 1500 μg/プレート以上，主試験において 2500 μg/プレート以上のプレートで析出が認められた。いずれの試験菌株においても代謝活性化系存在下又は非存在下で，5000 μg/プレートまで生育阻害は認められなかった。

陰性対照と比較したとき，用量設定試験又は主試験で代謝活性化系存在又は非存在に関わらず，いずれの試験菌株にも復帰変異体のコロニー数の 2 倍以上の増加又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 4.2.3.3.1-2

本薬の染色体異常誘発性を検討するために，チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞（CHL/IU細胞）を用いて，ラット肝由来の代謝活性化系の存在下及び非存在下の6時間の短時間処理により染色体異常試験を実施した。これらの条件で陽性であったため，24時間連続処理の観察は行わなかった。被験物質はDMSOに溶解し，1用量あたり2枚のプレートを用いた。代謝活性化系存在下では10～160 μg/mL，代謝活性化系非存在下では0.156～180 μg/mLの濃度範囲内で独立した試験を2回あるいは3回実施した。すなわち，代謝活性化系の存在下では初回の試験を80, 100, 120，140及び160 μg/mLで，無毒性量を求めるための確認試験を10，20，40，60及び80 μg/mLで実施し，代謝活性化系の非存在下では初回の試験を120，140，160及び180 μg/mLで，1回目の確認試験を10, 30, 60, 90及び120 μg/mL, 2回目の確認試験を0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5及び10 μg/mLで実施した。

その結果，染色体の構造異常を持つ細胞の出現頻度が代謝活性化系の存在下では 140 μg/mL 以上，代謝活性化系の非存在下では 120 μg/mL 以上で陰性対照群と比較して有意に増加し，最大頻度はそれぞれ 9.0%（160 μg/mL）及び 17.0%（140 μg/mL）であった。加えて，染色体の数的異常を持つ細胞の出現頻度が代謝活性化系の存在下では 80 μg/mL 以上，代謝活性化系の非存在下では 2.5 μg/mL 以上で有意に増加し，最大頻度はそれぞれ 8%（160 μg/mL）及び 34.5%（10 μg/mL）であった。生存細胞数から算出した細胞増殖率は，用量依存的な減少を示した。また，被験物質処理時において 200 μg/mL まで析出は認められなかったが，処理終了時には 180 μg/mL 以上で析出が認められた。被験物質処理時において，培地には 200 μg/mL まで色調の変化は認められなかった。

以上のことから，本薬は代謝活性化の有無に関係なく，染色体の構造異常及び数的異常誘発能を有することが示された。染色体異常（数的異常）が認められない用量は 1.25 μg/mL 以下であった。

2.6.6.4.3 ラット肝臓不定期 DNA 合成試験

添付資料 4.2.3.3.2-1

本薬の DNA 損傷誘発性を検討するために，ラット肝細胞を用いて，不定期 DNA 合成誘発能をオートラジオグラフィー法により評価した。本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，250，500 及び 1000 mg/kg の投与量で 1 群雄各 3 例の SD ラット（8 週齢）に単回経口投

与した。陰性対照群には溶媒を，陽性対照群には 2-アセチルアミノフルオレン及びジメチルニトロソアミンを単回経口投与した。投与 2 時間及び 16 時間後に全動物から肝細胞を採取し，ネットグレイン（Net grains：NG）数及び修復細胞の割合を算出した。

陰性対照群と比較して，被験物質投与群の NG の数値は同等であった。したがって，本薬に不定期 DNA 合成誘発能はないと結論した。

2.6.6.4.4 ラット肝臓不定期 DNA 合成試験の条件下におけるトキシコキネティクス試験

添付資料 4.2.3.3.2-2

先に実施したラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験の条件下でのラットにおける全身曝露を評価するために，同様の方法にて，本薬を 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，1000 mg/kg の投与量で雄 6 例（対照群では雄 3 例）の SD ラット（8 週齢）に単回経口投与し，ペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

雄 1000 mg/kg における単回投与後のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は 216250.0 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 82 倍であった。

2.6.6.4.5 マウス小核試験

添付資料 4.2.3.3.2-3

本薬の染色体異常誘発性を検討するために，マウスを用いた小核試験を実施した。ICR マウス（7 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 250，500 及び 1000 mg/kg/日を単回経口投与した。陰性対照群には溶媒を，陽性対照群にはマイトマイシン C を単回腹腔内投与した。投与後 48 時間及び 72 時間に末梢血を採取し，小核を有する網状赤血球の出現頻度を算出した。

500 及び 1000 mg/kg 群の雌で投与後 48 時間に多染性赤血球数比が統計学的に有意に減少した。本薬を投与したいずれの群においても，陰性対照群と比較して小核を有する網状赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，本薬に小核誘発能はないと結論した。1000 mg/kg における単回投与後のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄が 288186.0 ng･h/mL，雌が 384792.0 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 109 倍及び 146 倍であった。

2.6.6.5　がん原性試験

2.6.6.5.1　マウス 2 週間反復経口投与がん原性予備試験（投与量設定試験）

添付資料 4.2.3.4.1-1(参)

マウス 13 週間反復経口投与がん原性予備試験の投与量設定のために，マウス 2 週間反復経口投与がん原性予備試験を実施した。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 群雌雄各 6 例の B6C3F1 マウス（6 週齢）に 200，500 及び 1500 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 2 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，剖検及び器官重量測定を実施した。サテライト群として，各時点で 1 群雌雄各 3 例の動物を用いて，投与 1 日及び 14 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

500 mg/kg/日群の雌 2 例，1500 /kg/日の群の雄 4 例及び雌全例が死亡し，死因は被験物質による胃の潰瘍性病変と考えられた。投与 8 日目に 1500 mg/kg/日群の全生存動物（サテライト群を含む）を途中剖検したが，器官重量測定，投与 14 日の血漿中薬物濃度測定は実施しなかった。

200 mg/kg/日以上の群では，雌雄において前胃に隆起巣が認められた。

200 及び 500 mg/kg/日群では，雌において胸腺重量及び子宮重量の減少が認められた。

500 及び 1500 mg/kg/日群では，一般症状として雌雄で黒色便，雌で糞便減少及び自発運動の減少が認められた。雌では体重及び摂餌量の減少が認められた。剖検では，雌で胸腺の小型化，脾臓の小型化，十二指腸，空腸，回腸及び／又は盲腸の暗赤色内容物，腎臓の褪色及び／又は白色巣が認められた。

500 mg/kg/日群では，雄で胸腺重量及び精巣重量の減少，雌で卵巣重量の減少が認められ，剖検において，雌で前胃の暗赤色巣及び陥凹巣，並びに前胃の腹壁との癒着が認められた。

1500 mg/kg/日群では，一般症状として雌雄で皮膚の蒼白化及び体温低下，雄で糞便減少及び自発運動の減少が認められた。雄では体重及び摂餌量の減少が認められた。剖検では，雌雄で全身性の蒼白化，皮膚の蒼白化，前胃の白色巣及び穿孔，並びに腺胃の暗赤色巣及び膀胱の膨満，雄で皮下浮腫，腹腔の過剰体液，胸腺の小型化，脾臓の小型化，胃の境界縁の白色巣，並びに空腸及び回腸の暗赤色内容物，雌で腺胃の白色巣及び肝臓の白色巣が認められた。

C_{max} 及び AUC_{24} は用量依存的に増加した。200 及び 1500 mg/kg/日群の AUC_{24} は投与 1 日では雌で雄より僅かに高値であったが，500 mg/kg/日群では性差は認められなかった。反復投与により，500 mg/kg/日群の雌の C_{max} が投与 1 日と同等であったことを除いて，200 及び 500 mg/kg/日群の C_{max} 及び AUC_{24} は減少していた。

以上のことから，がん原性試験の投与量設定試験であるマウス 13 週間反復経口投与がん原性予備試験における最大耐量は 200 から 500 mg/kg/日の間と推定され，高用量として 300 mg/kg/日を選択することとした。

2.6.6.5.2 マウス 13 週間反復経口投与がん原性予備試験（投与量設定試験）

添付資料 4.2.3.4.1-2

がん原性試験の投与量設定の目的で，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 群雌雄各 12 例の B6C3F1 マウス（6 週齢）に 30，100 及び 300 mg/kg/日の投与量で 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。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，血液学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，各時点で 1 群雌雄各 3 例の投与 1 日，7 及び 13 週におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

300 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 12 日に死亡した。この動物では，死亡前に自発運動の減少，皮膚の蒼白化及び低体温が認められた。病理組織学的検査では，前胃に高度のびらん／潰瘍及びリンパ器官／組織の萎縮が認められた。リンパ器官／組織の萎縮は，薬理作用若しくは前胃のびらん／潰瘍のストレスによるものと考えられた。

30 mg/kg/日以上の群では，雌雄でリンパ球数減少による白血球数減少，脾臓重量の減少が認められた。雄では肝臓重量の減少及び前胃の隆起巣が認められ，雌では赤血球数減少が認められた。病理組織学的検査では，雄において前胃に炎症細胞浸潤及び扁平上皮細胞の過形成が認められた。

100 mg/kg/日以上の群では，雌で肝臓重量の減少，前胃に炎症細胞浸潤及び扁平上皮細胞の過形成が認められた。

300 mg/kg/日群では，雌雄で脾臓に白脾髄の萎縮及び前胃にびらん／潰瘍，雄で体重減少，網状赤血球比率の増加及び脾臓の髄外造血の程度の増加傾向，雌で唾液腺重量及び卵巣重量の減少，胸腺重量の増加，並びに腎臓の尿細管再生及び硝子様尿円柱が認められた。

C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴って増加し，反復投与による影響はなく，性差は認められなかった。

以上の結果から，マウス 24 カ月間経口投与がん原性試験の最大耐量は 100 から 300 mg/kg/日の間と推定された。マウス 24 カ月間経口投与がん原性試験の投与量の設定に際しては，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）の医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research：CDER）の発がん性評価委員会（Carcinogenicity Assessment Committee：CAC）との事前相談［Response, 2013］にて，300 mg/kg/日では死亡があり，前胃に高度の潰瘍／びらんが認められたことから，高用量として 100 mg/kg/日を選択することとした。

2.6.6.5.3 マウス 24 カ月間経口投与がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1-3

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，1 群雌雄各 55 例の B6C3F1 マウス（6 週齢）に 10，40 及び 100 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 24 カ月間反復経口投与した。対照群-I 及び対照群-II 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を実施した。途中死亡動物はその都度，生存動物については 24 カ月間投与終了後に剖検し，器官重

量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，各時点で 1 群雌雄各 3 例の投与 1 日，13 週及び 26 週における血漿中のペフィシチニブ，M2 及び M4 濃度を測定した。

生存率，一般状態，触診による表在性腫瘤，体重及び摂餌量について，被験物質投与に関連した変化は認められなかった。雌で脾臓重量の減少が 40 及び 100 mg/kg/日群に認められたが，本薬の薬理作用（免疫抑制作用）によるものと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では，被験物質投与に関連する腫瘍発生を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍性病変として，胃では，剖検で 100 mg/kg/日群の雌雄で前胃の隆起巣の発生頻度の増加が認められた。病理組織学的検査では，100 mg/kg/日群の雌雄で扁平上皮過形成の発生頻度の増加，雄では前胃のびらん／潰瘍の発生頻度の増加が認められた。肝臓では，病理組織学的検査で，40 及び 100 mg/kg/日群の雌において肝細胞の空胞化の発生頻度の増加，100 mg/kg/日群の雄において明細胞性変異細胞巣の発生頻度の増加が認められた。

ペフィシチニブ及び各代謝物（M2 及び M4）の C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴って増加した。ペフィシチニブでは明らかな性差は認められなかった。M2 について，雄の C_{max} 及び AUC_{24} は雌より低かった。M4 について，投与 1 日の C_{max} 及び AUC_{24} はいずれの投与量においても明らかな性差は認められなかったが，投与 13 週及び 26 週の雌の C_{max} 及び AUC_{24} は雄よりやや高かった。10 mg/kg/日群の雌の M2 の AUC_{24} を除き，投与 13 週のペフィシチニブ，M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24} は，いずれの投与量においても雌雄ともに投与 1 日より低かったが，投与 13 週と投与 26 週ではほぼ同等であった。

以上のことから，本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断された。がん原性評価可能な最高投与量である 100 mg/kg/日における投与 26 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，雄が 9921 ng･h/mL，雌が 10800 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 3.8 倍及び 4.1 倍であった。

2.6.6.5.4 ラット 2 週間反復経口投与がん原性予備試験（投与量設定試験）

添付資料 4.2.3.4.1-4(参)

ラット 13 週間反復経口投与がん原性予備試験の投与量設定のために，ラット 2 週間反復経口投与がん原性予備試験を実施した。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 群雌雄各 6 例の Wistar Hannover ラット（6 週齢）に 200，500 及び 1500 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 2 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，剖検及び器官重量測定を実施した。サテライト群として，各時点で 1 群雌雄各 3 例の動物を用いて，投与 1 日及び 14 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

1500 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 7 日に死亡し，死因は被験物質による胃の潰瘍性病変と考えられた。

200 mg/kg/日以上の群では，雌雄で胸腺重量及び脾臓重量の減少，雄で胸腺及び／又は脾臓の小型化が認められた。

500 及び 1500 mg/kg/日群では，雌で卵巣重量の減少が認められた。剖検では，雌雄で前胃の暗赤色巣，雄で前胃の隆起巣，雌で胸腺の小型化が認められた。

1500 mg/kg/日群では，一般症状として雌雄で赤色便，雌で皮膚の蒼白化及び粗毛，雄で赤色尿が認められ，雌雄で体重減少及び摂餌量減少が認められた。雌で下垂体重量，唾液腺重量及び子宮重量の減少，雄で精嚢重量減少，肝臓重量及び腎臓重量の増加が認められた。剖検では，雌雄で下顎リンパ節の小型化，腺胃の暗赤色巣，胃の境界部の暗赤色巣，雄で胃の境界部の隆起巣，前立腺及び精嚢の小型化，雌で胃の拡張，前胃の隆起巣，漿膜暗赤色巣及び穿孔，十二指腸及び空腸の壁の肥厚，十二指腸及び回腸の穿孔，回腸の白色巣，粗毛及び皮膚の蒼白化，脾臓の小型化，子宮の小型化及び腹腔の過剰体液が認められた。

C_{max} は投与 1 日では雌の 500 mg/kg/日群が 200 mg/kg/日群と比べてやや高値を示したが, 雄の全ての投与群及び雌の 500 mg/kg/日と 1500 mg/kg/日では用量に依存した増加が認められなかった。また，雄よりも雌でやや高い傾向であった。AUC_{24} は投与 1 日では用量依存的に増加していた。200 mg/kg/日群と 500 mg/kg/日群で性差はなかったが, 1500 mg/kg/日群では雌が雄より高値であった。反復投与により，C_{max} 及び AUC_{24} について，200 mg/kg/日群の雄を除いて，減少していた。

以上のことから, がん原性試験の投与量設定試験であるラット 13 週間反復経口投与がん原性予備試験における最大耐量は 200 から 500 mg/kg/日の間と推定され, 高用量として 300 mg/kg/日を選択することとした。

2.6.6.5.5 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）

添付資料 4.2.3.4.1-5

がん原性試験の投与量設定の目的で，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 群雌雄各 10 例の Wistar Hannover ラット（6 週齢）に 30，100 及び 300 mg/kg/日の投与量で 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。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，血液学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，各時点で 1 群雌雄各 3 例の投与 1 日，7 及び 13 週におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

300 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 23 日から赤色尿の排泄，投与 49 日に体重及び摂餌量の減少，投与 51 日に自発運動の減少，呼吸緩徐，皮膚の蒼白及び体温低下が認められたため瀕死屠殺した。病理組織学的検査では，腎臓で尿細管／腎盂拡張，尿細管再生，腎盂／腎乳頭の結晶状物質，巣状性の腎盂上皮過形成，腎乳頭部壊死，硝子様／顆粒状の尿円柱が認められた。結晶状物質はペフィシチニブ又はその代謝物と考えられ，腎乳頭部壊死，赤色尿との関連が考えられた。前胃のびらん／潰瘍，小腸及び大腸の粘膜の細胞浸潤，粘膜上皮細胞の単細胞壊死などが認められた。加えて，薬理作用（免疫抑制作用）によると考えられるリンパ器官／組織の萎縮が認められた。これらのなかで，前胃のびらん／潰瘍が最も顕著であったことから，瀕死状態は消化管障害による衰弱によりもたらされたと考えられた。

30 mg/kg/日群では，雌雄で白血球数及びリンパ球数の減少，胸腺重量及び脾臓重量の減少，腺胃の暗赤色巣，雄で好酸球数の減少が認められた。病理組織学的検査では，雌雄で下顎及び腸間膜リンパ節の萎縮及び腺胃のびらん，雄で胃粘膜の細胞浸潤，雌で前胃のびらん／潰瘍及び直腸粘膜上皮の単細胞壊死が認められた。

100 mg/kg/日群では，雌雄で白血球数及びリンパ球数の減少，雄で赤血球数及び好酸球数の減少及び MCV の増加が認められた。剖検では，雌雄で腺胃の暗赤色巣，胸腺の小型化，胸腺重量及び脾臓重量の減少，雌で下顎リンパ節の小型化が認められた。病理組織学的検査では，雌雄で胸腺，下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節，パイエル板（回腸）及び脾臓の白脾髄の萎縮，腺胃における腺拡張，びらん及び粘膜上皮の単細胞壊死，前胃のびらん／潰瘍，雄で脾臓の髄外造血の程度の増加傾向，赤脾髄の褐色色素の増加，肺の肺胞内の泡沫状マクロファージ，胃粘膜の細胞浸潤及び出血，十二指腸の粘膜再生及び細胞浸潤，直腸粘膜の細胞浸潤，肝臓のグリソン鞘内の細胞浸潤及び微小肉芽腫／細胞浸潤，腎臓の腎盂内の細胞浸潤及び腎盂上皮の巣状性過形成，雌で胃に粘膜／粘膜下浮腫，直腸に腺拡張及び粘膜上皮の単細胞壊死，卵巣の黄体細胞の壊死が認められた。

300 mg/kg/日群では，100 mg/kg/日群で認められた変化に加えて，雌雄で好中球数増加，前胃の暗赤色巣及び扁平上皮過形成，回腸粘膜の細胞浸潤，腎臓の腎盂／腎乳頭の結晶状物質，雄で肺に白色巣，前胃の陥凹巣及び結節，胸骨髄及び大腿骨髄の顆粒球系造血亢進（顆粒球系細胞数の増加）及び細胞数減少，肺の肉芽腫，顎下腺の腺房細胞肥大，肝細胞のびまん性肥大，腎臓の腎盂の細胞残屑，腸間膜リンパ節内の形質細胞増加，雌では赤色尿，赤色便，好酸球数の減少，MCV の増加，活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮，腎臓の褪色，肺の肺胞内の細胞浸潤，空腸の粘膜の細胞浸潤，結腸の粘膜再生及び粘膜細胞浸潤，腎臓の尿細管拡張が認められた。

C_{max} 及び AUC_{24} は投与 1 日では用量の増加に伴って増加し，投与 7 週及び 13 週では雄において 300 mg/kg/日群で 100 mg/kg/日群と同等又は僅かに低値であったことを除き，用量依存的に増加していた。C_{max} 及び AUC_{24} について，反復投与の影響は，30 及び 100 mg/kg/日群の雌雄では認められなかったが，300 mg/kg/日群の雌雄では減少傾向を示した。性差は，雌で雄より僅かに高値であった。

以上の結果から，ラット 24 カ月間経口投与がん原性試験の最大耐量は 300 mg/kg/日未満と推定された。ラット 24 カ月間経口投与がん原性試験の投与量の設定に際しては，FDA の CDER の CAC との事前相談［Response, 2013］にて，300 mg/kg/日では瀕死屠殺があり，100 mg/kg/日では，腺胃のびらん及び粘膜上皮の単細胞壊死，前胃のびらん／潰瘍といった所見が認められ，がん原性試験での許容量ではないと考えられたことから，高用量として 50 mg/kg/日を選択することとした。

2.6.6.5.6 ラット 24 カ月間経口投与がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1-6

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 群雌雄各 55 例の Wistar Hannover ラット（6 週齢）に 5，20 及び 50 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 24 カ月間反復経口投与した。対照

群-I 及び対照群-II 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を実施した。途中死亡動物はその都度，生存動物については 24 カ月間投与終了後に剖検し，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，各時点で 1 群雌雄各 3 例の投与 1 日，13 週及び 26 週における血漿中のペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 濃度を測定した。

生存率，一般状態について，被験物質投与に関連した変化は認められなかった。表在性腫瘤を有する動物が 50 mg/kg/日群の雄で増加した。これらは頭部/頸部の頬部，下顎部あるいは頭部の腫瘤であった。体重及び摂餌量の減少が 20 及び 50 mg/kg/日群の雄に認められた。胸腺重量の増加が 20 及び 50 mg/kg/日群の雌に認められた。本薬の薬理作用（免疫抑制作用）に起因すると考えられる脾臓重量の減少が雌の全ての投与群に認められた。剖検では雌の全ての投与群で胸腺結節の発生頻度が増加した。

病理組織学的検査の結果，腫瘍性変化として，胸腺で良性胸腺腫の発生頻度の上昇が，雌で 20 mg/kg/日以上の群で認められたが，雄では認められなかった（表 2.6.6- 2）。過形成と悪性胸腺腫の発生頻度に対照群との差は認められなかった。20 mg/kg/日群の雌では，良性胸腺腫の発生頻度は対照群-I 及び複合対照群-I+II との比較では統計学的有意差が認められたが，対照群-II との比較においては統計学的には有意な差は認められなかった。50 mg/kg/日群の雌では，対照群-I，対照群-II 及び複合対照群-I+II のいずれの対照群との比較においても統計学的に有意に良性胸腺腫の発生頻度が上昇した（表 2.6.6- 2）。ほかの全ての腫瘍の発生頻度は対照群-I 又は対照群-II と同程度であった。

表 2.6.6- 2　　ラットにおける胸腺の増殖性変化（良性及び悪性胸腺腫並びに過形成）の発生例数

性	雄					雌				
投与量（mg/kg/日）	0[a]	0[b]	5	20	50	0[a]	0[b]	5	20	50
検査例数（胸腺）	54	55	55	55	54	55	55	55	55	55
過形成（総数）	2	1	2	6	0	4	0	4	6	6
軽微	0	0	0	3	0	1	0	2	2	1
軽度	1	0	0	1	0	1	0	0	2	4
中等度	1	1	2	2	0	2	0	2	2	1
良性胸腺腫	6	5	7	7	6	5	8	13	18**[##]	26**[##¥¥]
悪性胸腺腫	0	1	0	0	0	0	0	1	1	2
胸腺腫（良性及び悪性）及び過形成	8	7	9	12	6	9	8	16	22**[##¥¥]	33**[##¥¥]

数値は例数，a：対照群-Ⅰ，b：対照群-Ⅱ

**：p<0.01（対照群 I 及び対照群 II の併合群との統計学的有意差水準，Peto 検定）

[##]：p<0.01（対照群 I との統計学的有意差水準，Peto 検定）

[¥¥]：p<0.01（対照群 II との統計学的有意差水準，Peto 検定）

非腫瘍性病変として，肝臓では，病理組織学検査で細胞質の微小空胞及び細胞質封入体を伴う肝細胞変性，卵円形細胞の過形成の発生頻度の増加及び程度の悪化並びに好酸性変異細胞巣の発生頻度の増加が 50 mg/kg/日群の雄に認められた。腎臓では，病理組織学検査で腎盂炎及び尿路上皮の過形成の発生頻度の増加及び程度の悪化が 50 mg/kg/日群の雄に認められた。消化管では，剖

検で腺胃の暗赤色巣の発生頻度の増加が 50 mg/kg/日群の雄に認められた。病理組織学検査では腺胃及び十二指腸のびらん／潰瘍の発生頻度の増加が 50 mg/kg/日群の死亡及び瀕死解剖例の雄に認められた。ハーダー腺では，病理組織学検査で腺房細胞の多核化が雄の全ての投与群及び 50 mg/kg/日群の雌に認められた。

感染による二次的な変化と考えられる所見として，剖検では頭部／頸部の結節の発生頻度の増加が 20 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌雄に，頭部／頸部の膿瘍の発生頻度の増加が 20 及び 50 mg/kg/日群の雌雄に, 下顎リンパ節の大型化の発生頻度の増加が 50 mg/kg/日群の雄に認められた。病理組織学検査では皮膚／皮下組織，ハーダー腺，肺，顎下腺，心臓，胃，盲腸，頭部／頸部，後肢，前肢，尾，耳及び眼窩外涙腺に化膿性肉芽腫性炎又は化膿性炎である感染性病変が 20 及び／又は 50 mg/kg/日群の雌及び／又は雄に認められ，骨髄（胸骨及び大腿骨）及び脾臓の顆粒球系造血亢進（顆粒球系細胞数増加）の発生頻度の増加並びに脾臓及び下顎リンパ節の形質細胞増加の発生頻度の増加が 50 mg/kg/日群の雌雄の両方もしくはいずれかに認められた。

感染又は一般状態の悪化に関連すると考えられる変化として以下が認められた。剖検では腸間膜リンパ節の嚢胞及び腺胃の暗赤色巣の発生頻度の増加が，50 mg/kg/日群の雄に認められた。病理組織学検査では腸間膜リンパ節の嚢胞状リンパ洞拡張の発生頻度及び程度の増加が 50 mg/kg/日群の雌雄に，眼の角膜炎の発生頻度の増加が 20 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌雄に，胃の扁平上皮の過形成が 50 mg/kg/日群の雄の死亡又は瀕死解剖例に，腸間膜リンパ節の傍皮質のリンパ球過形成の発生頻度の増加が 50 mg/kg/日群の雌に認められた。

ペフィシチニブ及び各代謝物の C_{max} 及び AUC_{24} は，投与 1 日の雄の M1 の C_{max} を除いて，雌雄ともに用量の増加に伴い増加した。ペフィシチニブ，M1 及び M2 について，雄の C_{max} 及び AUC_{24} は，雌より低かった。M4 について，投与 1 日の C_{max} 及び AUC_{24} は，いずれの投与量においても明らかな性差は認められなかった。投与 13 週及び 26 週では，50 mg/kg/日群の C_{max} に性差は認められなかったが，50 mg/kg/日群の雌の AUC_{24} 及びその他の投与量の雌の C_{max} 及び AUC_{24} は雄より低かった。ペフィシチニブ及び M1 の C_{max} 及び AUC_{24} は，いずれの投与量においても雌雄ともに反復投与による影響は認められなかった。投与 13 週の 5 及び 20 mg/kg/日群の雌雄における M2 の C_{max} 及び AUC_{24} は，投与 1 日より低かったが，投与 26 週とほぼ同等であった。50 mg/kg/日群では，M2 の C_{max} 及び AUC_{24} は雌雄ともに反復投与による影響は認められなかった。投与 13 週の雌の M4 の C_{max} 及び AUC_{24} は，いずれの投与量においても投与 1 日より低かったが，投与 26 週とほぼ同等であった。雄では，M4 の C_{max} 及び AUC_{24} はいずれの投与量も反復投与による影響は認められなかった。

以上のことから，本薬のラット 24 カ月間投与により，雌の 20 mg/kg/日以上の群で良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた。非発がん投与量は雄では 50 mg/kg/日，雌では 5 mg/kg/日であった。非発がん投与量における投与 26 週のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は, 雄が 14880 ng･h/mL, 雌が 1269 ng･h/mL であり, 最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL, CL-PK20）の 5.6 倍及び 0.5 倍であった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.1-1

本薬を溶媒（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/日の投与量で 1 群雌雄各 20 例の SD ラットに，雄動物に対しては交配前 2 週間及び同群の雌動物との交配期間を含めて剖検の前日まで，雌動物に対しては交配前 2 週間及び同群の雄動物との交配期間を経て妊娠 7 日までの期間，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。一般状態及び性周期の観察，体重及び摂餌量の測定及び剖検を実施し，雌は妊娠 14 日に帝王切開し，黄体数，着床数，生存胚数及び死亡胚数を記録した。雄は交配期間終了後に剖検した。

雌雄の一般毒性に関しては，いずれの投与群においても，一般状態，体重，摂餌量及び剖検所見に影響は認められなかった。

初期胚発生に関して，100 mg/kg/日群では着床後死亡率の増加及び生存胚数の減少が認められたが，着床数及び着床前死亡率については，いずれの投与群においても影響は認められなかった。雌雄の生殖機能に関しては，いずれの投与群においても，性周期，交尾までに要した日数，交尾率，受胎率，黄体数に対する影響は認められなかった。

以上のことから，本試験における雌雄の一般毒性及び生殖機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。

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

ラット胚・胎児発生に関する試験の投与量設定試験として，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 群 5～6 例の SD 妊娠ラットの器官形成期に 100，300 及び 1000 mg/kg/日の投与量で経口投与した（添付資料 4.2.3.5.2-1(参)）。その結果，1000 mg/kg/日群では妊娠 19 日に母動物 5 例中 1 例が死亡し，死亡例では，膣出血，自発運動の減少，眼周囲赤色物付着及び耳介蒼白，脾臓の小型化，胸腺不明瞭及び腺胃の暗赤色巣が認められた。生存 4 例中 3 例で全胚・胎児死亡が認められ，着床後死亡率は 80.8%であった。300 mg/kg/日群では，母動物の一般状態，摂餌量及び体重に影響は認められなかったが，着床後死亡率の増加及び胎児体重の減少が認められ，四肢外表異常（無指，短指，欠指，合指，爪欠損又は内反足）の発現率増加が認められた。これらの結果より，本試験の高用量を 300 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，30，100 及び 300 mg/kg/日の投与量で 1 群 20 例の SD 妊娠ラットに着床から硬口蓋閉鎖の期間（妊娠 7 から 17 日）に 1 日 1 回経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。母動物の一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定及び剖検を実施した。母動物は妊娠 20 日に帝王切開し，子宮内検査を行い，胎児体重測定並びに外表，内臓及び骨格を観察した。サテライト群として 1 群 8 例（対照群は 4

例）の母動物を用いて，妊娠 7 日及び 17 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

母動物において，いずれの投与群においても一般状態への影響は認められなかった。300 mg/kg/日群では，体重及び摂餌量の増加が認められたが，軽度な変化であり，毒性学的な意義はないと考えられた。

胚・胎児への影響として，全ての投与群で胎児体重の減少が認められ，100 及び 300 mg/kg/日群では有意に低値であった。いずれの投与群でも生存胎児数，胚・胎児死亡数，着床後死亡率及び性比に影響は認められなかったが，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）の発現率が有意に増加していた。内臓検査では，300 mg/kg/日群で，異常及び変異の発現率の増加が認められ，主な内臓異常は心室中隔膜性部欠損及び鎖骨下動脈起始異常，主な変異は胸腺頸部残留及び左臍動脈であった。骨格検査では，全ての投与群で，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。骨化進行度の指標である胸骨分節骨化数は，いずれの投与群においても有意に低値であった。

妊娠 7 日及び 17 日の C_{max} 及び妊娠 7 日の AUC_{24} は用量比以下の増加であった。妊娠 17 日の AUC_{24} は 30～100 mg/kg/日で用量比以下の増加であったが，100～300 mg/kg/日では用量比以上の増加であった。反復投与により C_{max} は減少する傾向にあったが，AUC_{24} はほぼ同等であった。

以上のことから，本薬は胎児に催奇形性及び発育遅延を有することが示された。本試験における母動物に対する無毒性量は 300 mg/kg/日であったが，胚･胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日未満であり決定されなかった。

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）

添付資料 4.2.3.5.2-3

先に実施したラット胚・胎児発生試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）において，母動物に対する無毒性量は 300 mg/kg/日であったが，全ての用量で胎児に胎児体重の減少，骨格異常及び内臓異常の発現率の増加及び骨化遅延が認められ，胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日未満であり決定されなかった。そのため，本試験では，これらに対する無毒性量を求めるため，本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，1，3 及び 10 mg/kg/日の投与量で 1 群 19～20 例の SD 妊娠ラットに着床から硬口蓋閉鎖の期間（妊娠 7 から 17 日）に 1 日 1 回経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。母動物の一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定及び剖検を実施した。母動物は妊娠 20 日に帝王切開し，子宮内検査を行い，胎児体重測定並びに外表及び骨格を観察した。サテライト群として 1 群 6 例（対照群は 3 例）の母動物を用いて妊娠 7 日及び 17 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

母動物において，いずれの投与群にも，一般状態，体重，摂餌量，剖検所見及び着床数に影響は認められなかった。

胚・胎児では，いずれの投与群にも，生存胎児数，胚・胎児死亡数，着床後死亡率，胎児体重，胎盤重量，性比，胎児の外表及び骨格所見並びに骨化進行度に影響は認められなかった。以上より，本試験において本薬による胎児発育遅延，胚・胎児致死及び催奇形性は示されなかった。

妊娠 7 日及び 17 日の C_{max} 及び AUC_{24} は 1～10 mg/kg/日で用量に比例して増加した。反復投与により C_{max} は増加する傾向にあったが，AUC_{24} はほぼ同等であった。

以上のことから，胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と結論された。10 mg/kg/日におけるペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，3236.6 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 1.2 倍であった。

2.6.6.6.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2-4(参)，4.2.3.5.2-5

ウサギ胚・胎児発生に関する試験のための投与量設定試験として，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 群 5～6 例の NZW 妊娠ウサギの器官形成期に 3, 10 及び 30 mg/kg/日を経口投与した（添付資料 4.2.3.5.2-4(参)）。その結果，30 mg/kg/日群では，妊娠 15～20 日の間に母動物 6 例中 5 例が死亡したため，胚・胎児に対する影響は評価されなかった。これらの母動物では，自発運動の減少，頻呼吸及び外陰部出血が認められ，投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。10 mg/kg/日群では，母動物で摂餌量の減少傾向があり，胚・胎児では着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少傾向が認められた。3 mg/kg/日群では，母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。これらの結果より，本試験の高用量を 10 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，1，3 及び 10 mg/kg/日の投与量で 1 群 17～20 例の NZW 妊娠ウサギに着床から硬口蓋閉鎖の期間（妊娠 6 から 18 日）に 1 日 1 回経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。母動物の一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定及び剖検を実施し，妊娠 28 日に帝王切開して子宮内検査を行い，胎児の外表，内臓及び骨格を観察した。サテライト群として 1 群 4～5 例の母動物を用いて，妊娠 6 日及び 18 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

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）で摂餌量の減少が認められた。剖検では，流産した 1 例で胃粘膜に赤色巣が認められた。1 及び 3 mg/kg/日群では，影響は認められなかった。

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，性比，胎盤の重量及び外観，胎児の外表，内臓所見に影響は認められなかった。骨格検査で胸骨分節癒合及び胸骨分節の糸状癒合の発現頻度の増加が認められたが，胸骨分節癒合の発現頻度は，背景値の範囲内であったことから，本薬の催奇形性を示唆するものではないと考えられた。胸骨分節糸状癒合は，自然発生性の変化であり，胸骨分節は将来完全に癒合することから，毒性学的意義はないと考えられた。骨化進行度には影響は認めら

れなかった。1 及び 3 mg/kg/日群では，影響は認められなかった。本試験において，本薬による胚・胎児致死性は示されたが，胎児発育遅延及び催奇形性は示されなかった。

妊娠 6 日及び 18 日の C_{max} 及び AUC_{24} は 1～10 mg/kg/日で用量依存的に増加し，反復投与により増加傾向を示した。

以上のことから，本試験における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。3 mg/kg/日におけるペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，2478.7 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL, CL-PK20）の 0.9 倍であった。

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

添付資料 4.2.3.5.3-1

本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，3，10 及び 100 mg/kg/日の投与量で 1 群 18～20 例の SD 妊娠ラットに着床から離乳前日までの期間（妊娠 7 日から授乳 20 日）に 1 日 1 回経口投与した。対照群には溶媒のみを同様の方法で投与した。母動物の一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，分娩，出産児数及び授乳期の哺育状況を観察した後，出生児を離乳し，母動物を剖検した。出生児について，出生時の性比及び外表，生死，剖検及び離乳淘汰児の骨格の観察，体重測定を実施し，身体発達，感覚及び反射機能，行動及び生殖機能について検査した。サテライト群として 1 群 6 例（対照群は妊娠 7 日は 2 例，授乳 20 日は 3 例）の母動物を用いて妊娠 7 日及び授乳 20 日における血漿中のペフィシチニブ及び代謝物 M2 濃度を経時的に測定した。

母動物への影響として，100 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 22 日の分娩中に死亡した。この例では，妊娠 21 日までの体重増加及び摂餌量に異常はなく，妊娠 22 日の分娩中の一般状態にも異常はなかった。死亡が確認されるまでに，8 例の出生児が娩出され，これらの出生児に異常はなかった。剖検時に 5 胎児が子宮内に残存し，1 例の頭部が子宮頸部から膣に出ている状態であった。死因は分娩遷延を伴う難産と考えられた。この死亡のほかには，いずれの投与群においても一般状態，体重，摂餌量及び剖検所見に影響は認められなかった。生殖機能について，いずれの投与群においても哺育状態に異常はなく，出産率，妊娠期間，着床痕数，死産児率，出生児数及び出生率に影響は認められなかった。

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。この群では，統計学的な有意差はないものの，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）。10 mg/kg/日以下の群では，類似の変化はなかった。別に実施したラットにおける胚・胎児発生試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）で波状肋骨及び骨化遅延が観察されたが，それらの変化を有する児は本試験の生後 21 日には観察されなかった。出生児の外表観察，性比，生後 21 日生存率，身体発達，感覚及び反射機能，行動（オープンフィールド検査，ロータロッド検査及び複合 T 字型水迷路検査）並びに交配及び受胎能，F_1 母動物の体重，妊娠中期子宮内所見及び生後の各段階における剖検所見には影響は認められなかった。

ペフィシチニブ及び M2 の C_{max} 及び AUC_{24} は，用量の増加に伴い増加した。ペフィシチニブについて，反復投与により，C_{max} は 3 mg/kg/日群で増加が認められ，10 及び 100 mg/kg/日では減少が認められた。AUC_{24} は全ての投与群で反復投与により軽微な減少が認められた。M2 について，反復投与により，C_{max} は 3 mg/kg/日では差は認められなかったが，10 及び 100 mg/kg/日では減少が認められた。AUC_{24} は全ての投与群で反復投与により減少が認められた。

以上のことから，本試験における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。10 及び 100 mg/kg/日におけるペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，1785 ng･h/mL 及び 37090 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 0.7 倍及び 14 倍であった。

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　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

添付資料 4.2.3.7.5-1

B6C3F1 マウスにおいてペフィシチニブ及び代謝物の全身曝露量を評価するため，本薬を溶媒（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/日の投与量で 1 群雌雄各 64 例（対照群では雌雄各 11 例）の B6C3F1 マウス（6 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，体重測定を実施し，投与 1 日，投与 2 週及び 4 週における血漿中のペフィシチニブ及び代謝物（M1，M2 及び M4）濃度を経時的に測定した。

いずれの投与群においても，一般状態及び体重に被験物質投与の影響は認められなかった。

M1 濃度は全ての群の全ての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 C_{max} 及び AUC_{24} は，いずれの投与日においても雌雄とも用量の増加に伴って増加した。ペフィシチニブ及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24} に明らかな性差はなかったが，雄の M2 の C_{max} 及び AUC_{24} は雌より低かった。雄における M2 と M4 の AUC_{24} はほぼ同等であった。一方，雌における M2 の AUC_{24} は雌における M4 の AUC_{24} より高かった。反復投与による影響として，ペフィシチニブについて，100 mg/kg/日の雌で C_{max} が僅かに増加したが，AUC_{24} はいずれの投与群の雌雄でも明らかな影響はなかった。M2 について，100 mg/kg/日の雌の AUC_{24} が僅かに減少，10 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日の雌の C_{max} が僅かに増加した。M4 について，10 及び 30 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日の雌雄の C_{max} 及び／又は AUC_{24} が僅かに減少していた。

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

添付資料 4.2.3.7.5-2

SD ラットにおいてペフィシチニブ及び代謝物の全身曝露量を評価するため，本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，30 及び 100 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 12 例の SD ラット（6 週齢）に 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。一般状態の観察，体重測定を実施し，投与 1 日，14 及び 28 日における血漿中のペフィシチニブ及び代謝物（M1，M2 及び M4）濃度を経時的に測定した。

いずれの投与群においても，一般状態及び体重に被験物質投与の影響は認められなかった。

ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24} はいずれの投与日においても用量の増加に伴って増加し，反復投与による明らかな変化は認められなかった。30 mg/kg/日の C_{max} が雄より雌で高かったことを除き，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24} に明らかな性差は認められなかった。

M1, M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24} はいずれの投与日においても用量の増加に伴って増加した。M4 については，反復投与により C_{max} 及び AUC_{24} の明らかな変化は認められず，明らかな性差も認められなかった。M1 及び M2 については，反復投与により雌では C_{max} 及び AUC_{24} に明らかな変化が認められなかったが，雄では C_{max} 及び AUC_{24} とも減少していた。C_{max} 及び AUC_{24} は雄よりも雌で高かった。

雄の投与 1 日の AUC_{24} はペフィシチニブが最も高く，次いで M2，M4，M1 の順であった。雄の投与 28 日では AUC_{24} はペフィシチニブが最も高く，M2 の AUC_{24} は M4 と同等又はそれ未満まで減少した。これに対し，雌の AUC_{24} は，投与期間を通してペフィシチニブが最も高く，次いで M2，M1，M4 の順であった。

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

添付資料 4.2.3.7.5-3

Wistar Hannover ラットにおいてペフィシチニブ及び代謝物の全身曝露量を評価するため，本薬を溶媒（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/日の投与量で 1 群雌雄各 13 例（対照群では雌雄各 4 例）の Wistar Hannover ラット（6 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，体重測定を実施し，投与 1 日，投与 2 週及び 4 週における血漿中のペフィシチニブ及び代謝物（M1, M2 及び M4）濃度を経時的に測定した。

いずれの投与群においても，一般状態及び体重に被験物質投与の影響は認められなかった。

ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24} は，雌雄とも用量の増加に伴って増加した。ペフィシチニブの AUC_{24} は，明らかな性差はなかったが，C_{max} は，いずれの用量においても

雄で雌より低かった。M1 及び M2 の C_{max} 及び AUC_{24} は，いずれの用量においても雄で雌より低く，M4 の AUC_{24} は，投与 2 週及び 4 週において，100 mg/kg/日の雄で雌より僅かに高かったが，C_{max} に明らかな性差はなかった。M2 の AUC_{24} は M1 より高かった。一方，M1 の AUC_{24} は M4 とほぼ同等又は僅かに高かった。反復投与により，ペフィシチニブと M4 の AUC_{24} は 100 mg/kg/日の雌で僅かに減少，M2 の C_{max} 及び／又は AUC_{24} は 10 及び 30 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日の雌雄で僅かに減少した。いずれの投与群の雌雄においても，ペフィシチニブ，M1 及び M4 の C_{max}，M1 の AUC_{24} に反復投与による明らかな影響は認められなかった。

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

添付資料 4.2.3.7.5-4

カニクイザルにおいてペフィシチニブ及び代謝物の全身曝露量を評価するため，本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，15 及び 30 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 3 例に 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量測定を実施し，投与 1 日，14 及び 28 日における血漿中のペフィシチニブ及び代謝物（M1，M2 及び M4）濃度を経時的に測定した。

30 mg/kg/日群の雌雄で，軟便，嘔吐が散発的にみられ，雌 1 例で体重及び摂餌量が一過性に減少した。

ペフィシチニブについては，C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴う増加は認められず，個体差も大きかった。また，C_{max} 及び AUC_{24} とも，雄より雌でおおむね高かった。投与 28 日における 30 mg/kg/日の雄の C_{max} 及び AUC_{24} が，投与 1 日及び 14 日よりも低い傾向にあったことを除いて，反復投与による明らかな変化は認められなかった。M1，M2 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24} はペフィシチニブより低かったが，プロファイル（用量依存性，性差及び反復投与の影響）はペフィシチニブと同様であった。代謝物のうち，C_{max} 及び AUC_{24} が最も高かったのは M2 であり，次いで M4，M1 の順であった。

2.6.6.8.5 代謝物 M4 のラット 4 週間経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.5-5(参)，4.2.3.7.5-6

代謝物 M4 の 1 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-5(参)）において，1000 mg/kg/日まで死亡はなく，毒性は認められなかった。そのため，本試験では高用量に 1000 mg/kg を設定した。M4 を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，100，300 及び 1000 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD 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。対照群及び 1000 mg/kg/日群には雌雄各 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，器官重量測定及び

病理組織学的検査を実施した。サテライト群として 1 群雌雄各 6 例（対照群では雌雄各 3 例）の動物を用いて投与 1 日，14 日及び 28 日における血漿中の M4 濃度を経時的に測定した。

100 及び 300 mg/kg/日群では，毒性は認められなかった。

1000 mg/kg/日群では，雄の全例及び雌 5 例において，内容物増加を伴う盲腸の拡張が認められた。雄では，体重増加量及び摂餌量の減少が投与 1～3 日に認められ，尿 pH の低下及び肝臓重量の僅かな減少が認められた。雌では，AST 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase : ALT）の僅かな増加が認められた。体重増加量及び摂餌量の減少は一過性であること，その他の変化については関連する病理組織所見が認められなかったため，これらの変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

投与期間中に認められた全ての変化は，4 週休薬後には消失した。

C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴って増加し，特に 1000 mg/kg/日では，雌雄ともに用量比を上回る増加を示した（投与 1 日，14 日及び 28 日）。300 mg/kg/日の雌では，C_{max} 及び AUC_{24} は用量比を上回る増加を示した（投与 1 及び 14 日）。100 mg/kg/日の雌雄及び 300 mg/kg/日の雄における C_{max} が反復投与により増加したことを除いて，C_{max} 及び AUC_{24} は投与期間中ほぼ一定であった。投与期間を通して，性差は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg/日と結論した。1000 mg/kg/日の投与期間中に認められた変化は，4 週間の休薬により回復した。

2.6.6.8.6 カニクイザルにおけるイムノフェノタイピング試験

添付資料 4.2.3.7.7-1(参)

本薬のイムノフェノタイプ及び STAT5 のリン酸化に対する影響を調べるため，本薬を溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）に懸濁し，1，3 及び 10 mg/kg/日の投与量で 1 群各 6 例の雄カニクイザルに 1 日 1 回 6 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。投与期間終了後 3 週間の休薬による変化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，血液学的検査，フローサイトメトリーを用いたリンパ球サブセット解析を実施した。また，採取した血液を IL-2 で処理し，CD3 陽性リンパ球に占めるリン酸化 STAT5 陽性細胞の比を求めた。加えて，投与 1 日，21 日及び 41 日におけるペフィシチニブの血漿中薬物濃度を経時的に測定した。

一般状態，体重，摂餌量及び血液学的検査において影響は認められなかった。

イムノフェノタイピングでは，投与 35 日に，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数に占める $CD3^-CD16^+$ 及び $CD16^+$ 細胞（NK 細胞）の細胞数比の低下，10 mg/kg/日群では，対照群と比較して，$CD3^-CD16^+$ 及び $CD16^+$ 細胞数の減少が認められた。投与 41 日においては，3 及び 10 mg/kg/日群で，対照群と比較して，投与前に対する $CD3^+CD4^+$（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。また，10 mg/kg/日群では，対照群と比較して，$CD28^+CD95^-$ 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や機能発揮に対する役割を担っており［Buckley, 2004］，その抑制により本薬は T 細胞や NK 細胞の細胞数を減少させたものと考えられた。

リン酸化 $STAT5^+$細胞数／$CD3^+$リンパ球数比が，3 及び 10 mg/kg/日群で投与 1 日の投与後 0.5 時間で低下傾向，3 mg/kg/日群で投与 21 日の投与後 1，2 及び 4 時間，投与 41 日の投与後 1 時間，10 mg/kg/日群で投与 21 日の投与後 0.5，1，2 及び 4 時間，投与 41 日の投与後 1，8 及び 24 時間で低下が認められた。これらから，3 及び 10 mg/kg/日群で用量依存的に，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。

上記の変化は，3 週間の休薬により回復した。

C_{max} 及び AUC_{24} は，用量依存的に増加し，反復投与による影響は認められなかった。

以上のことから，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。

2.6.6.8.7 タクロリムスとのラット 4 週間併用経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-2

本薬を 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に，タクロリムスを注射用水に懸濁し，ペフィシチニブ／タクロリムスを 0/0，0/5，30/0，3/5，10/5 及び 30/5 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 週齢）に 4 週間併用反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，対照群では雌雄各 6 例，本薬及びタクロリムス単独群では雌雄各 9 例，併用投与群では雌雄各 12 例の動物を用いて，投与 1 日，14 日及び 28 日におけるペフィシチニブ及びタクロリムスの血中薬物濃度を経時的に測定した。本薬又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を最初に投与し，次にタクロリムス又は注射用水を 1 分間以内に投与した。

いずれの投与群においても，死亡はなく，一般状態及び眼科学的検査で異常は認められなかった。

本薬単独投与群の雄及び／又は雌では，薬理作用によると考えられる免疫系への影響（白血球数の減少［主にリンパ球数の減少］，萎縮を伴った胸腺重量の減少，脾臓重量の減少）が認められた。

タクロリムス単独投与群の雄及び／又は雌では，体重増加量の抑制及び摂餌量の減少，腎毒性（尿 pH の低下，総ナトリウム排泄量の減少，尿中グルコース，血中尿素窒素の増加，血中カリウム及びクロライドの減少，腎臓の皮髄境界部の石灰沈着及び皮質尿細管の好塩基性変化），膵毒性（膵臓の膵島細胞の空胞化），薬理作用による免疫系の変化（白血球数の減少［主にリンパ球数の減少］，胸腺の皮質／髄質比の増加及びリンパ球溶解，下顎及び腸間膜リンパ節の濾胞萎縮，パイエル板の濾胞萎縮），その他の変化（血中グルコースの減少，総コレステロール及びトリグリセリドの増加，下垂体，顎下腺，精嚢及び前立腺重量の減少，卵巣重量の増加，肺の巣状性肺炎，前立腺の萎縮）が認められた。

併用投与群では，本薬あるいはタクロリムスの単独投与群のいずれかに認められた変化は併用投与群でも認められたが，それらの程度の増強や発現頻度の上昇は認められず，また，新たな毒性所見の発現もなく，本薬とタクロリムスの併用投与による増強作用はないものと考えられた。加えて，本薬投与に関連した変化として，脾臓の小型化，胃の好塩基性上皮細胞を伴うびらんが認められた。

本薬単独投与群での C_{max} は投与 14 日と 28 日で投与 1 日に比べて高かったが，AUC_{24} は投与 14 日と 28 日は投与 1 日と同等であった。C_{max} 及び AUC_{24} は，雄に比べて雌で僅かに高い傾向にあった。併用投与群での C_{max} と AUC_{24} は投与 1 日で用量に比例して増加した。反復投与により，雄の C_{max} 及び AUC_{24} は 10 mg/kg/日では同等であったが，3 及び 30 mg/kg/日では増加していた。一方，反復投与により，雌の C_{max} 及び AUC_{24} は，3/5 mg/kg/日群の投与 28 日の C_{max} で増加していたことを除いて，全ての投与量で同等であった。AUC_{24} は投与 1 日では雄と雌で同等であったが，反復投与により，雌よりも雄で高い傾向にあった。雄の併用投与の 30 mg/kg/日では，投与 1 日の C_{max} 及び AUC_{24}，投与 14 日と 28 日の AUC_{24} は，本薬単独投与群に比べて高い傾向にあったが，雌では明らかな違いはなかった。

タクロリムスについて，C_{max} 及び AUC_{24} の個体差が大きかったが，単独投与群及び併用投与群で，性差及び反復投与による影響に明らかな差はないものと判断した。また，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

以上のことから，本薬又はタクロリムス単独投与群で認められた腎毒性，膵毒性，薬理作用による免疫系への影響及びその他の変化は，併用投与により悪化しなかった。また，併用投与による新たな毒性も認められなかった。トキシコキネティクスでは，併用投与によってペフィシチニブの雄の C_{max} 及び／又は AUC_{24} が反復投与により増加していた。タクロリムスの C_{max} 及び AUC_{24} は個体差が大きかったが，性差，各群間及び反復投与による影響に明らかな差はなかった。

2.6.6.8.8 タクロリムスとのラット 13 週間併用経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-3

本薬を 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に，タクロリムスを注射用水に懸濁し，ペフィシチニブ／タクロリムスを 0/0，0/3.2，30/0，3/3.2，10/3.2 及び 30/3.2 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 週齢）に 13 週間併用反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，対照群では雌雄各 6 例，本薬及びタクロリムス単独群では雌雄各 9 例，併用投与群では雌雄各 12 例の動物を用いて，投与 1 日，49 日及び 91 日におけるペフィシチニブ及びタクロリムスの血中薬物濃度を経時的に測定した。本薬又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を最初に投与し，次にタクロリムス又は注射用水を 1 分間以内に投与した。

いずれの投与群においても，死亡はなかった。

本薬単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（雌雄でリンパ球数の減少，脾臓重量の減少，脾臓及び腸間膜リンパ節の濾胞萎縮，雄で胸腺の萎縮）及び雌で皮下の肉芽腫性炎症が認められた。

タクロリムス単独投与群では，雄で一過性の糞便量の減少，雌雄で摂餌量減少を伴った一過性の体重減少，眼毒性（雄で水晶体皮質の変性），腎毒性（雌雄で血中尿素窒素の増加，腎臓の皮髄境界部の石灰沈着及び皮質尿細管の好塩基性変化，雄で尿中グルコース，尿量の増加，総ナトリウム排泄量の減少，血中カリウム及びクロライドの減少，腎臓重量の増加），膵毒性（雌雄で膵臓の膵島細胞の空胞化），薬理作用による免疫系への影響（雌雄でリンパ球数の減少，γ-グロブリン比の減少，胸腺の皮質／髄質比の増加及びリンパ球溶解，下顎及び腸間膜リンパ節の濾胞萎縮），脳と神経毒性（雌雄で脳の髄膜で巣状性単核細胞浸潤，雄で脳炎，脊髄炎，脊髄髄膜及び坐骨神経における巣状性単核細胞浸潤），その他の変化（雄でコレステロールの増加，萎縮を伴う前立腺重量の減少，雌でグルコースの減少，卵巣重量の増加，胃の上皮細胞の好塩基性変化）が認められた。

併用投与群では，タクロリムスあるいは本薬の単独投与群のいずれかに認められた変化は併用投与群でも認められたが，それらの程度の増強や発現頻度の上昇は認められず，また，新たな毒性所見の発現もなく，本薬とタクロリムスの併用投与による増強作用はないものと考えられた。

ペフィシチニブについて，併用投与群での C_{max} 及び AUC_{24} は，ほぼ用量に比例して増加し，本薬単独投与群と高用量の併用投与群では明らかな差はなかった。単独投与群及び併用投与群で，雌雄の C_{max} は投与 1 日よりも投与 49 日及び 91 日で高く，AUC_{24} は反復投与による明らかな差はなかった。C_{max} は雄よりも雌で高かったが，AUC_{24} は雌雄で同等であった。

タクロリムスについて，C_{max} 及び AUC_{24} の個体差が大きかったが，単独投与群及び併用投与群で，性差及び反復投与による影響に明らかな差はないものと判断した。また，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

以上のことから，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及びその他の変化は，併用投与により悪化しなかった。また，併用投与による新たな毒性も認められなかった。トキシコキネティクスでは，併用投与によるトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかった。

2.6.6.8.9 ミコフェノール酸モフェチルとのラット 4 週間併用経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-4

本薬とミコフェノール酸モフェチルをそれぞれ 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，ペフィシチニブ／ミコフェノール酸モフェチルを 0/0，0/20，30/0，3/20，10/20 及び 30/20 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6～7 週齢）に 4 週間併用反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，対照群では雌雄各 3 例，本薬，ミコフェノール酸モフェチル単独群及び併用投与群では雌雄各 12 例の動物を用いて，

投与 1 日，14 日及び 28 日における血漿中のペフィシチニブ，ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロン酸抱合体濃度を経時的に測定した。本薬又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を最初に投与し，次にミコフェノール酸モフェチル又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を 5 分間以内に投与した。

いずれの投与群においても死亡はなく，一般状態の観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，尿検査，血液生化学的検査及び剖検で異常は認められなかった。

本薬単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（雌雄で白血球及びリンパ球数の減少，胸腺及び脾臓重量の減少，雌で胸腺萎縮，子宮重量の減少），雄で MCV，網状赤血球数，網状赤血球比率，雌雄で単球及び好塩基球数の減少，肝臓の単核細胞浸潤の減少，雄で脾臓の髄外造血頻度の低下，雌で大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数減少が認められた。

ミコフェノール酸モフェチル単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（雌雄で白血球及びリンパ球数の減少，胸腺重量の減少，脾臓の白脾髄萎縮，雌で胸腺萎縮）が認められた。加えて，雌で貧血性の変化（赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度の減少），網状赤血球数及び網状赤血球比率の増加，雄でヘモグロビン濃度の減少，雌雄で好酸球の減少が認められた。

併用投与群では，増強作用として，薬理作用による免疫への影響（胸腺の萎縮，脾臓の白脾髄の萎縮），肝臓の単核細胞浸潤の減少，脾臓の髄外造血頻度の低下，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。

ペフィシチニブについて，併用投与群での C_{max} 及び AUC_{24} はほぼ用量の増加に伴い増加し，雄より雌で高かった。単独投与群及び併用投与群で，雌雄の C_{max} は投与 1 日よりも投与 14 日及び 28 日で高く，AUC_{24} は反復投与による明らかな差はなかった。C_{max} 及び AUC_{24} の個体差は大きかったが，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

ミコフェノール酸の C_{max} 及び AUC_{24} は，ミコフェノール酸モフェチル単独投与群又は併用投与群の全ての投与量群で，ほぼ同等であり，雄より雌で高かった。C_{max} は投与 1 日よりも投与 14 日及び 28 日で高かったが，AUC_{24} は反復投与による明らかな差はなかった。また，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{24} は，ミコフェノール酸モフェチル単独投与群又は併用投与群の全ての投与量群で，ほぼ同等であり，明らかな性差はなく，反復投与による明らかな差もなかった。また，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

以上のことから，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，肝臓の単核細胞浸潤の減少，脾臓の髄外造血頻度の低下，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。トキシコキネティクスでは，併用投与によるトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかった。

2.6.6.8.10 ミコフェノール酸モフェチルとのラット 13 週間併用経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-5

本薬とミコフェノール酸モフェチルをそれぞれ 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，ペフィシチニブ／ミコフェノール酸モフェチルを 0/0，0/20，30/0，3/20，10/20 及び 30/20 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 週齢）に 13 週間併用反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，対照群では雌雄各 3 例，本薬，ミコフェノール酸モフェチル単独群及び併用投与群では雌雄各 12 例の動物を用いて，投与 1 日，49 日及び 91 日における血漿中のペフィシチニブ，ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロン酸抱合体濃度を経時的に測定した。本薬又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を最初に投与し，次にミコフェノール酸モフェチル又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を 1 分間以内に投与した。

いずれの投与群においても，死亡はなく，一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液生化学的検査及び剖検で異常は認められなかった。

本薬単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（雌雄でリンパ球数の減少，胸腺の萎縮，脾臓の重量減少を伴う濾胞萎縮，腸間膜リンパ節の濾胞萎縮，雄で白血球数の減少，胸腺重量の減少）が認められた。加えて，雄で好酸球の減少，雌で腺胃の上皮細胞の好塩基性変化が認められた。

ミコフェノール酸モフェチル単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（雌雄での胸腺の萎縮及び脾臓の濾胞萎縮，雌でパイエル板の濾胞萎縮）が認められた。加えて，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），平均赤血球ヘモグロビン量［Mean corpuscular hemoglobin：MCH］及び MCHC の減少，雄で網状赤血球比率の増加及び脾臓の髄外造血頻度の増加，雌で血小板数の増加が認められた。

併用投与群では，ほぼ全ての免疫系への影響は悪化しなかったが，本薬及びミコフェノール酸モフェチル単独投与群を含めたほかの用量と比べて，高用量で胸腺萎縮の頻度と重篤性が増していた。加えて，ミコフェノール酸モフェチル単独投与群で認められた貧血性の変化は，併用投与により高用量の雌で僅かに悪化していた。

ペフィシチニブについて，併用投与群での C_{max} 及び AUC_{24} はほぼ用量に比例して増加し，本薬単独投与群と高用量の併用投与群では明らかな差はなかった。雄の C_{max} は投与 1 日よりも投与 49 日及び 91 日で高かったが，雌の C_{max} 及び雌雄の AUC_{24} は反復投与による明らかな差はなかった。C_{max} は雄よりも雌で高い傾向にあり，AUC_{24} は雌雄で同等であった。

ミコフェノール酸の C_{max} 及び AUC_{24} は，ミコフェノール酸モフェチル単独投与群又は併用投与群の全ての投与量群で，ほぼ同等であった。投与 49 日の C_{max} 及び AUC_{24} は，投与 1 日より高かったが，投与 91 日とは明らかな差はなかった。C_{max} 及び AUC_{24} は，雄よりも雌で高い傾向にあった。また，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{24} は，ミコフェノール酸モフェチル単独投与群又は併用投与群の全ての投与量群で，ほぼ同等であった。投与 49 日の C_{max} 及び AUC_{24} は，

投与 1 日より僅かに高かったが，投与 91 日とは明らかな差はなかった。C_{max} 及び AUC_{24} に明らかな性差はなかった。また，併用投与による明らかな影響は認められなかった。

以上のことから，併用投与による増強作用として，薬理作用による胸腺萎縮，貧血性の変化について，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。トキシコキネティクスでは，併用投与によるトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかった。

2.6.6.8.11 メトトレキサートとのラット 4 週間併用経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-6(参)

本薬とメトトレキサートをそれぞれ 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，ペフィシチニブ／メトトレキサートを 0/0，0/0.2，30/0，3/0.2，10/0.2 及び 30/0.2 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 週齢）に 4 週間併用反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，対照群では雌雄各 3 例，本薬及びメトトレキサート単独群では雌雄各 9 例，併用投与群では雌雄各 12 例の動物を用いて，投与 1 日，14 日及び 28 日に血漿中のペフィシチニブ及びメトトレキサート濃度を経時的に測定した。本薬又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を最初に投与し，次にメトトレキサート又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を 1 分間以内に投与した。

いずれの投与群においても，死亡はなく，一般状態の観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，尿検査及び剖検で異常は認められなかった。

本薬単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（白血球数の減少［主にリンパ球数の減少］，脾臓重量の減少）が雌雄で認められた。加えて，好酸球の減少，骨髄抑制（大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数の減少）が認められた。

メトトレキサート単独投与群では，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），網状赤血球数の減少，MCV，MCH 及び／又は MCHC の増加が雌雄で認められた。加えて，血小板数，AST 及び血中カリウムの増加，γ-グロブリン比率及び胸腺重量の減少，大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数の減少，腎臓の腎乳頭部壊死が認められた。

併用投与群では，本薬あるいはメトトレキサートの単独投与群のいずれかに認められた変化は併用投与群でも認められたが，それらの程度の増強や発現頻度の上昇は認められなかった。新たな毒性所見としては，腸間膜リンパ節の傍皮質拡大が全ての用量で認められ，その頻度と重篤度は用量依存的であった。

ペフィシチニブについて，併用投与群での C_{max} 及び AUC_{24} は用量に比例して増加し，本薬単独投与群と比較して明らかな違いはなかった。C_{max} は雄よりも雌で高かったが，AUC_{24} は雌雄で明らかな差はなかった。反復投与により，本薬単独投与群と併用投与群の高用量の雌で AUC_{24} が減少していたことを除き，C_{max} 及び AUC_{24} に変化はなかった。

メトトレキサートの C_{max} 及び AUC_{24} は，他の投与群と比較して，高用量の併用投与群で低かった。C_{max} に明らかな性差はなかったが，AUC_{24} は雌より雄で高かった。反復投与による影響はなかった。

以上のことから，本薬あるいはメトトレキサートの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，腸間膜リンパ節の傍皮質拡大が新たに認められた。トキシコキネティクスでは，併用投与によりペフィシチニブのトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかったが，メトトレキサートの C_{max} 及び AUC_{24} は高用量で減少した。

2.6.6.8.12 メトトレキサートとのラット 13 週間併用経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-7(参)，4.2.3.7.7-8

本薬とメトトレキサートの 13 週間併用毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-7(参)）において，ペフィシチニブ／メトトレキサートを 0/0，0/0.2，30/0，3/0.2，10/0.2 及び 30/0.2 mg/kg/日の投与量で投与したところ，メトトレキサート投与群及び併用投与群において，投与 5 週以降に，貧血性の変化（皮膚の蒼白，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），自発運動の減少，便量減少, 体重及び摂餌量の減少が認められ, 多くの動物が死亡又は瀕死状態となり屠殺された。死亡又は瀕死動物の数は，メトトレキサート単独投与群に比べ，併用投与群で本薬の用量に依存して減少した。メトトレキサートの C_{max} 及び AUC_{24} は，併用投与により，単独投与群と比べて本薬の投与量が増えるにつれて減少したことから，死亡又は瀕死の原因は，併用投与ではなく，メトトレキサートの影響によるものと考えられた。以上のことから，メトトレキサートを投与した多くの動物が死亡又は瀕死状態により屠殺され，併用投与による影響を評価できなかった。

そのため，メトトレキサートの投与量を半量の 0.1 mg/kg に設定し，新たに併用毒性試験を行った。本薬とメトトレキサートをそれぞれ 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し，ペフィシチニブ／メトトレキサートを 0/0，0/0.1，30/0，3/0.1，10/0.1 及び 30/0.1 mg/kg/日の投与量で 1 群雌雄各 10 例の SD ラット（6 週齢）に 13 週間併用反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。サテライト群として，対照群では雌雄各 3 例，本薬及びメトトレキサート単独投与群では雌雄各 9 例，併用投与群では雌雄各 12 例の動物を用いて，投与 1 日，49 日及び 91 日における血漿中のペフィシチニブ及びメトトレキサート濃度を経時的に測定した。本薬又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を最初に投与し，次にメトトレキサート又は 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を 1 分間以内に投与した。

いずれの投与群においても，薬剤起因性の死亡はなく，一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，眼科学的検査，尿検査及び剖検で薬剤起因性の異常は認められなかった。

本薬単独投与群では，薬理作用による免疫系への影響（雌雄で白血球数の減少［主にリンパ球数の減少］，脾臓において重量の減少を伴う濾胞萎縮，腸間膜リンパ節の濾胞萎縮，雄で胸腺にお

いて重量減少を伴う萎縮）が認められた。加えて，雌雌で胸骨髄の細胞数の減少，雄で好酸球の減少が認められた。

メトトレキサート単独投与群では，雄 1 例で貧血性の変化（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），網状赤血球数の減少，血小板数，AST 及び ALT の増加，前立腺重量の減少，大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数の減少が認められた。

併用投与群では，本薬あるいはメトトレキサートの単独投与群のいずれかに認められた変化は併用投与群でも認められたが，それらの程度の増強や発現頻度の上昇は認められず，また，新たな毒性所見の発現もなく，本薬とメトトレキサートの併用投与による増強作用はないものと考えられた。

ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24} はほぼ用量に比例して増加し，投与 91 日の雄の C_{max} が併用投与群よりも本薬単独投与群で高かったことを除き，本薬単独投与群及び高用量の併用投与群と比較して明らかな違いはなかった。AUC_{24} に反復投与による影響はなかった。投与 1 日，49 日及び 91 日の中間用量，投与 49 日及び 91 日の高用量の C_{max} は雄より雌で高かったが，その他の群では同等であり，AUC_{24} には性差はなかった。

メトトレキサートの投与 1 日の C_{max} 及び投与 1 日, 49 日及び 91 日の AUC_{24} は, メトトレキサート単独投与群又は併用投与群とほぼ同等であったが，投与 49 日及び 91 日の C_{max} は，併用投与群で本薬の投与量が増えるにつれて，減少していた。C_{max} 及び AUC_{24} には性差はなかった。

以上のことから，本薬あるいはメトトレキサートの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。また, 併用投与による新たな毒性も認められなかった。トキシコキネティクスでは，併用投与によりペフィシチニブのトキシコキネティクスパラメータ及びメトトレキサートの AUC_{24} への明らかな影響は認められなかったが，メトトレキサートの投与 49 日及び 91 日の C_{max} は本薬の投与量が増えるにつれて減少した。

2.6.6.8.13 Balb/c マウス胎児由来線維芽細胞を用いる光毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7-9

本薬の光毒性を検討するため，Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験を実施した。被験物質は DMSO 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 照射及び非照射の条件で濃度 0.781，1.56，3.13，6.25，12.5，25 及び 100 µg/mL で用量設定試験を実施した結果，照射下で細胞生存率の用量依存的な減少が認められたが，析出しない最高用量まで 50%より高い細胞毒性が認められなかったため，細胞生存率に対する IC_{50} 値は照射下及び非照射下のどちらの条件でも求められなかった。処理開始時に 100 µg/mL まで被験物質の析出はなかったが，照射下及び非照射下で処理終了時に 100 µg/mL で析出が認められた。したがって，UV-A 照射下及び非照射下，濃度 3.35，5.36，8.58，13.7，22.0，35.2，56.3 及び 90 µg/mL で主試験を実施した。

処理開始時には 90 µg/mL まで処理混液中に被験物質の析出は認められなかったが，処理終了時には 90 µg/mL で析出が認められたため，この濃度での細胞生存率は評価しなかった。

照射下及び非照射下における細胞生存率の IC_{50} を算出できなかったため，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，本薬は光毒性を有さないと判定された。

以上の結果から，本試験の条件下において，本薬は Balb/c 3T3 細胞に光毒性誘発性を示さないと結論した。

2.6.6.9　考察及び結論

2.6.6.9.1　反復投与毒性試験の全身曝露量について

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験における最終投与週の AUC_{24} 値と，ヒトの最大臨床推奨用量である 150 mg/日の反復投与 5 日後の AUC_{24} 値の比率を表 2.6.6- 3 及び表 2.6.6- 4 に，反復投与毒性試験における標的臓器毒性の最小毒性発現用量の一覧を表 2.6.6- 5 に示す。

表に示すとおり，ラット 26 週間及びカニクイザル 52 週間反復投与試験における無毒性量（雄ラット：3 mg/kg/日，雌カニクイザル：2 mg/kg/日）における曝露量はいずれも最大臨床推奨用量（150 mg/日）における曝露量を下回った（表 2.6.6- 3，表 2.6.6- 4）。ラット 26 週間反復投与試験における無毒性量を規定する所見は脾臓におけるうっ血であったが，回復性が確認される所見であった。この所見が認められた雄ラット 10 mg/kg/日の投与時の曝露量は最大臨床用量における曝露量とほぼ同等（1.1 倍）であった。カニクイザル 52 週間反復投与試験における無毒性量（雌：2 mg/kg/日）を規定する所見は好中球数の増加であったが，回復性が確認される所見であった。この所見が認められた雌カニクイザル 4 mg/kg/日投与時の曝露量は最大臨床用量における曝露量を下回った（0.3 倍）。

ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験では，毒性用量において造血系，消化管及び筋組織への影響が認められたが，いずれも回復性が確認され，可逆性の変化と考えられた。これらの標的臓器における毒性所見の発現する用量に雌雄で違いはあるものの，認められた所見に性差はなかった。

したがって，動物における反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は臨床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り，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。

表 2.6.6- 3　　ラット反復投与毒性試験の最終投与週の AUC_{24} 値と，ヒトの臨床用量である 150 mg/日の反復投与後の AUC_{24} 値の比率

動物種	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性	最終投与週 AUC_{24} (ng•h/mL)	最大臨床推奨用量 AUC_{24} に対する比率†	試験番号	添付資料番号
ラット	4 週間	3	雄	699.6	0.3	TX-0011	4.2.3.2-2
		3	雌	834.0	0.3		
		<u>10</u>	雄	2543.3	1.0		
		<u>10</u>	雌	2137.0	0.8		
		30	雄	5529.8	2.1		
		30	雌	9538.5	3.6		
		100	雄	19504.3	7.4		
		100	雌	26728.3	10.1		
	13 週間	1	雄	199.9	0.1	TX-0024	4.2.3.2-3
		1	雌	299.2	0.1		
		<u>3</u>	雄	519.0	0.2		
		3	雌	670.0	0.3		
		10	雄	2164.9	0.8		
		<u>10</u>	雌	2684.4	1.0		
		100	雄	23279.6	8.8		
		100	雌	19558.0	7.4		
	26 週間	1	雄	226.1	0.1	TX-0030	4.2.3.2-4
		1	雌	466.6	0.2		
		<u>3</u>	雄	849.5	0.3		
		3	雌	935.8	0.4		
		10	雄	2886.1	1.1		
		<u>10</u>	雌	3057.2	1.2		
		100	雄	40901.5	15.5		
		100	雌	30983.7	11.7		

下線：無毒性量

†: 最大臨床推奨用量 AUC_{24} に対する比率 ＝[各毒性試験の最終投与週 AUC_{24}]÷[ヒト 150 mg/日の反復投与 5 日後の AUC_{24} (2643 ng·h/mL)] [CL-PK20]

表 2.6.6- 4　　カニクイザル反復投与毒性試験の最終投与週の AUC_{24} 値と，ヒトの臨床用量である 150 mg/日の反復投与後の AUC_{24} 値の比率

動物種	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性	最終投与週 AUC_{24} (ng•h/mL)	最大臨床推奨用量 AUC_{24} に対する比率†	試験番号	添付資料番号
カニクイザル	4 週間	8	雄	842.3	0.3	TX-0012	4.2.3.2-6
		8	雌	997.9	0.4		
		15	雄	2748.3	1.0		
		15	雌	1349.6	0.5		
		30	雄	3636.9	1.4		
		30	雌	2653.1	1.0		
		60	雄	7549.6	2.9		
		60	雌	7488.7	2.8		
	13 週間	4	雄	506.5	0.2	TX-0023	4.2.3.2-7
		4	雌	358.9	0.1		
		8	雄	743.5	0.3		
		8	雌	715.5	0.3		
		15	雄	2573.4	1.0		
		15	雌	1989.8	0.8		
		60/30	雄	3115.3	1.2		
		60/30	雌	4963.5	1.9		
	52 週間	2	雄	290.8	0.1	TX-0029	4.2.3.2-8
		2	雌	316.4	0.1		
		4	雄	705.9	0.3		
		4	雌	663.7	0.3		
		8	雄	1784.3	0.7		
		8	雌	762.9	0.3		
		15	雄	2886.9	1.1		
		15	雌	1520.5	0.6		

下線：無毒性量

†: 最大臨床推奨用量 AUC_{24} に対する比率 ＝[各毒性試験の最終投与週 AUC_{24}]÷[ヒト 150 mg/日の反復投与 5 日後の AUC_{24} (2643 ng·h/mL)] [CL-PK20]

表 2.6.6- 5　　反復投与毒性試験における標的臓器毒性の発現用量と毒性所見の一覧

	ラット		カニクイザル	
	雄	雌	雄	雌
造血	10 mg/kg/日 脾臓のうっ血（26 週）	30 mg/kg/日 胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少（4 週）	15 mg/kg/日 ヘマトクリット値減少（13 週） 好中球数増加（52 週）	4 mg/kg/日 好中球数増加（52 週）
消化管	10 mg/kg/日 盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死（13 週）	30 mg/kg/日 腺胃のびらん（4 週）	15 mg/kg/日 盲腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤（52 週）	8 mg/kg/日 盲腸，結腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤（13 週）
筋組織	所見なし	所見なし	60 mg/kg/日 CPK 及び LDH 増加 （4 週，13 週）	所見なし

（）：反復投与試験の投与期間

2.6.6.9.2　免疫系への影響について

免疫系に対する影響がマウス，ラット及びカニクイザルの毒性試験で観察された。

カニクイザルを用いた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）では，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。3 及び 10 mg/kg/日群で投与前に対するリンパ球数に占める $CD3^{-}CD16^{+}$及び $CD16^{+}$細胞（NK 細胞）の細胞数比の低下，10 mg/kg/日群では，$CD3^{-}CD16^{+}$及び $CD16^{+}$細胞数の減少が認められた。3 及び 10 mg/kg/日群で，投与前に対する $CD3^{+}CD4^{+}$リンパ球（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，$CD28^{+}CD95^{-}$細胞数の減少が認められた。

本薬は，IL-2 シグナル伝達経路において重要な役割を担う JAK3 を含む JAK ファミリーの活性を阻害することによって免疫抑制作用を発揮する。JAK3 は，主に造血細胞に発現し，T 細胞及び B 細胞の分化，増殖及び活性化や，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に対する役割を担っている［Buckley, 2004］。JAK3 欠損マウスでは，T 細胞及び B 細胞がほとんど存在せず，リンパ系器官に萎縮性変化が認められる［Grossman et al, 1999］。カニクイザルでのイムノフェノタイピング試験で認められた T 細胞数及び NK 細胞数の減少，ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験における血液学的パラメータ及びリンパ系器官の変化（白血球数及びリンパ球数の減少，胸腺，脾臓，リンパ節などの萎縮性変化），マウス及びラットの 24 カ月間がん原性試験における脾臓重量の減少は，本薬の免疫抑制作用に関係しているものと考えられた。

ラットの反復投与試験で認められた皮下組織の肉芽腫及び皮膚潰瘍，ラットの 24 カ月間がん原性試験で認められた多器官・組織における化膿性肉芽腫性炎又は化膿性炎，骨髄（胸骨及び大腿

骨）及び脾臓の顆粒球系造血亢進（顆粒球系細胞数増加）の発生頻度の増加並びに脾臓及び下顎リンパ節の形質細胞増加の発生頻度の増加，カニクイザルの反復投与試験で投与量とは無関係に認められた肺の絶対及び相対重量の増加，肺における単核細胞浸潤，膿瘍及び気管支腔での細胞残屑，皮膚の膿瘍，肝臓及び腎臓での単核細胞浸潤，大腿骨髄の膿瘍は，日和見感染に起因する変化と考えられた。一般的に免疫抑制剤は日和見感染のリスクをもたらすことが知られており［Haustein et al, 2008］，これらの変化は，本薬投与による免疫抑制状態が続いていたことが原因と考えられた。

2.6.6.9.3 造血系への影響について

造血系に対する影響がラット及びカニクイザルの毒性試験で観察された。

ラットでは，4 週間反復投与試験（投与量：0，3，10，30 及び 100 mg/kg/日）の 30 mg/kg/日以上の群で胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少，脾臓での髄外造血頻度の低下，13 週間反復投与試験（投与量：0，1，3，10 及び 100 mg/kg/日）の 100 mg/kg/日群で脾臓における髄外造血頻度の低下，うっ血，ヘモジデリン沈着が認められた。26 週間反復投与試験（投与量：0，1，3，10 及び 100 mg/kg/日）の 10 mg/kg/日以上の群で脾臓のうっ血，100 mg/kg/日群で胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少が認められた。

カニクイザルでは，4 週間反復投与試験（投与量：0，8，15，30 及び 60 mg/kg/日）の 30 mg/kg/日以上の群で胸骨髄の顆粒球系細胞数の増加，60 mg/kg/日群で貧血性の変化（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），好中球数及び白血球数の増加が認められた。13 週間反復投与試験（投与量：0，4，8，15 及び 60/30 mg/kg/日）の 15 mg/kg/日群では，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），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。52 週間反復投与試験（投与量：0，2，4，8 及び 15 mg/kg/日）の 4 mg/kg/日以上の群で，好中球数の増加が認められた。

ラット及びカニクイザルでは，投与期間中に血液学的パラメータの変化が認められたが，休薬期間終了までに回復した。30 mg/kg/日以上の群のラットで，骨髄の細胞数減少，脾臓の髄外造血頻度の低下が認められた。これらの所見から造血抑制を惹起することが示唆された。また，高用量を投与したカニクイザルでは，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），骨髄の細胞数減少が認められた。本薬は，0.71 nmol/L（IC_{50}）でヒト JAK3 活性を阻害するが，5.01 nmol/L（IC_{50}）でヒト JAK2 活性も阻害することが示されている（2.6.2.2.1 JAK ファミリーに対する阻害活性）。また，JAK2 は，赤血球産生の主要な調節因子であるエリスロポエチンのシグナル伝達に関与していることが報告されている［Ghaffari et al, 2001］。したがって，高用量の本薬を投与した場合には JAK2 活性も阻害することができるため，カニクイザルで認められた貧血性変化の原因となった可能性が考えられた。

カニクイザルにおいて，13 週間及び 52 週間反復投与試験では好中球数の増加が認められており，これらは本薬の薬理作用に起因する免疫抑制状態での日和見感染あるいは消化管の炎症が起

こったことによる変化である可能性が考えられた。なお，4 週間反復投与試験では胸骨髄の顆粒球系細胞の増加，好中球数及び白血球数の増加が認められた。明らかな病理組織学的所見は認められなかったが，何らかの感染や炎症による影響があった可能性が考えられた。

2.6.6.9.4 消化管への影響について

消化管に対する影響がマウス，ラット及びカニクイザルの毒性試験で観察された。

マウスでは，24 カ月間がん原性試験（投与量：0，0，10，40 及び 100 mg/kg/日）の 100 mg/kg/日群で前胃のびらん／潰瘍が認められた。

ラットでは，単回投与試験（投与量：500，1000 及び 2000 mg/kg）において，1000 mg/kg 以上の群で腺胃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。4 週間反復投与試験（投与量：0，3，10，30 及び 100 mg/kg/日）の 30 mg/kg/日以上の群では，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，13 週間反復投与試験（投与量：0，1，3，10 及び 100 mg/kg/日）の 10 mg/kg/日以上の群では，盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死が，100 mg/kg/日群では直腸の粘膜上皮の単細胞壊死と巣状再生が認められた。4 週間あるいは 13 週間反復投与試験で認められた変化は，休薬により回復あるいはその傾向を示し，可逆性変化であることが確認された。26 週間反復投与試験（投与量：0，1，3，10 及び 100 mg/kg/日）では消化管への影響は認められなかったが，24 カ月間がん原性試験（投与量：0, 0, 5, 20 及び 50 mg/kg/日）では，50 mg/kg/日群で腺胃及び十二指腸のびらん／潰瘍が認められた。

カニクイザルでは，単回投与試験（投与量：500 及び 2000 mg/kg）において，500 mg/kg 以上の群で嘔吐が認められた。4 週間反復投与試験（投与量：0，8，15，30 及び 60 mg/kg/日）の 30 mg/kg/日以上の群では，軟便あるいは下痢，60 mg/kg/日群では嘔吐，13 週間反復投与試験（投与量：0，4，8，15 及び 60/30 mg/kg/日）の 8 及び 15 mg/kg/日群では，盲腸，結腸又は直腸における粘膜固有層の炎症細胞浸潤が，60/30 mg/kg/日群では，嘔吐，軟便又は下痢があり，胃，十二指腸，回腸，盲腸，結腸及び／又は直腸において，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。なお，60/30 mg/kg/日群では，雌雄各 6 例中，雄 1 例と雌 3 例が瀕死状態に陥り屠殺されたが，瀕死状態は摂餌量の減少と消化管障害による衰弱と脱水に起因するものと考えられた。52 週間反復投与試験（投与量：0，2，4，8 及び 15 mg/kg/日）の 15 mg/kg/日群で軟便又は下痢，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。4 週間あるいは 13 週間反復投与試験で認められた変化は，4 週間の休薬により回復あるいは傾向を示すことが確認された。

以上のように，マウスでは前胃のびらん／潰瘍が認められた。ラットでは 10 mg/kg/日以上の群で，びらん及び粘膜表層上皮細胞の巣状性好塩基性化，粘膜上皮の単細胞壊死と巣状再生などが消化管で認められた。サルでは，嘔吐，軟便及び下痢といった一般症状が認められ，8 mg/kg/日以上の群で，炎症細胞浸潤及びびらんなどが消化管で認められた。これらの変化はラット及びサルを用いた 4 及び 13 週間反復投与試験で休薬により回復あるいはその傾向が示され，可逆性変化で

あると考えられた。また，所見は上部から下部消化管にかけて広く認められたことから，消化管障害は本薬による局所障害というよりは全身曝露によるものと考えられた。

消化管に対する無毒性量は，マウス 24 カ月間がん原性試験では 40 mg/kg/日，ラットでは 3 mg/kg/日，カニクイザルでは 4 mg/kg/日であり，ヒトの最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）のそれぞれ 1.9 倍，0.2 倍及び 0.1 倍であった。無毒性量における曝露量は臨床曝露量を下回ったものの，消化管障害は回復性が確認されており，ヒトにおいてはモニタリング可能と考えられた。

2.6.6.9.5 筋組織への影響について

カニクイザルの 4 週間反復投与試験（投与量：0，8，15，30 及び 60 mg/kg/日）では，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 LDH 及び CPK の増加が認められた，そのうち回復群に割り当てられた雄 1 例において，これらの変化は休薬期間中に回復した。カニクイザルの 13 週間反復投与試験（投与量：0，4，8，15 及び 60/30 mg/kg/日）においても，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/日の投与で投与 21 日に瀕死屠殺された雄 1 例で LDH 及び CPK の増加が認められた。カニクイザルの 52 週間反復投与試験（投与量：0，2，4，8 及び 15 mg/kg/日）においては，LDH 及び CPK に変化はなく，病理組織学的検査でも骨格筋に影響は認められなかった。なお，カニクイザルの投与量設定のための 4 週間反復投与試験（添付資料 4.2.3.2-5(参)）においてのみ，60 mg/kg/日群の雌 1 例で骨格筋の多発性巣状性筋壊死が認められていた。以上のように，カニクイザルの投与量設定のための 4 週間反復投与試験の病理組織学的検査で認められた筋肉への影響は，カニクイザルを用いたいずれの反復投与試験でも認められなかった。

カニクイザルにおいて LDH 及び CPK の増加が認められており，筋組織への影響が示唆されるものの，長期の反復投与試験では明らかな器質的な変化は認められておらず，回復性が確認されていることから，ヒトでの大きな懸念を示唆するものではないと考えられた。

2.6.6.9.6 遺伝毒性について

細菌を用いた復帰突然変異試験では遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。CHL/IU 細胞を用いた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，染色体構造異常を有する細胞及び染色体数的異常を有する細胞の出現頻度の有意な増加が認められた。

ラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験では肝細胞における不定期 DNA 合成の誘発作用は認められず，マウスを用いた in vivo 小核試験でも小核誘発作用は認められなかった。不定期 DNA 合成あるいは小核の誘発作用が認められなかった最大投与量（1000 mg/kg）の曝露量とヒトの最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）との間には 82～146 倍の乖離があった。

以上の結果から，本薬は生体内で遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.6.6.9.7 がん原性について

ラットを用いた 24 カ月間がん原性試験において, 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とから, 20 mg/kg/日が発がん投与量と考えられた（表 2.6.6- 2）。5 mg/kg/日群では統計学的に有意な発生頻度の上昇を示す腫瘍はなく，雌での良性胸腺腫の発生頻度も 13/55 例（23.6%）で，試験施設の背景値（2 試験）である 11/50 例（22%）及び 6/50 例（12%）と同等であることから，5 mg/kg/日が非発がん投与量と考えられた。なお，雄ラット（表 2.6.6- 2）及びマウスを用いた 24 カ月間がん原性試験では胸腺における増殖性病変の発生頻度の上昇は認められず（表 2.6.6- 6），他の組織においても催腫瘍性を示す所見は認められなかった。

表 2.6.6- 6　　マウスにおける胸腺の増殖性変化（良性並びに悪性胸腺腫及び過形成）の発生例数

性	雄					雌				
投与量（mg/kg/日）	0[a]	0[b]	10	40	100	0[a]	0[b]	10	40	100
検査例数（胸腺）	54	55	53	55	53	55	55	55	55	55
過形成（総数）	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
良性胸腺腫	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2
悪性胸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

数値は例数，a：対照群-Ⅰ，b：対照群-Ⅱ

各種遺伝毒性試験の結果から，本薬は生体内において遺伝毒性を示さないと考えられ，ラットがん原性試験で認められた良性胸腺腫の発生頻度の上昇は非遺伝毒性の機序によるものと考えられた。良性胸腺腫は Wistar 系ラットにおける自然発生性の腫瘍の 1 つであり［Carlus et al, 2013; Weber, 2017］，本薬のラットがん原性試験の対照群においてもその発生が確認されている。この良性胸腺腫の組織像は，リンパ球リッチなものであった（表 2.6.6- 7）。

表 2.6.6- 7　　ラットにおける胸腺腫の組織亜型別（リンパ球リッチ，上皮リッチ，混合型）の発生例数

性	雄					雌				
投与量（mg/kg/日）	0[a]	0[b]	5	20	50	0[a]	0[b]	5	20	50
検査例数（胸腺）	54	55	55	55	54	55	55	55	55	55
良性胸腺腫	6	5	7	7	6	5	8	13	18	26
リンパ球リッチ	5	5	7	7	6	5	7	13	18	25
混合型	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
悪性胸腺腫	0	1	0	0	0	0	0	1	1	2
リンパ球リッチ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮リッチ	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1

数値は例数，a：対照群-Ⅰ，b：対照群-Ⅱ

本薬はJAK阻害活性を有し，免疫機能の抑制作用を示す薬剤である。マウス，ラットやカニクイザルを用いた毒性試験においては，免疫抑制に起因すると考えられる所見が認められており，カニクイザルを用いたイムノフェノタイピングでは，本薬の投与により，ナイーブT細胞数比の低下，自然免疫や抗腫瘍免疫に重要と考えられているNK細胞数比の低下が認められている。

免疫抑制剤は動物やヒトで腫瘍のリスクを増大させる懸念のあることが報告されている［Bugelski et al, 2010; Vial & Descotes, 2003］。免疫抑制剤であるトファシチニブ（JAK阻害薬）やピメクロリムス（カルシニューリン阻害薬）のラットを用いた2年間のがん原性試験でも良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められている［トファシチニブ申請資料; ピメクロリムス申請資料］。また，トファシチニブのSDラットを用いた2年間のがん原性試験においては，良性胸腺腫のほかに，良性ライディッヒ細胞腫，褐色脂肪腫及び良性血管腫の発生頻度の上昇が認められている。

以上のことから，本薬のラットがん原性試験において良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められたが，そ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。免疫抑制剤は腫瘍のリスクを増大させる懸念のあることが知られていること，また，本薬のラットがん原性試験で認められた良性胸腺腫は，トファシチニブや他の免疫抑制剤と同様の所見であり，臨床使用にあたり新たな懸念を示唆するものではないと考えられた。

2.6.6.9.8　生殖発生毒性について

ラットの胚・胎児発生試験において，30 mg/kg/日以上の群で骨格異常及び変異，300 mg/kg/日群で外表異常及び内臓異常が認められたことから，催奇形性が示された。JAK-STAT経路が発生に関連することが知られており［Aaronson & Horvath, 2002］，ほかのJAK阻害薬であるトファシチニブクエン酸塩及びバリシチニブにおいても，同様にラット及びウサギで催奇形性が認められている［トファシチニブ申請資料; バリシチニブ申請資料］。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験においても，100 mg/kg/日群で椎骨及び肋骨の骨格異常が認められたが，波状肋骨及び骨化遅延は認めらず，これらは可逆的な変化と考えられた。無毒性量10 mg/kg/日におけるペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は3236.6 ng･h/mLであり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）におけるAUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の1.2倍であった。

ウサギの胚・胎児発生試験では，母動物への影響として，10 mg/kg/日群で妊娠23日と27日に1例ずつが流産した。それぞれ，妊娠8から22日，妊娠10から18日にかけて顕著な摂餌量の減少が認められたことから，流産は摂餌量の減少によるものと考えられた［Matsuoka et al, 2006］。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ことから，胚・胎児致死作用が示された。母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量3 mg/kg/日におけるペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は2478.7 ng･h/mLであり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）におけるAUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の0.9倍であった。

ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験では，100 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加，生存胚数の減少が認められたことから，胚致死作用が示された。受胎能及びラット反復投与試験では

精巣に異常は認められていないことから，胚致死作用は雌への投与による影響と考えられた。初期胚発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日で，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の雌の最終投与における 30 mg/kg/日のペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は 9538.5 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 3.6 倍であった。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では，母動物への影響として，100 mg/kg/日群の 1 例で分娩遷延を伴う難産が原因と考えられる死亡が認められ，分娩異常が示された。出生児への影響として，100 mg/kg/日群で生後 4 日生存率の減少が認められたことから，出生後哺育児の致死作用が示された。母動物及び出生後哺育児の致死作用に対する無毒性量 10 mg/kg/日におけるペフィシチニブの曝露量（AUC_{24}）は，1785 ng･h/mL であり，最大臨床推奨用量（150 mg/日）における AUC_{24}（2643 ng･h/mL，CL-PK20）の 0.7 倍であった。

ラットを用いた組織分布試験の成績から，ペフィシチニブ由来成分は胎盤を通過し胎児へ移行すること，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（2.6.4.5.5 胎盤通過性，2.6.4.5.6 乳汁中への移行）。

以上のように，母動物の生殖機能，並びに胚・胎児及び出生児に影響が認められたことから，臨床使用に際しては，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと，妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は，投与中及び投与終了後少なくとも 1 月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること，加えて，本薬投与中は授乳を中止させるよう注意喚起する必要があると考えられた。

2.6.6.9.9 代謝物の安全性について

ヒト血漿中で認められるペフィシチニブの 3 種の代謝物（M1，M2 及び M4）について，血漿中の未変化体及び代謝物の総和に対する割合は M1 が 4.3%，M2 が 34.2%，M4 が 7.5%であったことから，ヒト血漿中の主代謝物は M2 であり，M2 は血漿中の未変化体及び代謝物の総和の 10%を超えていることが確認された（2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定）。M2 は硫酸抱合体であり，in vitro において JAK ファミリーの阻害作用を示したが（2.6.2.2.1 JAK ファミリーに対する阻害活性），IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖反応はほとんど阻害しなかった（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，ラットでは，雄よりも雌で M2 の血漿中濃度がはるかに高かったが，反復投与毒性試験において毒性プロファイルに性差は認められなかった。これらのことから，M2 は生体内において薬理作用を示さず，M2 に起因する毒性も発現することはないと考えられた。なお，雌ラットの高用量における M2 の曝露量は，健康成人に 150 mg を投与した際の曝露量と同等以上の曝露が得られている（表 2.6.6- 8）。

表 2.6.6- 8　　動物及びヒトにおけるペフィシチニブ及び代謝物の曝露量の比較

曝露量	AUC_{24} (ng•h/mL)						
動物種	ラット				カニクイザル		ヒト
被験物質，投与量及び投与後日数	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 100 mg/kg/日 28 日目†		M4 1000 mg/kg/日 28 日目‡		ペフィシチニブ臭化水素酸塩 15 mg/kg/日 28 日目§		ペフィシチニブ臭化水素酸塩 150 mg/日 5 日目¶
測定対象	雄	雌	雄	雌	雄	雌	健康成人
ペフィシチニブ	19940	17160	NA	NA	2283	4001	2643
M1	13.92	357.4	NA	NA	4.35	4.01	362.9
M2	203.1	12410	NA	NA	331.7	1103	5175
M4	225.2	111.3	10710	7239	11.36	8.855	448.5

NA：該当なし

†：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 [TX-0040]

‡：代謝物 M4 のラット 4 週間経口投与毒性試験 [TX-0045]

§：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 [TX-0041]

¶：DDI 試験（メトホルミン）[CL-PK20]（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/日の本薬を単独反復投与時データ）

M1 はメチル化及び硫酸抱合体，M4 はメチル化体で，いずれも抱合体であり，in vitro において明らかな JAK 阻害作用はなく（2.6.2.2.1 JAK ファミリーに対する阻害活性），M2 と同様に，IL-2 刺激によるヒト T 細胞増殖反応をほとんど阻害しないこと（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）から，生体内で薬理作用を持たないことが示されている。雌ラットの高用量における M1 の曝露量は，健康成人に 150 mg を投与した際の曝露量と同等の曝露が得られており，M4 についても，代謝物 M4 のラット 4 週間反復投与試験における雌雄ラットの高用量の M4 の曝露量は，健康成人に 150 mg を投与した際の曝露量と同等以上の曝露が得られている（表 2.6.6- 8）。また，M4 に関しては，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施し，1000 mg/kg/日群で，内容物増加を伴う盲腸の拡張，尿 pH の低下及び肝臓重量の僅かな減少が認められたものの，いずれも軽微な変化であり，4 週間の休薬にて回復した。これらの変化に対する無毒性量は 300 mg/kg/日であり，ヒト最大臨床推奨用量（150 mg/日）における M4 の AUC_{24}（448.5 ng･h/mL, CL-PK20）の雄で 0.9 倍，雌で 0.6 倍であった。無毒性量における M4 の曝露量は臨床曝露量を下回ったものの，これらに伴う病理組織学的な変化はなく，器質的な影響についてはヒト最大臨床推奨用量（150 mg/日）の 24 倍（雄 1000 mg/kg/日）においても認められなかった。

以上のことから，3 種の代謝物（M1，M2 及び M4）の安全性はこれまでに実施したラットを用いた毒性試験において適切に評価されており，これらの代謝物が臨床で安全上問題になる可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.10 併用投与について

免疫抑制剤との併用による毒性所見増強の有無を明らかにするため，本薬とタクロリムス，ミコフェノール酸モフェチルあるいはメトトレキサートとの併用毒性試験をラットを用いて実施した。

タクロリムスとの 4 週間併用毒性試験において，本薬又はタクロリムス単独投与群で認められた腎毒性，膵毒性，薬理作用による免疫系への影響及びその他の変化は，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。トキシコキネティクスでは，併用投与によってペフィシチニブの雄の C_{max} 及び／又は AUC_{24} が反復投与により増加していた。13 週間併用毒性試験においても，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及びその他の変化は，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。併用投与によるトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかった。

ミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間併用毒性試験において，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，肝臓の単核細胞浸潤の減少，脾臓の髄外造血頻度の低下，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。13 週間併用毒性試験においては，併用投与による増強作用として，薬理作用による胸腺萎縮，貧血性の変化について，それらの程度の増強が認められた。これらの試験において，併用投与による新たな毒性は認められず，併用投与によるトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかった。

メトトレキサートとの 4 週間併用毒性試験において，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，腸間膜リンパ節の傍皮質拡大が新たに認められた。トキシコキネティクスでは，併用投与によりペフィシチニブのトキシコキネティクスパラメータへの明らかな影響は認められなかったが，メトトレキサートの C_{max} 及び AUC_{24} は高用量で減少した。13 週間併用毒性試験においては，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。また，併用投与による新たな毒性も認められなかった。トキシコキネティクスでは，併用投与によりペフィシチニブのトキシコキネティクスパラメータ及びメトトレキサートの AUC_{24} への明らかな影響は認められなかったが，メトトレキサートの投与 49 日及び 91 日の C_{max} は本薬の投与量が増えるにつれて減少した。

以上のように，タクロリムスとの併用投与では各単剤で認められた変化が悪化することはなく，新たな毒性も認められなかった。一方，ミコフェノール酸モフェチルとの併用投与では，増強作用として，薬理作用による免疫系への影響や貧血性の変化などについて，それらの程度の増強が認められたが，可逆的な変化と考えられ，新たな毒性は認められなかった。メトトレキサートとの併用投与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が，各単剤で認められた変化が悪化することはなかった。併用投与による影響が認められたが，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。

2.6.6.9.11 光毒性について

本薬の光吸収は，紫外線 C 波波長域（190～290 nm）及び紫外線 B 波（Ultraviolet-B：UV-B）波長域（290～320 nm）が主であり，光吸収極大は 239 及び 300 nm にあった。UV-A 波長域（320～400 nm）においても光吸収が認められたが，可視波長域（400～700 nm）では光吸収はほとんど認められなかった（3.2.S.3.1-Figure 6 Ultraviolet-Visible Absorption Spectrum of Peficitinib Hydrobromide (Lot 1001167G)）。本薬のように全身適用される医薬品においては，表皮より下に到達しない UV-B 波長域による光化学的な活性化は弱く，光毒性の懸念は小さいと考えられた。なお，本薬は溶液では光により分解する傾向を示したが，固体では光に対してほとんど変化を示さなかった（3.2.S.7.3.2 Stress Testing Data 及び 3.2.S.7.3.3 Forced Degradation Data）。

UV-A 波長域を用いた Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験を行ったところ，光毒性誘発作用は示されず，ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では光毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上のことから，本薬に光毒性の懸念はないと考えられた。

2.6.6.9.12 結論

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安全性試験の結果は，関節リウマチ患者に本薬を投与したときの安全性を担保するものと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は各項の本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. Science. 2002;296:1653-5.

バリシチニブ申請資料 2.6.6 毒性試験の概要文, 2.6.7 毒性試験概要表: Available from: http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170724002/index.html

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

Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, Krayer JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicol. 2010;29:435-66.

Carlus M, Elies L, Fouque MC, Maliver P, Schorsch F. Historical control data of neoplastic lesions in the Wistar Hannover Rat among eight 2-year carcinogenicity studies. Exp Toxicol Pathol. 2013;65:243-53.

Ghaffari S, Kitidis C, Fleming MD, Neubauer H, Pfeffer K, Lodish HF. Erythropoiesis in the absence of janus-kinase 2: BCR-ABL induces red cell formation in $JAK2^{-/-}$ hematopoietic progenitors. Blood. 2001;98:2948-57.

Grossman WJ, Verbsky JW, Yang L, Berg LJ, Fields LE, Chaplin DD, et al. Dysregulated myelopoiesis in mice lacking Jak3. Blood. 1999;94:932-9.

Haustein SV, Kolterman AJ, Sundblad JJ, Fechner JH, Knechtle SJ. Nonhuman primate infections after organ transplantation. ILAR J. 2008;49:209-19.

Matsuoka T, Mizoguchi Y, Serizawa K, Ishikura T, Mizuguchi H, Asano Y. Effects of stage and degree of restricted feeding on pregnancy outcome in rabbits. J Toxicol Sci. 2006;31:169-75.

ピメクロリムス申請資料: Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-302_ELIDEL_pharmr_P1.pdf

Response to Carcinogenicity Protocol Assessment Request - Final CAC Report - IND 107,353. September 18, 2013.

トファシチニブ申請資料 2.6.6 毒性試験の概要文, 2.6.7 毒性試験概要表: Available from: http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300041/index.html

Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. Toxicology. 2003;185:229-40.

Weber K. Differences in types and incidence of neoplasms in Wistar Han and Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2017;45:64-75.

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....7
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....11
2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧....31
2.6.7.5　単回投与毒性試験....34
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験....35
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験....37
2.6.7.8　in vitro 遺伝毒性試験....73
2.6.7.9　in vivo 遺伝毒性試験....79
2.6.7.10　がん原性試験....83
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....133
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....135
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....137
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....150
2.6.7.15　新生児を用いた試験....156
2.6.7.16　局所刺激性試験....157
2.6.7.17　その他の毒性試験....158

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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	報告書番号	添付資料番号
単回投与毒性	SD ラット	経口	単回	500，1000，2000	適	アステラス	015K-TX-0009	4.2.3.1-1
	カニクイザル	経口	単回	500，2000	適	アステラス	015K-TX-0010	4.2.3.1-2
反復投与毒性	SD ラット	経口	2 週間	0，20，60，200†	非	アステラス	015K-TX-0018	4.2.3.2-1(参)
	SD ラット	経口	4 週間	0，3，10，30，100	適	アステラス	015K-TX-0011	4.2.3.2-2
	SD ラット	経口	13 週間	0，1，3（雄），10（雌），100	適	アステラス	015K-TX-0024	4.2.3.2-3
	SD ラット	経口	26 週間	0，1，3（雄），10（雌），100	適	アステラス	015K-TX-0030	4.2.3.2-4
	カニクイザル	経口	4 週間	20，60，200†	非	アステラス	015K-TX-0019	4.2.3.2-5(参)
	カニクイザル	経口	4 週間	0，8，15（雄），30（雌），60	適	[redacted]	015K-TX-0012	4.2.3.2-6
	カニクイザル	経口	13 週間	0，4（雌），8（雄），15，60/30‡	適	[redacted]	015K-TX-0023	4.2.3.2-7
	カニクイザル	経口	52 週間	0，2（雌），4，8（雄），15	適	[redacted]	015K-TX-0029	4.2.3.2-8

次ページに続く

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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	報告書番号	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	用量設定試験：0，5-5000 µg/plate 主試験：0，156-5000 µg/plate	適	[redacted]	015K-TX-0006	4.2.3.3.1-1
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	初回試験： 6 時間（S9+）：0，80-160 µg/mL 6 時間（S9-）：0，120-180 µg/mL 確認試験 1 回目： 6 時間（S9+）：0，10-80 µg/mL 6 時間（S9-）：0，10-120 µg/mL 確認試験 2 回目： 6 時間（S9-）：0，0.156-10 µg/mL	適	[redacted]	015K-TX-0007	4.2.3.3.1-2
遺伝毒性 不定期 DNA 合成試験	SD ラット	経口	単回	0，250，500，1000	適	[redacted]	015K-TX-0008	4.2.3.3.2-1
遺伝毒性 不定期 DNA 合成試験の条件下におけるトキシコキネティクス試験	SD ラット	経口	単回	0，1000	適	[redacted]	015K-TX-0020	4.2.3.3.2-2
遺伝毒性 小核試験	ICR マウス	経口	単回	0，250，500，1000	適	アステラス	015K-TX-0003	4.2.3.3.2-3

次ページに続く

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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	報告書番号	添付資料番号
がん原性	B6C3F1 マウス	経口	2 週間	0，200，500，1500	非	[redacted]	015K-TX-0035	4.2.3.4.1-1(参)
	B6C3F1 マウス	経口	13 週間	0，30，100，300	適	[redacted]	015K-TX-0037	4.2.3.4.1-2
	B6C3F1 マウス	経口	24 カ月間	0，0，10，40，100	適	[redacted]	015K-TX-0039	4.2.3.4.1-3
	Wistar Hannover ラット	経口	2 週間	0，200，500，1500	非	[redacted]	015K-TX-0034	4.2.3.4.1-4(参)
	Wistar Hannover ラット	経口	13 週間	0，30，100，300	適	[redacted]	015K-TX-0036	4.2.3.4.1-5
	Wistar Hannover ラット	経口	24 カ月間	0，0，5，20，50	適	[redacted]	015K-TX-0038	4.2.3.4.1-6
生殖発生毒性 受胎能	SD ラット	経口	雄：交配前 2 週-剖検前日 雌：交配前 2 週-妊娠 7 日	0，10，30，100§	適	[redacted]	015K-TX-0026	4.2.3.5.1-1
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	0，100，300，1000	非	アステラス	015K-TX-0001	4.2.3.5.2-1(参)
	SD ラット	経口	妊娠 7-17 日	0，30，100，300§	適	アステラス	015K-TX-0002	4.2.3.5.2-2
	SD ラット	経口	妊娠 7-17 日	0，1，3，10	適	アステラス	015K-TX-0025	4.2.3.5.2-3
	NZW ウサギ	経口	妊娠 6-18 日	0，3，10，30	非	[redacted]	015K-TX-0004	4.2.3.5.2-4(参)
	NZW ウサギ	経口	妊娠 6-18 日	0，1，3§，10	適	[redacted]	015K-TX-0005	4.2.3.5.2-5
生殖発生毒性 出生前及び出生後発生	SD ラット	経口	妊娠 7 日-授乳 20 日	0，3，10§，100	適	[redacted]	015K-TX-0042	4.2.3.5.3-1

次ページに続く

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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	報告書番号	添付資料番号
その他 代謝物の毒性試験	B6C3F1 マウス	経口	4 週間	0，10，30，100	適	[redacted]	015K-TX-0048	4.2.3.7.5-1
	SD ラット	経口	4 週間	30，100	適	[redacted]	015K-TX-0040	4.2.3.7.5-2
	Wistar Hannover ラット	経口	4 週間	0，10，30，100	適	[redacted]	015K-TX-0047	4.2.3.7.5-3
	カニクイザル	経口	4 週間	15，30	適	[redacted]	015K-TX-0041	4.2.3.7.5-4
	SD ラット	経口	1 週間	代謝物 M4：0，100，300，1000	非	[redacted]	015K-TX-0044	4.2.3.7.5-5(参)
	SD ラット	経口	4 週間	代謝物 M4：0，100，300，1000	適	[redacted]	015K-TX-0045	4.2.3.7.5-6
その他 イムノフェノタイピング	カニクイザル	経口	6 週間	0，1，3，10	非	[redacted]	015K-TX-0013	4.2.3.7.7-1(参)
その他 併用毒性試験	SD ラット	経口	4 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 タクロリムス：0，5	適	[redacted]	015K-TX-0022	4.2.3.7.7-2
	SD ラット	経口	13 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 タクロリムス：0，3.2	適	[redacted]	015K-TX-0028	4.2.3.7.7-3
	SD ラット	経口	4 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MMF：0，20	適	[redacted]	015K-TX-0021	4.2.3.7.7-4
	SD ラット	経口	13 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MMF：0，20	適	[redacted]	015K-TX-0027	4.2.3.7.7-5
	SD ラット	経口	4 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MTX：0，0.2	非	[redacted]	015K-TX-0031	4.2.3.7.7-6(参)
	SD ラット	経口	13 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MTX：0，0.2/0.1¶	非	[redacted]	015K-TX-0032	4.2.3.7.7-7(参)
	SD ラット	経口	13 週間	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MTX：0，0.1	適	[redacted]	015K-TX-0033	4.2.3.7.7-8

次ページに続く

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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	報告書番号	添付資料番号
その他 光毒性 3T3 NRU	Balb/c マウス胎児由来線維芽細胞	In vitro	該当せず	用量設定試験：0.781-100 µg/mL 主試験：3.35-90 µg/mL	適	[redacted]	015K-TX-0043	4.2.3.7.7-9

MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MTX：メトトレキサート，NRU：ニュートラルレッド取り込み，NZW：New Zealand White，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，SD：Sprague Dawley

アステラス：アステラス製薬株式会社，[redacted]

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。生殖発生毒性試験の受胎能の下線を施した投与量は初期胚発生における NOAEL，胚・胎児発生の下線を施した投与量は胚・胎児発生における NOAEL，出生前及び出生後発生の下線を施した投与量は出生児の生存性及び発育における NOAEL，二重下線を施した投与量は出生児の身体発達，行動及び生殖機能における NOAEL を示す。

†：被験物質 FR619121（ペフィシチニブ［フリー体］）

‡：雄のサルに対しては投与 1 日から 31 日まで，雌に対しては投与 1 日から 28 日まで 60 mg/kg/日を投与し，13 週間の投与期間の残りは 30 mg/kg/日を投与した。

§：母動物（受胎能については雌雄の親動物を含む）における NOAEL

¶：投与 49 日までは 0.2 mg/kg/日を投与し，投与 50 日から MTX の投与量を 0.1 mg/kg/日を投与した。

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

試験の種類		動物種及び系統	投与方法	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	報告書番号	添付資料番号
単回投与	カニクイザル単回	カニクイザル	経口	500，2000	適	015K-TX-0010	4.2.3.1-2
反復投与	ラット 2 週間	SD ラット	経口	0，20，60，200†	非	015K-TX-0018	4.2.3.2-1(参)
	ラット 4 週間	SD ラット	経口	0，3，10，30，100	適	015K-TX-0011	4.2.3.2-2
	ラット 13 週間	SD ラット	経口	0，1，3，10，100	適	015K-TX-0024	4.2.3.2-3
	ラット 26 週間	SD ラット	経口	0，1，3，10，100	適	015K-TX-0030	4.2.3.2-4
	カニクイザル 4 週間	カニクイザル	経口	20，60，200†	非	015K-TX-0019	4.2.3.2-5(参)
	カニクイザル 4 週間	カニクイザル	経口	0，8，15，30，60	適	015K-TX-0012	4.2.3.2-6
	カニクイザル 13 週間	カニクイザル	経口	0，4，8，15，60/30‡	適	015K-TX-0023	4.2.3.2-7
	カニクイザル 52 週間	カニクイザル	経口	0，2，4，8，15	適	015K-TX-0029	4.2.3.2-8

次ページに続く

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

試験の種類		動物種及び系統	投与方法	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	報告書番号	添付資料番号
遺伝毒性	不定期 DNA 合成試験の条件下におけるトキシコキネティクス	SD ラット	経口	0，1000	適	015K-TX-0020	4.2.3.3.2-2
	小核試験	ICR マウス	経口	0，1000	適	015K-TX-0003	4.2.3.3.2-3
がん原性	マウス 2 週間	B6C3F1 マウス	経口	0，200，500，1500	非	015K-TX-0035	4.2.3.4.1-1(参)
	マウス 13 週間	B6C3F1 マウス	経口	0，30，100，300	適	015K-TX-0037	4.2.3.4.1-2
	マウス 24 カ月間	B6C3F1 マウス	経口	0，0，10，40，100	適	015K-TX-0039	4.2.3.4.1-3
	ラット 2 週間	Wistar Hannover ラット	経口	0，200，500，1500	非	015K-TX-0034	4.2.3.4.1-4(参)
	ラット 13 週間	Wistar Hannover ラット	経口	0，30，100，300	適	015K-TX-0036	4.2.3.4.1-5
	ラット 24 カ月間	Wistar Hannover ラット	経口	0，0，5，20，50	適	015K-TX-0038	4.2.3.4.1-6
生殖	ラット胚・胎児発生 妊娠 7-17 日	SD ラット	経口	0，30，100，300	適	015K-TX-0002	4.2.3.5.2-2
	ラット胚・胎児発生（低用量） 妊娠 7-17 日	SD ラット	経口	0，1，3，10	適	015K-TX-0025	4.2.3.5.2-3
	ウサギ胚・胎児発生（投与量設定） 妊娠 6-18 日	NZW ウサギ	経口	0，3，10，30	非	015K-TX-0004	4.2.3.5.2-4(参)
	ウサギ胚・胎児発生 妊娠 6-18 日	NZW ウサギ	経口	0，1，3，10	適	015K-TX-0005	4.2.3.5.2-5
	ラット出生前及び出生後発生 妊娠 7 日-授乳 20 日	SD ラット	経口	0，3，10，100	適	015K-TX-0042	4.2.3.5.3-1

次ページに続く

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

試験の種類		動物種及び系統	投与方法	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	報告書番号	添付資料番号
その他代謝物の毒性試験	B6C3F1 マウス 4 週間	B6C3F1 マウス	経口	0，10，30，100	適	015K-TX-0048	4.2.3.7.5-1
	SD ラット 4 週間	SD ラット	経口	30，100	適	015K-TX-0040	4.2.3.7.5-2
	Wistar Hannover ラット 4 週間	Wistar Hannover ラット	経口	0，10，30，100	適	015K-TX-0047	4.2.3.7.5-3
	カニクイザル 4 週間	カニクイザル	経口	15，30	適	015K-TX-0041	4.2.3.7.5-4
	代謝物 M4 ラット 1 週間	SD ラット	経口	代謝物 M4：0，100，300，1000	非	015K-TX-0044	4.2.3.7.5-5(参)
	代謝物 M4 ラット 4 週間	SD ラット	経口	代謝物 M4：0，100，300，1000	適	015K-TX-0045	4.2.3.7.5-6
その他イムノフェノタイピング	カニクイザルイムノフェノタイピング	カニクイザル	経口	0，1，3，10	非	015K-TX-0013	4.2.3.7.7-1(参)

次ページに続く

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

試験の種類		動物種及び系統	投与方法	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	報告書番号	添付資料番号
その他併用毒性	タクロリムス 4 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 タクロリムス：0，5	適	015K-TX-0022	4.2.3.7.7-2
	タクロリムス 13 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 タクロリムス：0，3.2	適	015K-TX-0028	4.2.3.7.7-3
	MMF 4 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MMF：0，20	適	015K-TX-0021	4.2.3.7.7-4
	MMF 13 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MMF：0，20	適	015K-TX-0027	4.2.3.7.7-5
	MTX 4 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MTX：0，0.2	非	015K-TX-0031	4.2.3.7.7-6(参)
	MTX 13 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MTX：0，0.2/0.1§	非	015K-TX-0032	4.2.3.7.7-7(参)
	MTX（0.1 mg/kg）　13 週間併用毒性	SD ラット	経口	ペフィシチニブ：0，3，10，30 MTX：0，0.1	適	015K-TX-0033	4.2.3.7.7-8

MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MTX：メトトレキサート，NZW：New Zealand White，SD：Sprague Dawley

†：被験物質 FR619121（ペフィシチニブ［フリー体］）

‡：雄のサルに対しては投与 1 日から 31 日まで，雌に対しては投与 1 日から 28 日まで 60 mg/kg/日を投与し，13 週間の投与期間の残りは 30 mg/kg/日を投与した。

§：投与 49 日までは 0.2 mg/kg/日を投与し，投与 50 日から MTX の投与量を 0.1 mg/kg/日を投与した。

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 A　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの AUC_{24} (ng·h/mL)								
1						131.9（6 週）		
1			199.9（13 週）	299.2（13 週）				
1			226.1（26 週）	466.6（26 週）				
1				261.2(妊娠 17 日）	568.4（妊娠 18 日）			
2						290.8（52 週）	316.4（52 週）	
3								2643（5 日）
3			699.6（4 週）	834.0（4 週）				
3						398.2（6 週）		
3			519.0（13 週）	670.0（13 週）				
3			849.5（26 週）	935.8（26 週）				
3				809.2(妊娠 17 日）	2937.1（妊娠 18 日）			
3					2478.7（妊娠 18 日）			
3				494.9(授乳 20 日）				
4						506.5（13 週）	358.9（13 週）	
4						705.9（52 週）	663.7（52 週）	
5			870.9（26 週）	1269（26 週）				
8						842.3（4 週）	997.9（4 週）	
8						743.5（13 週）	715.5（13 週）	
8						1784.3（52 週）	762.9（52 週）	

次ページに続く

2.6.7.3 A　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの AUC_{24} (ng·h/mL)								
10	1745（4 週）	1379（4 週）	2543.3（4 週）	2137.0（4 週）				
10			1897（4 週）	2230（4 週）				
10						1186.8（6 週）		
10			2164.9（13 週）	2684.4（13 週）				
10	1041（26 週）	896.6（26 週）	2886.1（26 週）	3057.2（26 週）				
10				3236.6（妊娠 17 日）	22808.2(妊娠 18 日)			
10					14318.6(妊娠 18 日)			
10				1785 (授乳 20 日)				
15						2748.3（4 週）	1349.6（4 週）	
15						2283（4 週）	4001（4 週）	
15						2573.4（13 週）	1989.8（13 週）	
15						2886.9（52 週）	1520.5（52 週）	
20			4551（2 週）	5074（2 週）				
20						3938，3938（4 週）‡	2350，4780（4 週）‡	
20			4903（26 週）	5571（26 週）				
30	5122（4 週）	5492（4 週）	5529.8（4 週）	9538.5（4 週）		3636.9（4 週）	2653.1（4 週）	
30			6500（4 週）	8443（4 週）		868.9（4 週）	2778（4 週）	
30			4985（4 週）	7055（4 週）				
30	4580.7（13 週）	3059.9（13 週）	8047.4（13 週）	9139.2（13 週）		3115.3（13 週）§	4963.5（13 週）§	
30				10709.5（妊娠 17 日）	220887.2（妊娠 18 日）			
40	5091（26 週）	5409（26 週）						
50			14880（26 週）	22400（26 週）				

次ページに続く

2.6.7.3 A トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの AUC_{24} (ng·h/mL)								
60			9138（2 週）	21958（2 週）				
60						7523，9227（4 週）‡	26084（4 週）‡	
60						7549.6（4 週）	7488.7（4 週）	
100	17910（4 週）	18100（4 週）	19504.3（4 週）	26728.3（4 週）				
100			19940（4 週）	17160（4 週）				
100			27560（4 週）	21640（4 週）				
100	14114.1（13 週）	22249.1（13 週）	23279.6（13 週）	19558.0（13 週）				
100			35428.5（13 週）	47971.9（13 週）				
100	9921（26 週）	10800（26 週）	40901.5（26 週）	30983.7（26 週）				
100				26086.8（妊娠 17 日）				
100				37090（授乳 20 日）				
200	27479.8（2 週）	36726.5（2 週）	64729（2 週）	38564（2 週）		22666（2 週）‡¶	28769（2 週）‡¶	
200			78136.6（2 週）	32591.0（2 週）				
300	42328.8（13 週）	40796.4（13 週）	35027.6（13 週）	57747.3（13 週）				
300				100127.5 (妊娠 17 日)				
500	95013.5（2 週）	105219.2（2 週）	70645.5（2 週）	70495.1（2 週）		12362.9（1 日）	15840.2（1 日）	

次ページに続く

2.6.7.3 A　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの AUC_{24} (ng·h/mL)								
1000	288186.0（1 日）	384792.0（1 日）	216250.0（1 日）					
1500	516575.0（1 日）††	679475.0（1 日）††						
1500			69650.8（2 週）	98304.8（2 週）				
2000						14567.8（1 日）	8900.5（1 日）	

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

‡：個々の動物データ

§：雄のサルに対しては投与 1 日から 31 日まで，雌に対しては投与 1 日から 28 日まで 60 mg/kg/日を投与し，13 週間の投与期間の残りは 30 mg/kg/日を投与した。

¶：カニクイザル 4 週間毒性試験（投与量設定試験）の投与 14 日の数値

††：マウス 2 週間がん原性予備試験の投与 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：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの C_{max} (ng/mL)								
1						22.6（6 週）		
1			56.4（13 週）	149（13 週）				
1			39.9（26 週）	146（26 週）				
1				125（妊娠 17 日）	218(妊娠 18 日）			
2						26.6（52 週）	22.0（52 週）	
3								613.2（5 日）
3			144（4 週）	367（4 週）				
3						89.4（6 週）		
3			136（13 週）	199（13 週）				
3			269（26 週）	430（26 週）				
3				389（妊娠 17 日）	1420（妊娠 18 日）			
3					1150（妊娠 18 日）			
3				290.7(授乳 20 日）				
4						71.6（13 週）	86.6（13 週）	
4						136（52 週）	72.3（52 週）	
5			218.9（26 週）	447.3（26 週）				
8						111（4 週）	156（4 週）	
8						121（13 週）	116（13 週）	
8						212（52 週）	77.2（52 週）	

次ページに続く

2.6.7.3 B トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの C_{max} (ng/mL)								
10	1091（4 週）	743.4（4 週）	1010（4 週）	1400（4 週）				
10			504.6（4 週）	1146（4 週）				
10						151（6 週）		
10			588（13 週）	729（13 週）				
10	373.6（26 週）	405.0（26 週）	393（26 週）	2230（26 週）				
10				1610（妊娠 17 日）	8990（妊娠 18 日）			
10					4820（妊娠 18 日）			
10				516.3（授乳 20 日）				
15						422（4 週）	174（4 週）	
15						300.2（4 週）	633.0（4 週）	
15						411（13 週）	259（13 週）	
15						361（52 週）	160（52 週）	
20			973（2 週）	1634（2 週）				
20						1058，442（4 週）‡	324，380（4 週）‡	
20			1087（26 週）	2406（26 週）				
30	3176（4 週）	4210（4 週）	965（4 週）	3140（4 週）		498（4 週）	458（4 週）	
30			1516（4 週）	3006（4 週）		173.5（4 週）	450.6（4 週）	
30			1587（4 週）	4130（4 週）				
30	3060（13 週）	1660（13 週）	2520（13 週）	5600（13 週）		377（13 週）§	539（13 週）§	
30				2440（妊娠 17 日）	39700（妊娠 18 日）			
40	1798（26 週）	2991（26 週）						
50			2435（26 週）	14340（26 週）				

次ページに続く

2.6.7.3 B トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
ペフィシチニブの C_{max} (ng/mL)								
60			1738（2 週）	6466（2 週）				
60						830，1253（4 週）‡	1846（4 週）‡	
60						945（4 週）	910（4 週）	
100	8513（4 週）	15520（4 週）	3560（4 週）	15400（4 週）				
100			5309（4 週）	6068（4 週）				
100			7761（4 週）	14770（4 週）				
100	5900（13 週）	16000（13 週）	3630（13 週）	6440（13 週）				
100			10300（13 週）	17900（13 週）				
100	6858（26 週）	6145（26 週）	9880（26 週）	10100（26 週）				
100				5360（妊娠 17 日）				
100				7448（授乳 20 日）				
200	11200（2 週）	12000（2 週）	21771（2 週）	9981（2 週）		2885（2 週）‡¶	3430（2 週）‡¶	
200			22800（2 週）	17500（2 週）				
300	21400（13 週）	19000（13 週）	10100（13 週）	18900（13 週）				
300				8020（妊娠 17 日）				
500	20400（2 週）	25900（2 週）	13400（2 週）	22400（2 週）		3850（1 日）	3060（1 日）	
1000	36900（1 日）	42100（1 日）	27600（1 日）					
1500	55900（1 日）††	54900（1 日）††						
1500			9600（2 週）	16100（2 週）				
2000						1830（1 日）	1370（1 日）	

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

‡：個々の動物データ

§：雄のサルに対しては投与 1 日から 31 日まで，雌に対しては投与 1 日から 28 日まで 60 mg/kg/日を投与し，13 週間の投与期間の残りは 30 mg/kg/日を投与した。

¶：カニクイザル 4 週間毒性試験（投与量設定試験）の投与 14 日の数値

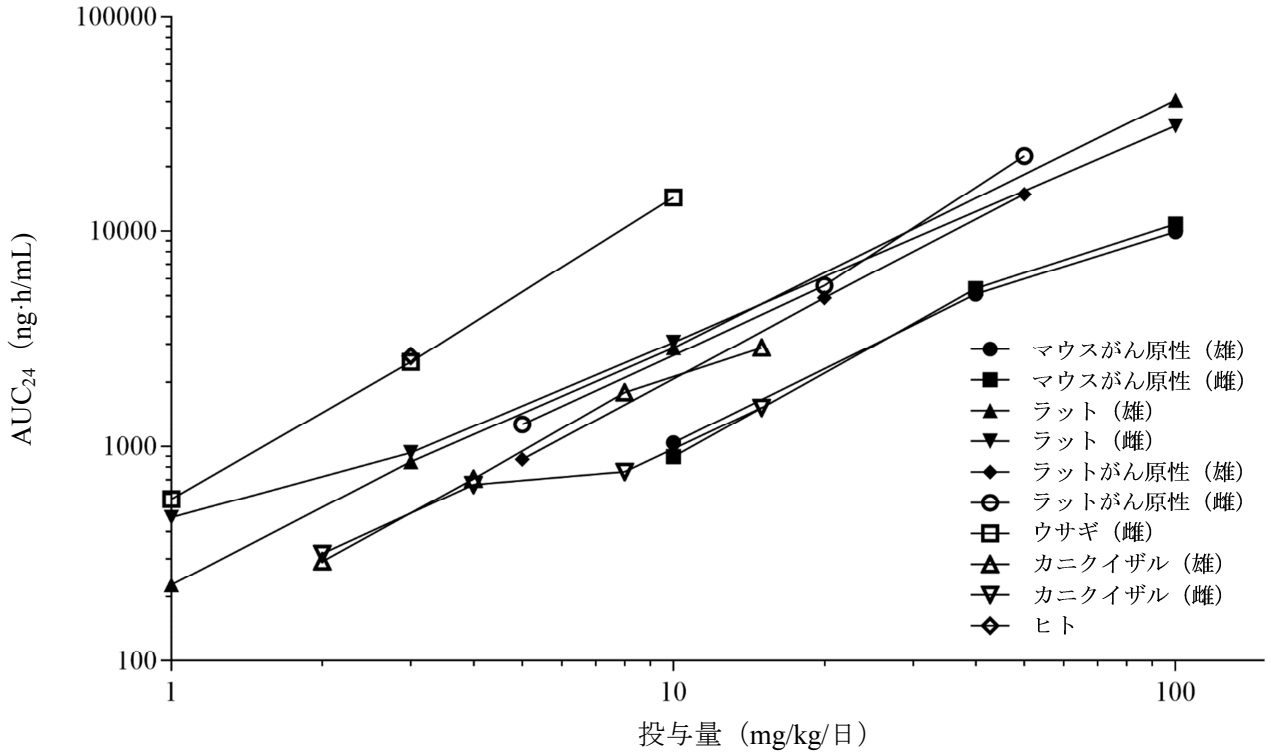
††：マウス 2 週間がん原性予備試験の投与 1 日の数値

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：ペフィシチニブ関連パラメータ（AUC_{24}-グラフ）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

各動物種におけるペフィシチニブの AUC_{24}



［出典］マウスがん原性：26 週（添付資料番号 4.2.3.4.1-3），SD ラット：26 週（添付資料番号 4.2.3.2-4），
Wistar Hannover ラットがん原性：26 週（添付資料番号 4.2.3.4.1-6），ウサギ：妊娠 18 日（添付資料番号 4.2.3.5.2-5），
カニクイザル：52 週（添付資料番号 4.2.3.2-8），ヒト（男性健康成人）：投与 5 日（添付資料番号：5.3.3.4-4）

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 D　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の代謝物 M1 の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
代謝物 M1 の AUC_{24} (ng·h/mL)								
3								362.9（5 日）
5			14.82（26 週）	68.84（26 週）				
10			26.88（4 週）	76.69（4 週）				
15						4.350（4 週）	4.010（4 週）	
20			64.46（26 週）	270.1（26 週）				
30			2.201（4 週）	246.4（4 週）		0（4 週）	1.955（4 週）	
30			36.99（4 週）	211.4（4 週）				
50			272.0（26 週）	761.0（26 週）				
100			13.92（4 週）	357.4（4 週）				
100			221.9（4 週）	424.3（4 週）				

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

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 E　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の代謝物 M1 の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
代謝物 M1 の C_{max} (ng/mL)								
3								39.84（5 日）
5			2.983（26 週）	12.09（26 週）				
10			6.214（4 週）	19.14（4 週）				
10								
15						0.3448（4 週）	0.4053（4 週）	
20			13.97（26 週）	46.29（26 週）				
30			0.2928（4 週）	39.23（4 週）		0（4 週）	0.2242（4 週）	
30			11.03（4 週）	45.66（4 週）				
50			33.87（26 週）	125.1（26 週）				
100			2.982（4 週）	88.72（4 週）				
100			24.41（4 週）	94.31（4 週）				

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

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 F　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の代謝物 M2 の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
代謝物 M2 の AUC_{24} (ng·h/mL)								
3								5175（5 日）
3				147.7(授乳 20 日)				
5			36.99（26 週）	689.8（26 週）				
10	2.879（4 週）	15.06（4 週）	150.5（4 週）	1171（4 週）				
10	0.8373（26 週）	11.11（26 週）						
10				702.3(授乳 20 日)				
15						331.7（4 週）	1103（4 週）	
15								
20			324.7（26 週）	3207（26 週）				
20								
30	8.389（4 週）	59.74（4 週）	16.37（4 週）	6788（4 週）		137.0（4 週）	427.0（4 週）	
30			193.3（4 週）	4268（4 週）				
40	5.991（26 週）	73.50（26 週）						
50			2258（26 週）	14790（26 週）				
100	27.18（4 週）	135.9（4 週）	203.1（4 週）	12410（4 週）				
100			2389（4 週）	14470（4 週）				
100	14.18（26 週）	119.2（26 週）						
100				18150（授乳 20 日）				

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

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 G　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の代謝物 M2 の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
代謝物 M2 の C_{max} (ng/mL)								
3								1112（5 日）
3				76.43（授乳 20 日）				
5			8.438（26 週）	161.1（26 週）				
8								
10	3.062（4 週）	8.737（4 週）	46.69（4 週）	602.0（4 週）				
10	0.4170（26 週）	5.130（26 週）						
10				245.1（授乳 20 日）				
15						50.62（4 週）	182.2（4 週）	
20			119.1（26 週）	1047（26 週）				
20								
30	8.293（4 週）	58.18（4 週）	2.638（4 週）	2177（4 週）		32.07（4 週）	78.80（4 週）	
30			72.03（4 週）	2040（4 週）				
40	2.561（26 週）	36.67（26 週）						
50			394.2（26 週）	7531（26 週）				
100	20.28（4 週）	171.8（4 週）	109.0（4 週）	5400（4 週）				
100			1152（4 週）	7415（4 週）				
100	12.69（26 週）	97.01（26 週）						
100				6928（授乳 20 日）				

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

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 H　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の代謝物 M4 の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
代謝物 M4 の AUC_{24} (ng·h/mL)								
3								448.5（5 日）
5			19.42（26 週）	10.64（26 週）				
10	2.388（4 週）	2.712（4 週）	39.85（4 週）	22.92（4 週）				
10	2.212（26 週）	3.523（26 週）						
15						11.36（4 週）	8.855（4 週）	
20			83.15（26 週）	49.51（26 週）				
30	9.340（4 週）	16.70（4 週）	87.48（4 週）	59.20（4 週）		1.959（4 週）	9.140（4 週）	
30			97.02（4 週）	64.11（4 週）				
40	11.70（26 週）	21.36（26 週）						
50			227.4（26 週）	139.5（26 週）				
100	33.97（4 週）	37.70（4 週）	225.2（4 週）	111.3（4 週）				
100			345.1（4 週）	148.0（4 週）				
100	20.49（26 週）	27.87（26 週）						
100‡			71.94（1 週）	57.46（1 週）				
100‡			105.3（4 週）	80.73（4 週）				
300‡			496.0（1 週）	388.3（1 週）				
300‡			405.7（4 週）	251.7（4 週）				
1000‡			8544（1 週）	2418（1 週）				
1000‡			10710（4 週）	7239（4 週）				

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

‡：被験物質として代謝物 M4 を投与した。

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 l　トキシコキネティクス：ペフィシチニブ関連パラメータ（各試験の代謝物 M4 の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量	マウス		ラット		ウサギ	カニクイザル		ヒト†
（mg/kg/日）	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	CL-PK20
代謝物 M4 の C_{max} (ng/mL)								
3								44.03（5 日）
5			4.017（26 週）	1.953（26 週）				
10	1.127（4 週）	1.344（4 週）	9.126（4 週）	4.415（4 週）				
10	0.6656（26 週）	0.8400（26 週）						
15						1.311（4 週）	1.281（4 週）	
20			12.41（26 週）	7.911（26 週）				
20								
30	4.027（4 週）	5.744（4 週）	8.345（4 週）	11.65（4 週）		0.6850（4 週）	1.123（4 週）	
30			16.74（4 週）	14.06（4 週）				
40	2.845（26 週）	4.927（26 週）						
40								
50			22.23（26 週）	21.82（26 週）				
100	9.914（4 週）	13.24（4 週）	23.41（4 週）	25.63（4 週）				
100			38.25（4 週）	35.14（4 週）				
100	3.901（26 週）	8.859（26 週）						
100‡			15.23（1 週）	29.09（1 週）				
100‡			79.39（4 週）	117.5（4 週）				
300‡			315.7（1 週）	461.6（1 週）				
300‡			216.9（4 週）	164.2（4 週）				
1000‡			1722（1 週）	1796（1 週）				
1000‡			2324（4 週）	3139（4 週）				

†：DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］（ヒト最大臨床推奨用量：150 mg/ヒト/日，ヒト体重 50 kg 換算で 3 mg/kg/日）

‡：被験物質として代謝物 M4 を投与した。

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 J　トキシコキネティクス：タクロリムスとのラット併用毒性試験（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量（mg/kg/日）		ペフィシチニブ AUC_{24} (ng·h/mL)		タクロリムス AUC_{24} (ng·h/mL)	
ペフィシチニブ	タクロリムス	雄	雌	雄	雌
0	5			178（4 週）	177（4 週）
0	3.2			100（13 週）	80（13 週）
30	0	4422.0（4 週）	6695.2（4 週）		
30	0	6270.2（13 週）	6549.0（13 週）		
3	5	1100.9（4 週）	710.6（4 週）	199（4 週）	160（4 週）
3	3.2	1026.7（13 週）	1020.9（13 週）	85（13 週）	70（13 週）
10	5	2194.3（4 週）	2011.8（4 週）	231（4 週）	150（4 週）
10	3.2	2383.6（13 週）	2695.9（13 週）	87（13 週）	71（13 週）
30	5	10920.0（4 週）	7929.0（4 週）	172（4 週）	99（4 週）
30	3.2	6371.3（13 週）	9119.0（13 週）	75（13 週）	67（13 週）

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 K　トキシコキネティクス：タクロリムスとのラット併用毒性試験（各試験の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量（mg/kg/日）		ペフィシチニブ C_{max} (ng/mL)		タクロリムス C_{max} (ng/mL)	
ペフィシチニブ	タクロリムス	雄	雌	雄	雌
0	5			29.70（4 週）	35.25（4 週）
0	3.2			12.09（13 週）	24.37（13 週）
30	0	1460（4 週）	4220（4 週）		
30	0	2910（13 週）	6080（13 週）		
3	5	299（4 週）	578（4 週）	33.05（4 週）	21.78（4 週）
3	3.2	239（13 週）	736（13 週）	9.25（13 週）	19.86（13 週）
10	5	507（4 週）	634（4 週）	31.77（4 週）	24.64（4 週）
10	3.2	897（13 週）	1960（13 週）	11.05（13 週）	10.16（13 週）
30	5	1930（4 週）	3930（4 週）	16.71（4 週）	17.72（4 週）
30	3.2	3410（13 週）	8660（13 週）	5.96（13 週）	12.48（13 週）

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 L　トキシコキネティクス：ミコフェノール酸モフェチルとのラット併用毒性試験（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量（mg/kg/日）		ペフィシチニブ AUC_{24} (ng·h/mL)		MPA AUC_{24} (ng·h/mL)		MPAG AUC_{24} (ng·h/mL)	
ペフィシチニブ	MMF	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	20			90430（4 週）	140419（4 週）	138981（4 週）	91199（4 週）
0	20			107938（13 週）	200452（13 週）	204195（13 週）	148761（13 週）
30	0	5266（4 週）	7973（4 週）				
30	0	8924（13 週）	6866（13 週）				
3	20	930（4 週）	879（4 週）	79292（4 週）	90092（4 週）	128877（4 週）	107679（4 週）
3	20	701（13 週）	758（13 週）	116755（13 週）	184400（13 週）	188741（13 週）	174111（13 週）
10	20	1743（4 週）	2489（4 週）	67761（4 週）	119846（4 週）	107609（4 週）	116687（4 週）
10	20	2111（13 週）	2092（13 週）	85835（13 週）	166071（13 週）	173679（13 週）	105985（13 週）
30	20	7087（4 週）	9982（4 週）	74286（4 週）	123460（4 週）	164603（4 週）	126062（4 週）
30	20	6450（13 週）	6215（13 週）	87451（13 週）	178960（13 週）	233837（13 週）	151401（13 週）

MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MPA：ミコフェノール酸，MAPG：ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体

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 M　トキシコキネティクス：ミコフェノール酸モフェチルとのラット併用毒性試験（各試験の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量（mg/kg/日）		ペフィシチニブ C_{max} (ng/mL)		MPA C_{max} (ng/mL)		MPAG C_{max} (ng/mL)	
ペフィシチニブ	MMF	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	20			27933（4 週）	35367（4 週）	22267（4 週）	16700（4 週）
0	20			25867（13 週）	46300（13 週）	24900（13 週）	25833（13 週）
30	0	1727（4 週）	10953（4 週）				
30	0	1963（13 週）	4793（13 週）				
3	20	702（4 週）	542（4 週）	49767（4 週）	32990（4 週）	19833（4 週）	14467（4 週）
3	20	497（13 週）	379（13 週）	38833（13 週）	39167（13 週）	28900（13 週）	25967（13 週）
10	20	577（4 週）	2617（4 週）	16533（4 週）	34967（4 週）	12573（4 週）	10250（4 週）
10	20	1068（13 週）	1340（13 週）	17867（13 週）	38833（13 週）	18533（13 週）	14267（13 週）
30	20	3177（4 週）	5603（4 週）	20500（4 週）	22633（4 週）	13300（4 週）	9530（4 週）
30	20	2193（13 週）	2263（13 週）	22000（13 週）	31100（13 週）	26767（13 週）	14800（13 週）

MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MPA：ミコフェノール酸，MPAG：ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体

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 N　トキシコキネティクス：メトトレキサートとのラット併用毒性試験（各試験の AUC_{24}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量（mg/kg/日）		ペフィシチニブ AUC_{24} (ng·h/mL)		メトトレキサート AUC_{24} (ng·h/mL)	
ペフィシチニブ	メトトレキサート	雄	雌	雄	雌
0	0.1			114（13 週）	88.7（13 週）
0	0.2			243（4 週）	146（4 週）
0	0.2			260（7 週）†	267（7 週）†
30	0	8648.9（4 週）	6138.1（4 週）		
30	0	4604.3（7 週）†	6324.4（7 週）†		
30	0	8793.4（13 週）	7046.5（13 週）		
3	0.1	640.0（13 週）	726.5（13 週）	107（13 週）	93.1（13 週）
3	0.2	653.9（4 週）	559.0（4 週）	192（4 週）	131（4 週）
3	0.2	998.5（7 週）†	1926.9（7 週）†	284（7 週）†	254（7 週）†
10	0.1	2515.3（13 週）	1980.3（13 週）	95.2（13 週）	71.3（13 週）
10	0.2	2264.9（4 週）	2470.1（4 週）	207（4 週）	153（4 週）
10	0.2	4750.8（7 週）†	2048.2（7 週）†	232（7 週）†	147（7 週）†
30	0.1	9681.7（13 週）	6961.3（13 週）	69.7（13 週）	62.1（13 週）
30	0.2	9737.2（4 週）	7700.3（4 週）	169（4 週）	93.4（4 週）
30	0.2	8852.5（7 週）†	6704.2（7 週）†	164（7 週）†	106（7 週）†

†：メトトレキサートとのラット 13 週間併用毒性試験の投与 49 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 O　トキシコキネティクス：メトトレキサートとのラット併用毒性試験（各試験の C_{max}）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

投与量（mg/kg/日）		ペフィシチニブ C_{max} (ng/mL)		メトトレキサート C_{max} (ng/mL)	
ペフィシチニブ	メトトレキサート	雄	雌	雄	雌
0	0.1			62.2（13 週）	51.7（13 週）
0	0.2			95.5（4 週）	91.4（4 週）
0	0.2			93.6（7 週）†	91.9（7 週）†
30	0	2520（4 週）	6430（4 週）		
30	0	1590（7 週）†	2490（7 週）†		
30	0	5570（13 週）	4550（13 週）		
3	0.1	278（13 週）	401（13 週）	38.7（13 週）	48.5（13 週）
3	0.2	246（4 週）	425（4 週）	68.5（4 週）	74.6（4 週）
3	0.2	533（7 週）†	578（7 週）†	75.9（7 週）†	134（7 週）†
10	0.1	622（13 週）	1110（13 週）	25.1（13 週）	31.8（13 週）
10	0.2	701（4 週）	1190（4 週）	79.0（4 週）	79.8（4 週）
10	0.2	2100（7 週）†	857（7 週）†	58.6（7 週）†	64.5（7 週）†
30	0.1	2920（13 週）	5130（13 週）	15.4（13 週）	21.0（13 週）
30	0.2	4000（4 週）	6330（4 週）	34.8（4 週）	40.2（4 週）
30	0.2	4810（7 週）†	3780（7 週）†	41.2（7 週）†	43.0（7 週）†

†：メトトレキサートとのラット 13 週間併用毒性試験の投与 49 日の数値

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

ペフィシチニブ臭化水素酸塩 バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物	報告書番号	試験の種類
GLP-K01	99.9	NA	015K-TX-0009	ラット単回投与毒性試験
			015K-TX-0010	カニクイザル単回投与毒性試験
			015K-TX-0011	ラット 4 週間投与毒性試験
			015K-TX-0024	ラット 13 週間投与毒性試験
			015K-TX-0012	カニクイザル 4 週間投与毒性試験
			015K-TX-0023	カニクイザル 13 週間投与毒性試験
			015K-TX-0006	復帰突然変異試験
			015K-TX-0007	染色体異常試験
			015K-TX-0008	ラット肝臓不定期 DNA 合成試験
			015K-TX-0020	ラット肝臓不定期 DNA 合成試験の条件下におけるトキシコキネティクス試験
			015K-TX-0003	マウス小核試験
			015K-TX-0026	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験
			015K-TX-0001	ラット胚・胎児発生試験（投与量設定試験）
			015K-TX-0002	ラット胚・胎児発生試験
			015K-TX-0025	ラット胚・胎児発生試験（低用量追加試験）
			015K-TX-0004	ウサギ胚・胎児発生試験（投与量設定試験）
			015K-TX-0005	ウサギ胚・胎児発生試験
			015K-TX-0013	カニクイザルイムノフェノタイピング試験
			015K-TX-0022	タクロリムスとのラット 4 週間併用毒性試験
			015K-TX-0021	MMF とのラット 4 週間併用毒性試験

次ページに続く

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

ペフィシチニブ臭化水素酸塩 バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物	報告書番号	試験の種類
GLP-K01 （追加分析）	99.4	NA	015K-TX-0030 015K-TX-0029 015K-TX-0028 015K-TX-0027 015K-TX-0031 015K-TX-0032 015K-TX-0033	ラット 26 週間投与毒性試験 カニクイザル 52 週間投与毒性試験 タクロリムスとのラット 13 週間併用毒性試験 MMF とのラット 13 週間併用毒性試験 MTX とのラット 4 週間併用毒性試験 MTX とのラット 13 週間併用毒性試験 MTX（0.1 mg/kg）とのラット 13 週間併用毒性試験
GLP-K19401500804	99.2	NA	015K-TX-0035 015K-TX-0037 015K-TX-0034 015K-TX-0036 015K-TX-0040 015K-TX-0041 015K-TX-0043	マウス 2 週間がん原性試験（投与量設定試験） マウス 13 週間がん原性試験（投与量設定試験） ラット 2 週間がん原性試験（投与量設定試験） ラット 13 週間がん原性試験（投与量設定試験） SD ラット 4 週間トキシコキネティクス試験 カニクイザル 4 週間トキシコキネティクス試験 in vitro 光毒性試験
GLP-K19401500804（追加分析）	98.6	NA	015K-TX-0039 015K-TX-0038 015K-TX-0048 015K-TX-0047	マウス 24 カ月間がん原性試験 ラット 24 カ月間がん原性試験 B6C3F1 マウス 4 週間トキシコキネティクス試験 Wistar ラット 4 週間トキシコキネティクス試験
GLP-MFAC11801	99.2	NA	015K-TX-0039 015K-TX-0038 015K-TX-0042	マウス 24 カ月間がん原性試験 ラット 24 カ月間がん原性試験 ラット出生前及び出生後の発生試験
00315YS†‡	99.9	NA	015K-TX-0018	ラット 2 週間投与毒性試験（投与量設定試験）
14828-5-5†‡	93.6	NA	015K-TX-0019	カニクイザル 4 週間投与毒性試験（投与量設定試験）
次ページに続く				

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

ペフィシチニブ臭化水素酸塩以外の被験物質 バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物	報告書番号	試験の種類
代謝物 M4（AS2604202-00） L62231079	99.9	NA	015K-TX-0044	代謝物 M4 のラット 1 週間投与毒性試験（投与量設定試験）
代謝物 M4（AS2604202-00） GLP-KMBJ311	99.4	NA	015K-TX-0045	代謝物 M4 のラット 4 週間投与毒性試験
タクロリムス 026030	198.2 mg/g	NA	015K-TX-0022	タクロリムスとのラット 4 週間併用毒性試験
タクロリムス 026720	200.7 mg/g	NA	015K-TX-0028	タクロリムスとのラット 13 週間併用毒性試験
MMF U0851	83	NA	015K-TX-0021	MMF とのラット 4 週間併用毒性試験
MMF GLP-K088951	81.3	NA	015K-TX-0027	MMF とのラット 13 週間併用毒性試験
MTX GLP-048K12432	97.5	NA	015K-TX-0031 015K-TX-0032 015K-TX-0033	MTX とのラット 4 週間併用毒性試験 MTX とのラット 13 週間併用毒性試験 MTX（0.1 mg/kg）とのラット 13 週間併用毒性試験

MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MTX：メトトレキサート，NA：該当データなし

†：非 GLP バッチ

‡：被験物質 FR619121（ペフィシチニブ［フリー体］）

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
動物数/群</th><th>最大非致
死量
（mg/kg）</th><th>概略の致
死量
（mg/kg）</th><th>特記すべき所見</th><th>添付資料番号
報告書番号</th></tr>
<tr><td>ラット/
SD</td><td>経口投与
（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁）</td><td>500，1000，
2000</td><td>雌雄各 5 例</td><td>2000</td><td>>2000</td><td>死亡例なし。
1000 及び 2000 mg/kg：腺胃の暗赤色点，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（各群雄 1 例）
2000 mg/kg：一過性の軽度な体重減少（雄 2 例）</td><td>4.2.3.1-1
015K-TX-0009</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>経口投与
（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁）</td><td>500，2000</td><td>雌雄各 1 例</td><td>2000</td><td>>2000</td><td>死亡例なし。
500 mg/kg：投与日に嘔吐（雌），AST の軽微な増加（雌雄），血中カリウムの減少（雌）
2000 mg/kg：投与日及び／又は投与 1 日に嘔吐（雌雄），総ビリルビンの増加（雄），血中ナトリウムの減少（雌）

投与日のペフィシチニブのトキシコキネティクス
<table>
<tr><th rowspan="2">投与量
(mg/kg)</th><th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{24} (ng·h/mL)</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>500</td><td>3850</td><td>3060</td><td>12362.9</td><td>15840.2</td></tr>
<tr><td>2000</td><td>1830</td><td>1370</td><td>14567.8</td><td>8900.5</td></tr>
</table></td><td>4.2.3.1-2
015K-TX-0010</td></tr>
</table>

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，SD：Sprague Dawley

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：FR619121（ペフィシチニブ［フリー体］）

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（溶媒）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>性別及び
動物数/群</th><th>無毒性量
（mg/kg/日）</th><th>特記すべき所見</th><th>添付資料番号
報告書番号</th></tr>
<tr><td>ラット/
Crl:CD（SD）</td><td>経口投与
（プロピレングリコール水溶液）</td><td>14 日</td><td>0，20，60，200</td><td>雌雄各 5 例</td><td>20</td><td>死亡例なし。20 mg/kg/日群では，雄で白血球数の減少，雌雄でリンパ球数の減少，並びに雌で脾臓及び胸腺重量の減少が認められた。これらの変化は，毒性でなく薬理作用によるものであった。60 mg/kg/日群では，雌雄で白血球数，リンパ球数，脾臓及び胸腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では，雌雄で胸腺及び脾臓リンパ濾胞の萎縮，雄で脾臓の髄外造血の抑制，雌で卵巣の黄体細胞壊死が認められた。
200 mg/kg/日群では，雄で体重増加抑制，AST 及び血中尿素窒素の増加，雌雄で白血球数，リンパ球，脾臓及び胸腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では，雌雄で胸腺，下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節の萎縮，脾臓におけるリンパ濾胞萎縮及び髄外造血の抑制，大腿骨髄の細胞数減少，肺における肺胞泡沫細胞が認められた。雄で大腿骨の骨端軟骨の肥厚，脾臓のうっ血，腺胃の変化（粘膜の石灰化，腺拡張及び粘膜上皮細胞の好塩基性化），雌で卵巣の黄体細胞壊死が認められた。

投与 1 日及び 14 日のペフィシチニブのトキシコキネティクス AUC_{24} (ng·h/mL)
<table>
<tr><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>20</td><td>60</td><td>200</td></tr>
<tr><td>雄 (1 日)</td><td>3892</td><td>8477</td><td>24285</td></tr>
<tr><td>(14 日)</td><td>4551</td><td>9138</td><td>64729</td></tr>
<tr><td>雌 (1 日)</td><td>6007</td><td>16806</td><td>25204</td></tr>
<tr><td>(14 日)</td><td>5074</td><td>21958</td><td>38564</td></tr>
</table>
</td><td>4.2.3.2-1(参)
015K-TX-0018</td></tr>
</table>

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：FR619121（ペフィシチニブ［フリー体］）

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>性別及び
動物数/群</th><th>無毒性量
（mg/kg/日）</th><th>特記すべき所見</th><th>添付資料番号
報告書番号</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>経口投与
（プロピレングリコール水溶液）</td><td>28 日</td><td>20，60，200</td><td>雌雄各 2 例</td><td>20</td><td>60 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 8 日，200 mg/kg/日群の雌雄各 1 例が投与 14 日に瀕死屠殺された。200 mg/kg/日群の残りの雌雄各 1 例についても投与 15 日に投与を中止し，瀕死屠殺された。これらの動物には，嘔吐，軟便，水様便，自発運動の減少，摂餌量及び体重の減少，白血球数，総ビリルビン，グルコース，血中尿素窒素，クレアチニン及び無機リンの増加並びに網状赤血球比率，ナトリウム及びクロライドの減少が認められた。病理組織学的検査では，胸骨髄の赤血球系細胞数の減少及び又は顆粒球系細胞数の増加，胸腺萎縮，脾臓，下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ濾胞萎縮，胃のびらん，胃粘膜上皮細胞の再生／好塩基性化及び粘膜萎縮，盲腸，結腸及び直腸のびらん並びに粘膜上皮細胞の再生／好塩基性化，腎臓の尿細管拡張及び塩基性尿細管，副腎髄質の分裂像及び副腎束状層の好酸性化，精巣の精細管萎縮が認められた。
生存例では，60 mg/kg/日群の雌 1 例で嘔吐，軟便，水様便，体重及び摂餌量の減少，平均赤血球ヘモグロビン濃度，トリグリセリド及び総ビリルビンの増加並びにヘマトクリット，平均赤血球容積，網状赤血球比率，リンパ球数，ナトリウム及びクロライドの減少が認められた。病理組織学的検査では，雌 1 例で胸骨髄の赤血球系細胞数及び顆粒球系細胞数の減少，胸腺萎縮，脾臓，下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ濾胞萎縮，胃の腺拡張，盲腸のびらん，副腎束状層の好酸性化，骨格筋の多発巣状性筋壊死が認められた。雄 2 例で脾臓のリンパ濾胞萎縮が認められた。

投与 1 日及び 28 日のペフィシチニブのトキシコキネティクス AUC_{24} (ng·h/mL)
<table>
<tr><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>20</td><td>60</td><td>200</td></tr>
<tr><td>雌雄 (1 日)</td><td>3849</td><td>8544</td><td>10697</td></tr>
<tr><td>(28 日)</td><td>3752</td><td>14278†</td><td>データなし‡</td></tr>
</table>
</td><td>4.2.3.2-5(参)
015K-TX-0019</td></tr>
</table>

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，SD：Sprague Dawley

†：雌 1 例が投与 8 日に瀕死屠殺されたため，3 例（雄 2 例，雌 1 例）の平均値

‡：全例が投与 15 日までに瀕死屠殺されたため，データなし

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 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：ASP015K 臭化水素酸塩のラット 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間休薬試験

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　投与期間：4 週間　　添付資料番号：4.2.3.2-2

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：4 週間　　報告書番号：015K-TX-0011

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：10 mg/kg/日

トキシコキネティクス											
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		30		100	
動物数†		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	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5
	投与 2 週	NC	NC	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5
	投与 4 週	NC	NC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	102	342	543	1500	979	4350	6400	20500
	投与 2 週	NC	NC	90.8	339	434	1940	775	3620	3700‡	13400
	投与 4 週	NC	NC§	144	367	1010	1400	965	3140	3560	15400
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	490.7	883.6	2247.6	3032.7	5667.4	9669.6	23912.9	29698.4
	投与 2 週	NC	NC	492.3	924.9	2358.6	2980.8	7058.6	8954.5	22131.9‡	26091.9
	投与 4 週	NC	NC	699.6	834.0	2543.3	2137.0	5529.8	9538.5	19504.3	26728.3

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 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-2

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数	15／雄	15／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	15／雄	15／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	10／雄	10／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	10／雄	10／雌
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査										
白血球数（10^3/μL）	10.82	6.43	8.17	6.38	7.71*	6.12	6.92**	4.45	5.24**	3.08**
リンパ球数（10^3/μL）	9.00	5.01	6.04	4.92	5.55	4.79	5.31*	3.38*	3.78**	1.92**
好酸球数（10^3/μL）	0.10	0.10	0.10	0.09	0.10	0.09	0.08	0.05*	0.06*	0.04**
好塩基球数（10^3/μL）	0.03	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01*	0.01	0.01**	0.00*
大型非染色球数（10^3/μL）	0.08	0.04	0.04	0.03	0.03	0.04	0.03	0.02	0.02**	0.01**
血液生化学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検										
［動物数］										
脾臓										
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[2]
胸腺										
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[5]	[4]
胃										
腺胃，暗赤色点	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]
器官重量										
脾臓 （mg）	631	467	589	442	546	423	484**	348**	379**	291**
（% 体重）	0.17	0.20	0.16	0.18	0.15*	0.18	0.13**	0.15**	0.11**	0.12**
胸腺 （mg）	459	406	459	352	430	366	357*	311*	273**	244**
（% 体重）	0.125	0.174	0.127	0.143*	0.116	0.155	0.098*	0.133**	0.076**	0.103**

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 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-2

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査										
［動物数］										
胸骨髄										
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [2]	+ [2]	+ [4]	+ [3]
大腿骨骨髄										
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [5]	+ [5]	+ [6], ++ [2]	+ [7]
脾臓										
リンパ濾胞萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [4]	+ [5]
髄外造血	+ [6]	+ [2]	+ [6]	+ [2]	+ [7]	+ [2]	+ [3]	+ [1]	+ [1]	+ [1]
胸腺										
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [3]	+ [2]	+ [7]	+ [4], ++ [1]
下顎リンパ節										
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
腸間膜リンパ節										
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [3]	[0]	+ [3]	+ [3]
胃										
腺胃，びらん	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	+ [1]	[0]
腺胃，粘膜表層上皮細胞，巣状性，好塩基性化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [2]	[0]	+ [1]	[0]
大腿骨										
巣状性，骨梁壊死	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
卵巣										
黄体細胞壊死	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	++ [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 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-2

休薬期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数	5／雄	5／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	5／雄	5／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
体重	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
摂餌量	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
一般状態	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
血液学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
血液生化学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]
器官重量	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
病理組織学的検査 ［動物数］ 胃 腺胃，粘膜表層上皮細胞， 巣状性，好塩基性化	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	[0]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：+：軽微，++：軽度，+++：中等度，++++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定

†：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。

‡：平均値の代わりに動物 1 例の 24 時間値を使用した。

§：対照群の 1 例でペフィシチニブが 0.297 ng/mL 検出された。

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：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats Followed by a 4-week Recovery Period

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：6～7 週齢（投与開始時）　休薬期間：4 週間　報告書番号：015K-TX-0024

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：雄：3 mg/kg/日，雌：10 mg/kg/日

トキシコキネティクス											
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		10		100	
動物数†		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	4.00	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	1.00	0.25
	投与 7 週	NC	NC	1.00	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	1.00	1.00
	投与 13 週	NC	NC	1.00	0.25	0.25	0.25	0.25	1.00	1.00	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	32.4	83.2	179	306	433	1570	6290	13200
	投与 7 週	NC	NC‡	41.8	117	183	311	956	1240	4830	7980
	投与 13 週	NC	NC	56.4	149	136	199	588	729	3630	6440
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	238.0	205.3	701.0	706.0	1911.7	2643.4	28985.4	37073.3
	投与 7 週	NC	NC	178.7	261.0	525.0	651.0	2156.0	2448.7	39403.6	19436.8
	投与 13 週	NC	NC	199.9	299.2	519.0	670.0	2164.9	2684.4	23279.6	19558.0

次ページに続く

2.6.7.7 B 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）		1		3		10		100	
動物数	15／雄	15／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	15／雄	15／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態										
［動物数］										
皮下腫瘤（投与 81-93 日）	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
動物数	10／雄	10／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	10／雄	10／雌
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査										
白血球数（10^3/μL）	9.36	4.93	7.82	5.16	8.04	5.83	7.56	4.30	5.55**	2.64**
リンパ球数（10^3/μL）	7.10	3.63	5.75	3.77	5.62	4.21	5.52	3.21	3.51**	1.60**
血液生化学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検										
［動物数］										
下顎リンパ節										
両側，大型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
肺										
多発性，灰白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
皮下組織										
鼻部，腫瘤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
下顎部，腫瘤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
器官重量										
脾臓 （mg）	690	518	669	502	650	459	604	405**	443**	331**
（% 体重）	0.13	0.17	0.13	0.16	0.12	0.15	0.11**	0.13**	0.09**	0.11**
胸腺 （mg）	295	269	258	264	328	254	300	260	232*	189**
（% 体重）	0.056	0.087	0.049	0.084	0.061	0.081	0.056	0.084	0.045	0.064**
病理組織学的検査										
［動物数］										
胸骨髄										
細胞数増加	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]

次ページに続く

2.6.7.7 B 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）		1		3		10		100	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査										
［動物数］										
大腿骨髄										
細胞数増加	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	++ [1]
脾臓										
うっ血	[0]	+ [2]	+ [2]	[0]	+ [2]	[0]	[0]	+ [2]	+ [2]	+ [1], ++ [2]
ヘモジデリン沈着	+ [6], ++ [1]	+ [3], ++ [6], +++ [1]	+ [5]	+ [2], ++ [6], +++ [2]	+ [5]	+ [2], ++ [5], +++ [3]	+ [5]	+ [3], ++ [5], +++ [2]	+ [5], ++ [5]	++ [5], +++ [5]
髄外造血	+ [7], ++ [1]	+ [6]	+ [6]	+ [7]	+ [7]	+ [7]	+ [7]	+ [7]	+ [3]	+ [5]
白脾髄萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	+ [3], ++ [2]
胸腺										
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [3]	+ [2]
下顎リンパ節										
化膿性肉芽腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+++ [1]§
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]§
腸間膜リンパ節										
萎縮	+ [1]	+ [1]	+ [2]	+ [1]	+ [2]	+ [2]	+ [7]	+ [5]	+ [10]	+ [7]
パイエル板										
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	+ [1]	+ [1]
肺										
多発性化膿性肺炎	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	++ [1]
盲腸										
粘膜上皮細胞，単細胞壊死	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [3]	[0]	+ [5]	+ [2]
直腸										
粘膜上皮細胞，単細胞壊死	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
上皮，巣状性，再生	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
卵巣										
黄体細胞壊死	NA	[0]	NA	[0]	NA	+ [1]	NA	[0]	NA	+ [3]
皮膚										
潰瘍	[0]	[0]	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[0]	+ [1]
皮下組織										
化膿性肉芽腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++ [1]¶

次ページに続く

2.6.7.7 B 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

休薬期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		1		3		10		100	
動物数	5／雄	5／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	5／雄	5／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
体重	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
摂餌量	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
一般状態 ［動物数］ 皮下腫瘤（休薬 18-30 日）	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]	---
血液学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
血液生化学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
剖検 ［動物数］ 下顎リンパ節 片側性，大型化	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[0]
皮下組織 口周囲，白色巣	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[0]
器官重量	---	---	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
病理組織学的検査 ［動物数］ 下顎リンパ節 化膿性肉芽腫	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	[0]
萎縮	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [1]
皮下組織 巣状性，化膿性炎症	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]¶	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，+++：中等度，++++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，NE：検査せず，P：あり，SD：Sprague Dawley

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定

†：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。

‡：対照群の 1 例でペフィシチニブが 0.302 ng/mL 検出された。

§：検査対象は 9 例

¶：検査対象は 1 例

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：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Twenty-six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　投与期間：26 週間　添付資料番号：4.2.3.2-4

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　休薬期間：なし　報告書番号：015K-TX-0030

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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：雄：3 mg/kg/日，雌：10 mg/kg/日

トキシコキネティクス											
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		10		100	
動物数†		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	1.00	1.00	1.00	0.25	1.00	0.25	1.00	1.00
	投与 13 週	NC	NC	0.25	1.00	0.25	0.25	0.25	0.25	2.00	0.25
	投与 26 週	NC	NC	1.00	1.00	0.25	0.25	0.25	0.25	2.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	32.1	94.5	119	389	365	1150	6110	8430
	投与 13 週	NC	NC‡	71.2	113	179	322	713	1440	6530	6860
	投与 26 週	NC	NC§	39.9	146	269	430	393	2230	9880	10100
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	210.1	301.3	511.8	822.1	2069.6	2937.4	23454.5	25686.7
	投与 13 週	NC	NC	190.4	356.9	663.8	826.6	2392.6	2721.7	36654.5	21146.7
	投与 26 週	NC	NC	226.1	466.6	849.5	935.8	2886.1	3057.2	40901.5	30983.7

次ページに続く

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-4

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		1		3		10		100	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
体重	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態										
［動物数］										
皮下腫瘤（投与 134-187 日）	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [2]
潰瘍（皮膚）（投与 151-162 日）	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
痂疲（皮膚）（投与 163-185 日）	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
赤色尿（投与 164-183 日）	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	4／雄	5／雌
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	4／雌
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	9／雄	9／雌
血液学的検査										
白血球数（10^3/μL）	9.53	5.59	9.15	4.15	7.66	4.53	8.03	4.25	6.62**	3.37**
リンパ球数（10^3/μL）	7.50	3.99	6.55	2.96*	5.77*	3.31	5.87*	2.68**	3.83**	1.97**
血液生化学的検査										
総タンパク質（g/dL）	---	6.8	---	6.9	---	6.7	---	6.7	---	6.2**
アルブミン（g/dL）	---	4.0	---	4.0	---	3.8	---	3.9	---	3.3**
アルブミン／グロブリン比	---	1.4	---	1.4	---	1.3	---	1.4	---	1.2**

次ページに続く

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-4

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		1		3		10		100	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
剖検										
［動物数］										
脾臓										
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[4]¶	[2]¶
胸腺										
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
皮下組織										
腫瘤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	9／雄	9／雌
器官重量										
脾臓 （mg）	746	513	818	490	769	473	613	412*	457**	336**
（% 体重）	0.13	0.16	0.13	0.15	0.12	0.15	0.10**	0.12**	0.08**	0.11**
次ページに続く										

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-4

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		1		3		10		100	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄¶	10／雌¶
病理組織学的検査 ［動物数］										
胸骨髄										
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [6]¶	+ [7]
大腿骨髄										
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [7]¶	+ [5]
脾臓										
白脾髄萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	+ [7]	+ [4]	+ [4], ++ [5]¶	+ [5], ++ [2], +++ [1]¶
うっ血	+ [3]	+ [1]	+ [2]	+ [1]	+ [3], ++ [1]	+ [1]	+ [6], ++ [1]	+ [2]	+ [5], ++ [3]¶	+ [5], ++ [2]
ヘモジデリン沈着	+ [4], ++ [1]	+ [4], ++ [4]	+ [4]	+ [5], ++ [4]	+ [6]	+ [6], ++ [3]	+ [6]	+ [5], ++ [4]	+ [3], ++ [5]¶, +++ [2]	+ [1], ++ [5]¶, +++[4]
胸腺										
萎縮	+ [1]	+ [1]	[0]	[0]	+ [1]††	[0]	+ [1]	+ [1]	+ [3], ++ [1]	+ [2]
下顎リンパ節										
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	[0]	+ [1]	+ [5]	+ [4]¶, ++ [1]
腸間膜リンパ節										
萎縮	[0]	+ [1]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	+ [5]	[0]	+ [5], ++ [4]¶	+ [7]¶, ++ [1]
腎臓										
乳頭部集合管上皮肥大	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [4], ++ [4]¶	+ [2], ++ [3]
乳頭部上皮細胞，過形成	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [4], ++ [4]¶	+ [2]
皮下組織										
肉芽腫	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [2]‡‡

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：+：軽微，++：軽度，+++：中等度，++++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，NE：検査せず，P：あり，SD：Sprague Dawley

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定

†：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。

‡：対照群の 1 例でペフィシチニブが 0.466 ng/mL 検出された。

§：対照群の 2 例でそれぞれペフィシチニブが 0.292 ng/mL 及び 0.321 ng/mL 検出された。

¶：死亡状態で発見された 1 例を含む。

††：検査対象は 9 例

‡‡：検査対象は 2 例

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 4-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-week Recovery Period

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：4 週間　　添付資料番号：4.2.3.2-6

試験開始時年齢：3～5 歳（投与開始時）　　休薬期間：4 週間　　報告書番号：015K-TX-0012

初回投与年月日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：雄：15 mg/kg/日，雌：30 mg/kg/日

トキシコキネティクス											
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		8		15		30		60	
動物数		3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	2.67	2.00†	2.83	0.67	4.00	2.67	1.92	1.67
	投与 14 日	NC	NC	1.33	2.00	2.67	2.00	3.33	1.50	3.00	1.92
	投与 28 日	NC	NC	1.67	8.67	2.00	1.67	3.33	2.00	2.08	2.33
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	84.4	139†	339	378	392	440	525	675
	投与 14 日	NC	NC	122	106	358	257	683	525	767	540
	投与 28 日	NC	NC	111	156	422	174	498	458	945	910
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	838.0	920.3†	2158.5	1990.8	3791.6	3108.6	3859.0	4539.1
	投与 14 日	NC	NC	966.1	802.6	2798.0	1622.8	5287.2	2886.4	5708.3	3276.5
	投与 28 日	NC	NC	842.3	997.9	2748.3	1349.6	3636.9	2653.1	7549.6	7488.7

次ページに続く

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		8		15		30		60	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）										
投与−1 日	4.443	2.797	4.227	2.550	4.233	2.683	4.290	2.563	4.278	2.537
投与 7 日	4.417	2.713	4.267	2.573	4.217	2.590	4.303	2.580	4.262	2.487
投与 14 日	4.503	2.780	4.283	2.610	4.260	2.630	4.153 [↓1]	2.580	4.280	2.510
投与 21 日	4.517	2.773	4.347	2.633	4.327	2.667	4.153	2.650	4.267	2.542
投与 28 日	4.487	2.853	4.340	2.620	4.283	2.707	4.207	2.667	4.150 [↓1]	2.535 [↓1]
摂餌量（g/日）										
投与−1 日	108.0	108.0	108.0	108.0	108.0	106.0	108.0	108.0	108.0	105.0
投与 7 日	108.0	108.0	108.0	108.0	108.0	96.0	98.0	100.0	94.0 [↓1]	99.0
投与 14 日	108.0	108.0	108.0	108.0	108.0	96.0	82.0 [↓1]	108.0	108.0	96.0 [↓1]
投与 21 日	108.0	108.0	108.0	108.0	108.0	108.0	90.0	104.0	82.0 [↓1]	101.0
投与 28 日	108.0	108.0	108.0	108.0	108.0	106.0	102.0	92.0	80.0 [↓1]	89.0 [↓1]
一般状態										
［動物数］										
嘔吐	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---
下痢（水様便）	---	---	---	---	---	---	P [2]	---	P [3]	P [3]
軟便	---	---	---	---	---	---	P [1]	---	P [3]	P [3]
流涎	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [5]
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
心電図検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査										
［動物数］										
pH 低値										
投与−4 日	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 26 日	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---
クロライド排泄量（mEq）										
投与−4 日	6.0	4.7	5.7	5.0	5.3	5.0	5.3	3.0	5.7	4.2
投与 26 日	5.3	6.7	5.3	5.3	5.3	5.7	7.0	5.0	5.8 [↓1]	5.0
円柱										
投与−4 日	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 26 日	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---

次ページに続く

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		8		15		30		60	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液学的検査										
［動物数］										
赤血球数（10^6/mm^3）										
投与−3 日	5.783	5.393	5.660	5.397	5.387	5.183	5.600	5.237	5.850	5.415
投与 27 日	5.600	5.397	5.357	5.170	5.067	5.287	5.297	4.860	5.633 [↑1][↓1]	4.932 [↓1]
白血球数（10^3/mm^3）										
投与−3 日	10.493	10.893	10.887	11.870	14.670	16.683	8.863	10.827	10.933	10.128
投与 27 日	11.040	14.567	11.200	12.677	12.217	17.723	12.087	11.907	18.163 [↑2]	16.308 [↑1]
ヘマトクリット値（%）										
投与−3 日	43.20	40.67	44.10	41.43	42.17	39.63	42.33	41.00	43.32	41.92
投与 27 日	42.13	40.83	41.33	40.47	39.60	38.60	40.27	37.83	40.95 [↑1][↓1]	37.93 [↓1]
ヘモグロビン濃度（g/dL）										
投与−3 日	13.83	12.97	13.83	13.43	13.50	12.30	13.23	13.00	13.97	13.67
投与 27 日	13.60	13.03	13.10	12.90	12.57	12.20	12.53	12.13	13.37 [↑1][↓1]	12.33 [↓1]
好中球数（10^3/mm^3）										
投与−3 日	2.497	3.017	2.943	4.130	4.830	5.963	2.167	4.223	3.110	3.162
投与 27 日	3.553	6.267	4.230	5.537	4.800	7.220	5.473	5.910	11.150 [↑2]	8.923 [↑1]
血液生化学的検査										
［動物数］										
乳酸脱水素酵素（IU/L）										
投与−3 日	662.7	577.3	589.7	617.3	689.7	764.3	518.0	516.0	522.2	671.0
投与 27 日	471.0	514.7	414.0	475.0	575.3	495.7	449.3	492.3	726.3 [↑2]	676.0
クレアチンホスホキナーゼ（IU/L）										
投与−3 日	451.0	167.3	996.0	406.7	676.0	834.7	528.0	217.3	307.5	429.3
投与 27 日	168.7	84.3	122.7	104.0	486.0	558.0	283.3	211.3	1681.5 [↑2]	436.0
アルブミン（g/dL）										
投与−3 日	4.10	3.83	4.03	3.83	3.90	3.63	4.13	3.93	4.08	3.83
投与 27 日	4.03	3.77	3.90	3.67	3.90	3.30	3.93	3.73	3.67 [↓3]	3.55
クレアチニン（mg/dL）										
投与−3 日	0.737	0.490	0.720	0.610	0.673	0.513	0.747	0.557	0.665	0.597
投与 27 日	0.697	0.460	0.747	0.523	0.770	0.493	0.843	0.577	0.833 [↑1]	0.653 [↑1]

次ページに続く

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		8		15		30		60	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液生化学的検査 ［動物数］ ナトリウム（mEq/L）										
投与−3 日	149.3	149.0	148.3	150.0	146.0	148.7	149.7	150.7	147.2	147.8
投与 27 日	145.3	147.7	147.0	146.3	144.7	145.3	148.3	145.3	142.3 [↓1]	145.3
クロライド（mEq/L）										
投与−3 日	108.7	111.0	107.7	110.0	110.3	109.3	111.3	110.0	109.3	110.2
投与 27 日	107.0	109.3	109.7	109.3	111.0	110.0	113.0	112.7	113.2 [↑4][↓1]	115.3** [↑3]
トロポニン及び乳酸脱水素酵素アイソザイム測定	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
器官重量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
病理組織学的検査 ［動物数］ 胸腺										
萎縮	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [1]	[0]	± [1], + [2]	[0]	± [1], ++ [1]	± [1], + [1]
胸骨髄										
顆粒球系細胞増加	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [1]	± [1]

次ページに続く

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

休薬期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		8		15		30		60	
動物数	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	3／雄	3／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
体重	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
摂餌量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
一般状態 ［動物数］ 軟便 下痢（水様便）	 NA NA	 NA NA	 NA NA	 NA NA	 NA NA	 NA NA	 NA NA	 NA NA	 P [1] P [1]	 --- ---
眼科学的検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
心電図検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
尿検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
血液学的検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
血液生化学的検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
トロポニン及び乳酸脱水素酵素アイソザイム測定	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
剖検［動物数］	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]
器官重量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
病理組織学的検査［動物数］	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]

---：特記すべき所見なし，↓：減少，↑：増加，病理組織所見のグレード：±：軽微，＋：軽度，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，P：あり

**：P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定

†：2 例の動物のデータ

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 13-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-week Recovery Period

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：13 週間　　添付資料番号：4.2.3.2-7

試験開始時年齢：4～7 歳（投与開始時）　　休薬期間：4 週間　　報告書番号：015K-TX-0023

初回投与年月日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：雄：8 mg/kg/日，雌：4 mg/kg/日

トキシコキネティクス										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
t_{max} (h)［動物数］										
投与 1 日	NC	NC	1.17	0.50	1.00	0.67	2.00	0.50	2.92	2.00
投与 32 日（雄）／29 日（雌）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.40 [5]	2.25 [4]
投与 49 日	NC	NC	0.83	0.67	1.33	1.00	2.67	1.00	2.40 [5]	1.25 [4]
投与 91 日	NC	NC	1.17	0.83	1.67	0.83	2.00	1.17	3.00 [5]	2.00 [3]
C_{max} (ng/mL)［動物数］										
投与 1 日	NC	NC	86.3	131	133	184	265	416	435	686
投与 32 日（雄）／29 日（雌）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	718 [5]	774 [4]
投与 49 日	NC	NC	78.3	92.9	148	128	417	536	399 [5]	605 [4]
投与 91 日	NC	NC	71.6	86.6	121	116	411	259	377 [5]	539 [3]
AUC_{24} (ng·h/mL)［動物数］										
投与 1 日	NC	NC	533.8	529.2	929.6	867.1	2005.1	1282.7	3786.6	5509.9
投与 32 日（雄）／29 日（雌）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4885.5 [5]	6461.9 [4]
投与 49 日	NC	NC	558.5	324.4	1175.1	747.2	3296.9	2317.8	3185.4 [5]	5030.9 [4]
投与 91 日	NC	NC	506.5	358.9	743.5	715.5	2573.4	1989.8	3115.3 [5]	4963.5 [3]

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
体重（kg）										
［生存例］｛瀕死例｝										
投与−1 日	5.870	3.287	5.943	3.440	5.763	3.447	5.930	3.390	5.790	3.252
投与 1 週	5.880	3.270	5.967	3.380	5.760	3.387	5.977	3.307	5.773	3.070 [↓1]{↓2}
投与 2 週	5.933	3.220	6.003	3.407	5.760	3.477	6.043	3.343	5.783	3.113 {↓1}
投与 3 週	5.930	3.247	5.960	3.473	5.650	3.503	5.983	3.447	5.643 {↓1}	3.252‡
投与 4 週	6.040	3.300	6.167	3.517	5.843	3.523	6.173	3.470	5.870‡	3.313§
投与 5 週	6.083	3.320	6.180	3.497	5.867	3.507	6.203	3.427	5.886‡	3.388§
投与 6 週	6.153	3.340	6.207	3.547	5.903	3.520	6.253	3.497	5.912‡	3.320§{↓1}
投与 7 週	6.197	3.343	6.297	3.533	5.910	3.527	6.277	3.497	5.946‡	3.283§{↓1}
投与 8 週	6.243	3.350	6.313	3.573	5.937	3.447	6.327	3.480	5.946‡	3.190§{↓1}
投与 9 週	6.290	3.360	6.367	3.567	5.917	3.393	6.367	3.537	5.980‡	3.113§{↓1}
投与 10 週	6.320	3.443	6.430	3.577	5.907	3.450	6.400	3.547	5.908‡ [↓1]	3.490¶
投与 11 週	6.350	3.503	6.477	3.657	5.897	3.453	6.403	3.487	5.950‡	3.543¶
投与 12 週	6.377	3.490	6.527	3.660	5.920	3.430	6.483	3.423	6.022‡	3.410¶
投与 13 週	6.397	3.480	6.550	3.653	5.917	3.433	6.503	3.453	6.036‡	3.277¶ [↓2]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.44 {↓1}	2.377 {↓3}
摂餌量（g/日）										
［生存例］｛瀕死例｝										
投与−1 週	108.00	90.57	108.00	97.13	108.00	96.30	108.00	97.13	108.00	95.70
投与 1 週	108.00	92.83	108.00	105.17	108.00	101.43	108.00	97.70	108.00	75.15 [↓2]{↓2}
投与 2 週	108.00	84.00	108.00	98.27	108.00	104.87	108.00	97.40	99.57 {↓1}	78.00 [↓1]{↓1}
投与 3 週	108.00	87.17	108.00	103.70	108.00	105.13	108.00	106.00	89.22 {↓1}	75.55 [↓1]{↓2}
投与 4 週	108.00	91.13	108.00	103.43	108.00	101.17	108.00	99.70	106.46‡	86.14‡{↓1}
投与 5 週	108.00	93.13	108.00	99.43	108.00	98.57	108.00	91.43	108.00‡	102.00§
投与 6 週	108.00	91.70	108.00	98.57	108.00	98.87	108.00	100.00	108.00‡	91.50§
投与 7 週	108.00	81.70	106.57	98.57	107.13	87.40	104.87	95.73	108.00‡	77.60§{↓1}

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
摂餌量（g/日）										
［生存例］{瀕死例}										
投与 8 週	108.00	95.73	108.00	106.00	108.00	100.87	108.00	100.00	108.00‡	86.35§{↓1}
投与 9 週	108.00	96.57	108.00	104.00	108.00	88.00	108.00	98.30	108.00‡	75.20§{↓1}
投与 10 週	108.00	103.70	108.00	104.27	108.00	101.43	108.00	99.70	108.00‡	102.30¶
投与 11 週	108.00	99.43	108.00	108.00	108.00	91.43	108.00	91.43	108.00‡	102.30¶
投与 12 週	108.00	102.57	108.00	106.27	108.00	93.70	108.00	87.17	108.00‡	82.87¶
投与 13 週	108.00	88.03	106.30	91.43	107.70	86.83	104.27	87.13	108.00‡	81.13¶
一般状態										
［生存例］{瀕死例}										
軟便	---	---	---	---	---	---	---	---	P [4]{1}	P [3]{3}
下痢	---	---	---	---	---	---	---	---	P [3]{1}	P [3]{3}
便色調異常（赤色，潜血陽性）	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}	P {2}
嘔吐	---	---	---	---	---	---	---	---	P [2]	P {3}
流涎	---	---	---	---	---	---	---	---	P [2]	---
自発運動の減少	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}	P {3}
刺激に対する反応の低下	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}	P {2}
腹臥位	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}
側臥位	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}
座位	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}	---
うずくまり	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}	---
口腔粘膜の蒼白化	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}
体温低下	---	---	---	---	---	---	---	---	P {1}	P {1}
痩削	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P {2}
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
心電図検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
尿検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
ナトリウム排泄量（mEq）										
投与−4 日	2.490	1.643	3.967	2.143	3.193	2.283	1.750	1.757	2.262	1.737
投与 7 週	1.650	1.770	3.150	3.107	3.073	2.400	2.767	1.937	3.438‡	1.853§ {↓1}
投与 13 週	1.753	0.970	2.520	1.760	3.650	1.637	2.537	1.293	3.550‡ [↓1]	0.630¶ [↓2]
クロライド排泄量（mEq）										
投与−4 日	8.290	2.157	6.610	4.847	7.003	4.193	6.110	5.550	6.235	4.718
投与 7 週	6.783	3.957	8.963	5.957	8.020	3.723	8.520	5.033	7.822‡	4.708§ {↓1}
投与 13 週	7.033	3.660	7.940	3.957	8.313	4.057	8.597	3.113	7.180‡ [↓1]	1.537¶ [↓2]
血液学的検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
赤血球数（10^6/mm^3）										
投与−3 日	5.380	5.217	5.670	5.537	5.680	5.677	5.557	5.613	5.467	5.437
投与 7 週	5.457	5.433	5.730	5.657	5.627	5.337	5.413	5.483	4.900‡ [↓2]	4.995§ [↓1]
投与 13 週	5.473	5.293	5.530	5.497	5.497	5.090	5.240	5.523	5.036‡ [↓1]	5.380¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.34	4.553 {↓2}
ヘマトクリット（%）										
投与−3 日	42.03	41.47	44.70	40.33	44.93	42.80	41.70	41.37	42.95	40.58
投与 7 週	42.17	41.43	44.27	39.60	43.57	39.10	40.07	39.57	38.46‡ [↓3]	37.78§ [↓3]{↑1}
投与 13 週	42.17	40.63	42.73	38.77	42.90	36.97	38.30[↓1]	39.67	39.22‡ [↓1]	38.57¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	35.2 {↓1}	33.70 {↓2}
ヘモグロビン（g/dL）										
投与−3 日	13.73	12.73	14.30	13.03	14.33	13.37	13.20	12.90	13.58	13.05
投与 7 週	14.00	13.13	14.53	13.13	14.13	12.70	12.93	12.67	12.28*‡ [↓2]	11.98§ [↓2]
投与 13 週	13.93	12.80	14.00	12.93	13.73	12.20	12.67	12.90	12.54‡	12.70¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.4	11.03 {↓2}
MCV（fL）										
投与−3 日	78.10	79.53	78.87	72.80**	79.00	75.43	75.00	73.67*	78.62	74.68*
投与 7 週	77.20	76.30	77.17	70.00	77.43	73.40	74.03	72.13	78.50‡	75.80§
投与 13 週	77.00	76.80	77.33	70.60	78.17	72.73	73.13	71.73	77.88‡	71.90¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	65.9 {↓1}	74.27

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液学的検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
MCHC（g/dL）										
投与−3 日	32.70	30.73	32.00	32.33	31.93	31.20	31.60	31.23	31.67	32.20
投与 7 週	33.23	31.80	32.90	33.20	32.37	32.57	32.30	31.97	31.92‡	31.65§
投与 13 週	33.13	31.50	32.80	33.30	32.00	32.93	33.13	32.53	31.96‡	32.87¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	38.0 {↑1}	32.63
網状赤血球比率（%）										
投与−3 日	1.60	1.93	1.23	2.10	1.40	1.07	1.40	1.60	1.37	1.27
投与 7 週	1.27	0.83	1.13	1.23	0.93	1.03	1.10	1.20	1.70‡	1.58§ {↓1}
投与 13 週	1.30	0.83	1.13	1.60	0.90	1.13	0.97	0.57 [↓1]	1.12‡	0.37¶ [↓2]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.1 {↓1}	1.80
血小板数（$10^3/mm^3$）										
投与−3 日	368.3	337.7	423.7	374.0	443.0	305.3	349.0	383.0	445.5	437.0
投与 7 週	368.3	330.0	384.0	392.3	409.3	306.3	340.7	435.7	481.8‡	516.5§
投与 13 週	371.7	312.3	382.3	433.3	435.3	336.0	340.0	465.3	421.4‡	527.7¶ [↑1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	626	684.0 {↑2}
好中球数（$10^3/mm^3$）										
投与−3 日	5.357	5.470	6.293	5.260	5.927	4.983	4.843	6.097	4.575	4.227
投与 7 週	4.393	4.117	5.997	4.303	6.097	3.983	5.387	7.083 [↑1]	8.562‡[↑1]	13.120§ [↑1]{↑1}
投与 13 週	5.920	5.470	7.453	3.733	5.403	6.347	4.160	17.203 [↑2]	7.792‡ [↑1]	13.023¶ [↑3]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.85 {↑1}	15.753 {↑3}
リンパ球数（$10^3/mm^3$）										
投与−3 日	5.490	4.927	5.907	5.800	5.847	6.500	6.160	3.833	5.257	4.438
投与 7 週	5.893	7.150	6.120	6.247	5.783	6.380	5.503	4.130	5.856‡	4.393§
投与 13 週	5.560	6.383	5.757	7.130	6.433	6.810	5.183	5.590	5.348‡	5.793¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.41 {↓1}	2.293 {↓3}
単球数（$10^3/mm^3$）										
投与−3 日	0.350	0.340	0.350	0.357	0.433	0.240	0.253	0.190*	0.270	0.248
投与 7 週	0.453	0.287	0.507	0.407	0.770	0.257	0.353	0.267	0.618‡ [↑5]	0.455§ [↑1]
投与 13 週	0.383	0.410	0.410	0.470	0.577	0.273	0.463	0.413	0.500‡ [↑2]	0.380¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.27	0.203

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液学的検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
プロトロンビン時間（s）										
投与−3 日	9.63	9.83	9.33	9.60	9.33	9.63	9.83	9.77	9.73	9.70
投与 7 週	9.63	10.03	9.30	9.57	9.33	9.70	9.73	9.87	9.60‡	10.00§
投与 13 週	9.63	9.90	9.33	9.53	9.30	9.43	9.63	9.57	9.48‡	10.13¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.3	10.67 {↑2}
活性化部分トロンボプラスチン時間（s）										
投与−3 日	17.33	19.03	17.60	18.50	18.50	17.97	18.07	18.27	18.50	19.63
投与 7 週	17.97	18.90	17.67	16.87	18.57	16.83	18.00	16.80	18.42‡	18.35§
投与 13 週	18.33	18.37	17.80	17.13	19.03	16.80	17.63	16.93	18.90‡	17.10¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.9 {↑1}	23.17 {↑2}
血液生化学的検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
LDH（IU/L）										
投与−3 日	254.0	252.7	279.3	228.7	279.0	240.3	250.3	209.3	261.8	200.5
投与 7 週	231.3	171.7	236.7	242.0	262.7	241.3	242.7	232.7	349.0*‡	246.3§
投与 13 週	199.0	194.0	240.7	199.7	217.3	187.7	225.3	206.0	259.2‡	258.0¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	973 {↑1}	267.0
CPK（IU/L）										
投与−3 日	417.7	279.7	317.7	361.0	251.7	451.3	252.0	130.3	335.0	237.8
投与 7 週	60.0	61.7	120.3	427.0	224.0	206.0	92.0	117.7	556.0‡ [↑1]	117.5§
投与 13 週	73.3	180.3	343.7	107.0	85.7	198.3	68.3	68.0	93.8‡	231.0¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13053 {↑1}	191.0
アルブミン（g/dL）										
投与−3 日	4.00	3.83	4.03	4.00	3.87	4.03	4.20	3.80	3.98	3.92
投与 7 週	3.87	3.80	3.97	4.00	3.87	4.00	4.20	3.80	3.88‡	3.90§ [↓1]
投与 13 週	4.00	3.73	4.07	3.97	4.03	3.90	4.23	3.77	3.86‡	3.77¶ [↓1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.0 {↓1}	3.50 {↓1}

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液生化学的検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
グロブリン（g/dL）										
投与−3 日	3.80	3.93	4.03	3.83	3.97	3.73	3.97	3.77	3.88	3.53
投与 7 週	3.77	4.13	3.67	3.83	3.70	3.60	3.67	4.00	3.94‡	4.08§ [↑2]{↑1}
投与 13 週	3.70	4.07	3.80	3.87	3.43	3.80	3.77	4.40	3.98‡	4.10¶ [↑1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.1 {↓1}	4.23 {↑1}
アルブミン／グロブリン比										
投与−3 日	1.057	0.980	1.007	1.047	0.977	1.090	1.060	1.017	1.030	1.112
投与 7 週	1.030	0.927	1.090	1.050	1.050	1.123	1.147	0.963	0.994‡	0.973§ [↓1]
投与 13 週	1.083	0.923	1.077	1.037	1.180	1.030	1.127	0.863	0.976‡	0.947¶ [↓1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.97	0.823 {↓1}
総タンパク質（g/dL）										
投与−3 日	7.80	7.77	8.07	7.83	7.83	7.77	8.17	7.57	7.87	7.45
投与 7 週	7.63	7.93	7.63	7.83	7.57	7.60	7.87	7.80	7.82‡	7.98§ [↑1]{↑1}
投与 13 週	7.70	7.80	7.87	7.83	7.47	7.70	8.00	8.17	7.84‡	7.87¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.1 {↓1}	7.73 {↓1;↑1}
アルカリホスファターゼ（IU/L）										
投与−3 日	504.3	320.7	724.7	488.3	713.0	570.0	504.0	351.3	629.3	529.7
投与 7 週	412.0	320.0	585.7	476.7	606.0	476.3	349.0	338.7	391.0‡	425.5§
投与 13 週	348.3	313.3	553.0	454.7	507.3	387.7	296.0	423.7	336.4‡	340.7¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	527	679.7 {↑1}
トリグリセリド（mg/dL）										
投与−3 日	28.0	39.0	26.3	30.3	27.0	34.7	29.0	32.7	22.0	33.8
投与 7 週	32.0	50.3	34.7	26.7	27.3	34.7	30.0	60.3	34.8‡	95.3§ {↑1}
投与 13 週	35.3	55.3	33.3	31.0	29.7	43.0	35.0	44.7	37.4‡	76.3¶ [↑1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	170 {↑1}	237.7 {↑2}
尿素窒素（mg/dL）										
投与−3 日	18.63	13.67	17.80	19.97	20.37	20.00	18.43	17.80	18.68	18.92
投与 7 週	18.60	14.93	19.77	19.10	21.03	19.90	19.47	18.33	20.00‡	30.08§ {↑1}
投与 13 週	19.27	16.50	19.47	19.97	21.90	20.87	19.13	17.70	20.50‡	23.43¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	145.7 {↑1}	70.23 {↑3}

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液生化学的検査										
［生存例］｛瀕死例｝										
クレアチニン（mg/dL）										
投与−3 日	0.873	0.537	0.953	0.653	0.873	0.600	0.870	0.557	0.893	0.627
投与 7 週	0.853	0.530	1.000	0.623	0.937	0.597	0.933	0.607	1.008‡	0.825*§ {↑1}
投与 13 週	0.907	0.510	1.017	0.677	0.890	0.593	0.937	0.673	0.974‡	0.850**¶ [↑1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.78 {↑1}	1.337 {↑2}
無機リン（mg/dL）										
投与−3 日	3.317	3.057	3.877	3.357	3.617	3.377	3.713	2.913	3.683	2.918
投与 7 週	3.630	4.837	4.103	3.590	4.190	3.457	3.700	3.163	3.836‡	3.633§ {↑1}
投与 13 週	3.613	2.777	3.763	3.720	3.980	2.720 [↓1]	3.563	2.377 [↓1]	3.554‡	2.917¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.92 {↑1}	6.690 {↑3}
グルコース（mg/dL）										
投与−3 日	90.7	76.3	94.7	90.0	100.0	82.3	86.7	89.7	92.2	86.7
投与 7 週	87.3	77.7	82.0	81.7	90.3	78.7	84.3	78.0	92.0‡	79.8§
投与 13 週	83.0	75.7	81.7	76.7	84.3	79.3	80.0	81.0	89.0‡	78.7¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	212 {↑1}	176.0 {↑2}
総ビリルビン（mg/dL）										
投与−3 日	0.113	0.220	0.117	0.160	0.113	0.213	0.130	0.240	0.112	0.152
投与 7 週	0.080	0.190	0.097	0.150	0.083	0.210	0.120	0.207	0.086‡	0.108§
投与 13 週	0.097	0.150	0.110	0.137	0.087	0.160	0.117	0.193	0.082‡	0.143¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.35 {↑1}	0.273 {↑1}
ナトリウム（mEq/L）										
投与−3 日	146.7	148.0	149.0	147.3	148.0	151.0	150.7	148.0	149.2	147.7
投与 7 週	145.7	146.7	148.7	145.3	150.0	146.7	149.0	147.0	147.6‡	143.8§ {↓1}
投与 13 週	146.7	147.3	147.0	147.3	146.0	147.7	147.3	147.3	146.2‡	143.7*¶ [↓1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	109 {↓1}	131.7 {↓3}
クロライド（mEq/L）										
投与−3 日	110.0	111.0	111.7	109.7	110.3	110.0	112.3	110.7	110.0	110.8
投与 7 週	108.0	109.7	109.0	111.3	109.0	110.0	108.7	110.7	109.2‡	106.0§ {↓1}
投与 13 週	109.0	111.3	110.7	109.7	109.7	110.7	110.7	110.3	110.4‡	108.0¶ [↓1]
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	57 {↓1}	93.0 {↓3}

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
血液生化学的検査										
［生存例］{瀕死例}										
カルシウム（mg/dL）										
投与−3 日	9.23	8.93	9.23	9.20	9.17	8.97	9.53	8.80	9.42	8.78
投与 7 週	9.90	9.23	9.83	9.60	9.83	9.03	9.90	9.00	9.72‡	8.75§
投与 13 週	9.30	9.03	9.20	9.47	9.13	8.87	9.37	8.83	9.04‡	8.73¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.0 {↓1}	9.37
カリウム（mEq/L）										
投与−3 日	3.67	3.60	3.77	3.73	3.83	4.03	4.27	3.80	3.93	3.55
投与 7 週	3.63	3.70	4.10	3.50	4.27	4.03	3.80	3.77	4.02‡	3.80§
投与 13 週	3.83	3.63	3.87	3.53	3.80	3.77	3.87	3.70	3.76‡	4.27¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.0 {↓1}	3.67
トロポニン測定										
［生存例］{瀕死例}										
トロポニン I（ng/mL）										
投与−3 日	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
投与 7 週	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000‡	0.000§
投与 13 週	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.034‡ {↑1}	0.000¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.00	0.000
トロポニン T（ng/mL）										
投与−3 日	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
投与 7 週	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.18‡ {↑1}	< 0.03§
投与 13 週	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03‡	< 0.03¶
瀕死屠殺時	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	< 0.03	< 0.03

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	6／雄	6／雌
CPK 及び LDH アイソザイム測定										
CPK（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10915††	NA
投与 47 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	600††	NA
CPK MM type（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10697 (98%)††	NA
投与 47 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	564 (94%)††	NA
CPK MB type（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	109 (1%)††	NA
投与 47 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6 (1%)††	NA
CPK BB type（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	109 (1%)††	NA
投与 47 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30 (5%)††	NA
LDH（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	893††	NA
LDH type 1（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	89 (10%)††	NA
LDH type 2（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	116 (13%)††	NA
LDH type 3（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	89 (10%)††	NA
LDH type 4（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	63 (7%)††	NA
LDH type 5（IU/L）										
投与 21 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	536 (60%)††	NA

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	4／雄	5／雌
剖検										
［動物数］										
投与期間終了時	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
瀕死屠殺時										
胃										
幽門部粘膜，赤色巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[0]
幽門部粘膜，白色巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	[1]
十二指腸										
粘膜，赤色巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[0]
盲腸										
粘膜，赤色巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[0]
結腸										
粘膜，赤色巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[1]
胸腺										
小型化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[2]
副腎										
大型化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	[1]
器官重量										
投与終了時	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
瀕死屠殺時										
［動物数］										
副腎 (g)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.45 [↑1]	0.873 [↑1]
(g/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.267 [↑1]	0.3687 [↑1]

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	4／雄	5／雌
病理組織学的検査										
投与期間終了時										
［動物数］										
盲腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [2], ++[1]	[0]	+ [1], ++ [1]	[0]	+ [2]
結腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	++ [2]	[0]	+ [1], ++ [2]	[0]	+ [1], ++ [1]
直腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+++ [1]	[0]	+ [2]	[0]	++ [1], +++ [1]
びらん	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	[0]	[0]	+ [1]
粘膜，出血	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	[0]	[0]	+ [1]
上皮，再生	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	[0]	[0]	+ [1]
病理組織学的検査										
瀕死屠殺時										
［動物数］										
胃										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [1]
びらん	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [1]
粘膜，出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [1]
上皮，再生	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [1]
回腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [1]
粘膜，出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [1]
盲腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	++ [3]
びらん	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	[0]
粘膜，出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	[0]
結腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++ [1]	++ [1], +++ [2]
びらん	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [2]
粘膜，出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [2]
上皮，再生	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [2]

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌	4／雄	5／雌
病理組織学的検査										
瀕死屠殺時										
［動物数］										
直腸										
粘膜固有層，炎症細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	++ [1], +++ [2]
びらん	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [2]
粘膜，出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [2]
上皮，再生	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [2]
十二指腸										
粘膜，出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	[0]
胸骨髄										
細胞数減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [2]
胸腺										
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	++ [3]
脾臓										
濾胞萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	+ [1], ++ [2]
下顎リンパ節										
濾胞萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [1]
単細胞壊死，増加	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	+ [1]
副腎										
脂肪滴減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [1]
束状帯肥厚	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	+ [1]

次ページに続く

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

休薬期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		4		8		15		60/30†	
動物数	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	2／雄	1／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
体重	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
摂餌量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
一般状態	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
尿検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
血液学的検査 好中球数（$10^3/mm^3$） 休薬 4 週	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.335	6.38
血液生化学的検査	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
トロポニン測定	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
剖検［動物数］	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]
器官重量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	---	---
病理組織学的検査［動物数］	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]

---：特記すべき所見なし，↓：減少，↑：増加，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，CPK：クレアチンホスホキナーゼ，LDH：乳酸脱水素酵素，MCHC：平均赤血球色素濃度，MCV：平均赤血球容積，NA：該当なし，NC：算出せず，P：あり

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定

†：雄のサルに対しては投与 1 日から 31 日まで，雌に対しては投与 1 日から 28 日まで 60 mg/kg/日を投与し，13 週間の投与期間の残りは 30 mg/kg/日を投与した。雄では投与 21 日，雌では投与 17 日，26 日及び 64 日に瀕死動物を屠殺した。

‡：5 例の動物のデータ

§：4 例の動物のデータ

¶：3 例の動物のデータ

††：1 例の動物のデータ

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 52-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys

動物種／系統：カニクイザル
投与期間：52 週間
添付資料番号：4.2.3.2-8

試験開始時年齢：4～7 歳（投与開始時）
休薬期間：なし
報告書番号：015K-TX-0029

初回投与年月日：雄：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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：雄：8 mg/kg/日，雌：2 mg/kg/日

次ページに続く

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-8

トキシコキネティクス										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		8		15	
動物数	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌
t_{max} (h)										
投与 1 日	NC	NC	1.50	1.88	1.13	1.00	2.50	3.13	2.00	2.75
投与 91 日	NC	NC	2.25	0.75	1.13	1.00	2.00	2.25	2.00	1.75
投与 182 日	NC	NC	1.00	1.50	0.88	3.13	2.25	1.63	2.25	1.63
投与 273 日	NC	NC	3.00	3.38	1.38	2.13	2.50	1.13	2.00	2.13
投与 364 日	NC	NC	2.75	6.25	0.88	3.00	2.25	2.13	2.00	3.00
C_{max} (ng/mL)										
投与 1 日	NC	NC	28.9	25.3	187	153	225	90.7	300	414
投与 91 日	NC	NC	31.9	42.3	148	90.4	205	93.7	392	230
投与 182 日	NC	NC	34.3	29.9	176	71.6	211	114	418	343
投与 273 日	NC	NC	27.4	29.1	137	78.6	185	53.2	338	213
投与 364 日	NC	NC	26.6	22.0	136	72.3	212	77.2	361	160
AUC_{24} (ng·h/mL)										
投与 1 日	NC	NC	210.5	306.2	663.6	811.1	1471.6	898.4	2595.8	2265.1
投与 91 日	NC	NC	276.0	273.6	752.4	527.2	1723.1	794.9	2796.6	1837.7
投与 182 日	NC	NC	269.6	315.9	703.5	477.9	1687.9	948.0	2455.5	1679.5
投与 273 日	NC	NC	292.8	307.2	673.5	584.8	1818.2	572.6	2848.1	1677.6
投与 364 日	NC	NC	290.8	316.4	705.9	663.7	1784.3	762.9	2886.9	1520.5

次ページに続く

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-8

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		8		15	
動物数	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態										
［動物数］										
軟便	---	---	---	---	---	---	---	---	P [3]	P [2]
下痢	---	---	---	---	---	---	---	---	P [2]	P [1]
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
心電図検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
血液学的検査										
［動物数］										
好中球数（$10^3/mm^3$）										
投与−8 日	3.978	5.325	2.680	3.375	4.430	4.745	4.395	3.155	2.568	5.465
投与 13 週	2.795	4.735	2.855	4.390	3.813	4.688	3.865	5.983 [↑1]	4.008	4.475
投与 26 週	3.130	5.460	3.173	4.195	4.303	4.528	4.810	5.315 [↑1]	4.750 [↑1]	5.258
投与 39 週	2.920	4.603	2.555	4.960	4.265	6.478 [↑1]	4.653	4.405	3.743	6.978 [↑1]
投与 52 週	3.503	4.445	2.458	3.743	5.253	7.943 [↑1]	4.623	7.150 [↑1]	4.230	6.335 [↑1]
血液生化学的検査										
［動物数］										
アルブミン（g/dL）										
投与−8 日	4.03	3.50	4.13	3.78	3.90	3.63	3.98	3.70	4.18	3.63
投与 13 週	4.05	3.43	4.10	3.85*	3.95	3.58	4.10	3.73	4.10	3.63
投与 26 週	4.08	3.45	4.18	3.80	4.00	3.45 [↓1]	4.23	3.68 [↓1]	4.05	3.50
投与 39 週	3.98	3.50	4.33*	3.63	3.95	3.33 [↓1]	4.13	3.65 [↓1]	4.05	3.45
投与 52 週	3.90	3.55	4.00	3.85	3.93	3.40 [↓1]	4.15	3.65 [↓1]	4.03	3.45 [↓1]
グロブリン（g/dL）										
投与−8 日	3.38	3.40	3.23	3.58	3.35	3.25	3.40	3.30	3.40	3.40
投与 13 週	3.43	3.28	3.35	3.53	3.48	3.58 [↑1]	3.50	3.35	3.48	3.45
投与 26 週	3.58	3.40	3.35	3.60	3.60	3.60 [↑1]	3.70	3.43	3.63	3.70
投与 39 週	3.38	3.38	3.43	3.50	3.45	3.63 [↑1]	3.68	3.40	3.58	3.58
投与 52 週	3.38	3.70	3.18	3.63	3.43	3.75 [↑1]	3.50	3.68 [↑1]	3.68	4.00 [↑1]

次ページに続く

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-8

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		8		15	
動物数	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌
血液生化学的検査										
［動物数］										
アルブミン／グロブリン比										
投与−8 日	1.205	1.030	1.278	1.068	1.168	1.120	1.173	1.128	1.230	1.073
投与 13 週	1.195	1.048	1.230	1.098	1.140	1.030 [↓1]	1.178	1.118	1.180	1.073
投与 26 週	1.168	1.018	1.248	1.063	1.113	0.998 [↓1]	1.145	1.088	1.120	0.968
投与 39 週	1.213	1.038	1.265	1.040	1.150	0.965 [↓1]	1.130	1.095	1.138	0.990
投与 52 週	1.185	0.963	1.265	1.068	1.153	0.955 [↓1]	1.193	1.015 [↓1]	1.113	0.905 [↓1]
トロポニン測定	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検										
［動物数］										
大腿骨										
左，嚢胞	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肺										
褐色化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
皮膚，背部										
痂疲	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
結腸										
粘膜，赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
器官重量										
［動物数］										
肺　(g)	22.63	13.55	25.10	15.20	22.40	19.05 [↑1]	22.93	13.33	23.55	17.15
(g/kg)	3.808	3.535	4.355	4.555	3.645	6.678 [↑1]	3.808	4.193	3.653	5.483

次ページに続く

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-8

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		2		4		8		15	
動物数	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌	4／雄	4／雌
病理組織学的検査										
［動物数］										
脾臓										
胚中心，萎縮	[0]	[0]	± [1], + [1]	[0]	+ [2]	± [1]	± [2], + [1]	[0]	± [1], + [2]	± [2]
盲腸										
上皮細胞，萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]
固有層，炎症細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
結腸										
結腸炎	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
上皮細胞，萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]
直腸										
固有層，炎症細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]
肺										
単核細胞浸潤	± [2]	[0]	± [1]	± [1]	± [2]	± [1]	± [1], + [1]	[0]	± [3]	± [1]
気管支腔，細胞残屑	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	[0]	[0]	+ [1]
膿瘍	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+++ [1]	[0]	[0]	[0]	[0]
大腿骨髄										
骨髄，線維化	[0]	[0]	[0]	[0]	++ [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
膿瘍	[0]	[0]	[0]	[0]	++ [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
大腿骨										
骨，過形成	[0]	[0]	[0]	[0]	++ [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肝臓										
単核細胞浸潤	± [1]	± [2]	± [1]	± [2]	[0]	± [2], ++ [1]	± [1]	± [2]	± [1]	± [2]
腎臓										
単核細胞浸潤	± [1]	± [4]	± [2]	± [2]	± [2]	± [1], ++ [1]	± [3]	± [2]	± [2]	± [3]
皮膚										
膿瘍	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+++ [1]	[0]	[0]	[0]	[0]
膣										
粘膜，萎縮	NA	[0]	NA	[0]	NA	± [1]	NA	[0]	NA	[0]

---：特記すべき所見なし，↓：減少，↑：増加，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，P：あり

Dunnett 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：重要な試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A Bacterial Reverse Mutation Test of ASP015K Hydrobromide

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：2

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）

溶媒：ペフィシチニブ臭化水素酸塩：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 時間培養

細胞毒性：なし

特記事項：なし

遺伝毒性：なし

添付資料番号：4.2.3.3.1-1

報告書番号：015K-TX-0006

GLP 適用：適

プレート数：2（溶媒対照群 3）

分析細胞数／培養：－

試験実施期間：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

次ページに続く

2.6.7.8 A 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：4.2.3.3.1-1

第 1 回アッセイ（用量設定試験）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数／プレート（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
なし	DMSO	0	92	8	16	25	4
	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	5	86	6	17	18	4
		15	95	6	16	18	5
		50	96	7	18	21	4
		150	91	9	19	19	2
		500	91	6	22	20	5
		1500†	88	3	12	16	3
		5000†	91	12	21	22	3
	AF-2	0.01	332	NT	NT	NT	NT
		0.02	NT	NT	375	NT	NT
		0.1	NT	NT	NT	333	NT
	NaN_3	0.5	NT	172	NT	NT	NT
	9AA	80	NT	NT	NT	NT	306
あり	DMSO	0	95	8	21	26	13
	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	5	91	10	23	22	9
		15	95	10	23	23	13
		50	92	8	26	20	11
		150	94	11	17	25	10
		500	94	9	16	26	10
		1500†	95	10	21	26	10
		5000†	96	11	18	24	8
	2AA	0.5	NT	NT	NT	341	NT
		1	360	NT	NT	NT	NT
		2	NT	101	NT	NT	148
		10	NT	NT	227	NT	NT

次ページに続く

2.6.7.8 A 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：4.2.3.3.1-1

第 2 回アッセイ（主試験）							
代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／プレート（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
なし	DMSO	0	74	6	22	23	5
	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	156	95	10	25	20	4
		313	80	8	24	19	4
		625	86	6	18	20	5
		1250	84	7	18	19	3
		2500†	81	7	22	22	4
		5000†	85	9	18	17	5
	AF-2	0.01	357	NT	NT	NT	NT
		0.02	NT	NT	400	NT	NT
		0.1	NT	NT	NT	484	NT
	NaN_3	0.5	NT	201	NT	NT	NT
	9AA	80	NT	NT	NT	NT	358
あり	DMSO	0	77	9	24	28	9
	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	156	74	5	28	28	13
		313	98	7	26	30	9
		625	92	8	30	31	9
		1250	87	5	27	31	8
		2500†	86	5	23	32	5
		5000†	78	9	25	31	12
	2AA	0.5	NT	NT	NT	439	NT
		1	458	NT	NT	NT	NT
		2	NT	118	NT	NT	141
		10	NT	NT	245	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，NaN_3：アジ化ナトリウム，NT：検査せず

†：析出あり

2.6.7.8　in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8 B　遺伝毒性試験：染色体異常試験：重要な試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A Chromosomal Aberration Test of ASP015K Hydrobromide 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）

溶媒：ペフィシチニブ臭化水素酸塩：ジメチルスルホキシド，陽性対照：生理食塩液及びジメチルスルホキシド

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

細胞毒性：細胞増殖率の用量依存的な減少

遺伝毒性：代謝活性化の有無に関係なく陽性，数的異常が認められない濃度は 1.25 μg/mL 以下

添付資料番号：4.2.3.3.1-2

報告書番号：015K-TX-0007

GLP 適用：適

独立して実施した試験数：2～3

プレート数：2

分析細胞数／培養：100 個

処理日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

次ページに続く

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験：染色体異常試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-2

本試験

代謝活性化	処理-回復（h）	被験物質	濃度（μg/mL）	生存細胞に基づく細胞毒性［陰性対照に対する割合（%）］	構造異常細胞数 平均%	染色体異常／細胞	倍数性細胞数
なし	6-18	DMSO	0	100	0.0	0.000	1
		ペフィシチニブ臭化水素酸塩	120	87.5	9.0*	0.110	1
			140	81.3	17.0*	0.270	1
			160	68.8	14.0*	0.175	1
			180	50.0	11.0*	0.170	3
			200	35.4	NE†	NC	NE†
		MMC	0.15	66.7	17.0	0.245	0
あり	6-18	DMSO	0	100	0.0	0.000	1
		ペフィシチニブ臭化水素酸塩	80	95.1	0.5	0.005	8*
			100	82.9	1.5	0.030	8*
			120	85.4	1.5	0.015	6
			140	75.6	8.0*	0.090	15*
			160	41.5	9.0*	0.125	16*
		B[a]P	20	46.3	17.0	0.215	1

次ページに続く

2.6.7.8 B 遺伝毒性試験：染色体異常試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-2

確認試験							
代謝活性化	処理-回復（h）	被験物質	濃度（μg/mL）	生存細胞に基づく細胞毒性［対照に対する割合（%）］	構造異常細胞数（%）	染色体異常／細胞	倍数性細胞数
なし	6-18	DMSO	0	100	0.5	0.005	1
		ペフィシチニブ臭化水素酸塩	10	84.4	0.5	0.005	69*
			30	81.3	0.0	0.000	51*
			60	85.9	0.5	0.005	23*
			90	82.8	2.0	0.025	15*
			120	78.1	6.5*	0.075	5
		MMC	0.15	60.9	22.0	0.325	0
あり	6-18	DMSO	0	100	0.5	0.005	1
		ペフィシチニブ臭化水素酸塩	10	85.0	0.5	0.005	3
			20	82.5	0.5	0.005	4
			40	85.0	0.0	0.000	3
			60	82.5	0.0	0.000	5
			80	81.3	0.5	0.005	11*
		B[a]P	20	56.3	21.0	0.270	0
なし	6-18	DMSO	0	100	0.5	0.005	2
		ペフィシチニブ臭化水素酸塩	0.156	90.1	0.0	0.000	5
			0.313	93.8	1.5	0.015	4
			0.625	87.7	1.0	0.010	3
			1.25	91.4	0.0	0.000	2
			2.5	88.9	0.0	0.000	12*
			5	85.2	1.0	0.010	42*
			10	82.7	1.0	0.010	54*
		MMC	0.15	61.7	23.0	0.330	1

B[a]P：ベンゾ[a]ピレン，DMSO：ジメチルスルホキシド，MMC：マイトマイシン C，NC：算出せず，NE：検査せず

*：P<0.05（統計学的有意水準），カイ二乗検定

†：細胞毒性のため細胞分裂中期像が観察されなかった。

2.6.7.9　in vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9 A　遺伝毒性試験：肝臓不定期 DNA 合成試験：重要な試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：In vivo/in vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test of ASP015K Hydrobromide using Rat Livers

試験の種類：肝臓不定期 DNA 合成試験
処理計画：単回投与
添付資料番号：4.2.3.3.2-1
動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
検体採取時点：投与後 2 及び 16 時間
報告書番号：015K-TX-0008
試験開始時週齢：8 週齢（投与開始時）
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
評価した細胞：肝細胞
分析細胞数／動物：100
投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日又は [redacted] 日

特記事項：なし

毒性／細胞毒性作用：なし

遺伝毒性：なし

曝露証明：別試験（報告書番号；015K-TX-0020）の単回投与後のペフィシチニブの血漿中濃度を測定結果から，被験物質に曝露されていたことが確認された。そのトキシコキネティクス結果を下記に示す。

トキシコキネティクス†					
被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (ng·h/mL)
0.5 w/v%メチルセルロース水溶液	0	3／雄	NC	NC	NC
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	1000	6／雄	27600	1.00	216250.0

次ページに続く

2.6.7.9 A 遺伝毒性試験：肝臓不定期 DNA 合成試験：重要な試験

添付資料番号：4.2.3.3.2-1

投与後 2 時間					
被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	細胞生存率 平均 ± 標準偏差（%）	ネットグレイン数 平均 ± 標準偏差	修復細胞の出現頻度 平均 ± 標準偏差（%）
0.5 w/v%メチルセルロース水溶液	0	3／雄	64.7 ± 3.7	−0.32 ± 0.41	4.7 ± 1.2
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	250	3／雄	75.9 ± 8.7	0.41 ± 0.59	8.7 ± 4.6
	500	3／雄	79.4 ± 0.2	−0.14 ± 0.67	4.7 ± 2.1
	1000	3／雄	84.3 ± 6.8	−0.06 ± 0.49	5.0 ± 2.0
DMN	10	3／雄	77.3 ± 6.9	7.03 ± 1.28	70.3 ± 17.7
投与後 16 時間					
0.5 w/v%メチルセルロース水溶液	0	3／雄	70.5 ± 10.2	0.33 ± 0.52	3.0 ± 2.0
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	250	3／雄	70.4 ± 4.3	0.16 ± 0.37	5.7 ± 0.6
	500	3／雄	73.3 ± 5.5	−0.29 ± 0.33	5.0 ± 4.4
	1000	3／雄	72.6 ± 8.2	0.65 ± 0.54	10.7 ± 7.4
2-AAF	50	3／雄	63.8 ± 7.1	6.34 ± 0.86	66.7 ± 9.2

2-AAF：2-アセチルアミノフルオレン，DMN：ジメチルニトロソアミン，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

†：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。

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Micronucleus Test of ASP015K Hydrobromide in Mice

試験の種類：末梢血の小核試験
動物種／系統：マウス／Crlj:CD1（ICR）
試験開始時週齢：7 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：なし

処理計画：単回投与
検体採取時点：投与後 48 及び 72 時間
投与方法：経口投与
評価した細胞：網状赤血球及び多染性赤血球

添付資料番号：4.2.3.3.2-3
報告書番号：015K-TX-0003
GLP 適用：適
分析細胞数／動物：2000
投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日又は[redacted] 日

毒性／細胞毒性作用：500 及び 1000 mg/kg 群の雌で投与後 48 時間に多染性赤血球数比が統計学的に有意に減少した。
遺伝毒性：なし
曝露証明：トキシコキネティクスの結果から，被験物質に曝露されていたことが確認された。

トキシコキネティクス†

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (ng·h/mL)
0.5 w/v%メチルセルロース水溶液	0	3 雄	NC	NC	NC
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	1000	15 雄	36900	2.00	288186.0
0.5 w/v%メチルセルロース溶液	0	3 雌	NC	NC	NC
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	1000	15 雌	42100	2.00	384792.0

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：4.2.3.3.2-3

小核試験					
被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	検体採取時点（h）	MNRET（‰） 平均 ± 標準偏差	PCE（%） 平均 ± 標準偏差
0.5 w/v%メチルセルロース水溶液	0	5 雄	48	1.5 ± 0.79	1.8 ± 0.48
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	250	5 雄	48	1.4 ± 0.22	1.7 ± 0.18
			72	1.4 ± 1.02	1.9 ± 0.34
	500	5 雄	48	1.7 ± 0.91	2.7 ± 1.12
			72	2.2 ± 1.10	3.3 ± 0.56*
	1000	5 雄	48	1.7 ± 0.76	1.4 ± 0.54
			72	2.1 ± 0.82	1.5 ± 1.16
マイトマイシン C‡	0.5	5 雄	48	11.0 ± 2.47	1.1 ± 0.54
0.5 w/v%メチルセルロース水溶液	0	5 雌	48	1.6 ± 0.96	1.9 ± 0.27
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	250	5 雌	48	1.2 ± 0.57	1.5 ± 0.29
			72	1.3 ± 0.76	2.1 ± 0.28
	500	5 雌	48	1.5 ± 0.94	1.1 ± 0.40**
			72	2.3 ± 0.67	1.5± 0.46
	1000	5 雌	48	2.0 ± 0.61	0.8 ± 0.13**
			72	1.7 ± 0.84	1.7 ± 0.66
マイトマイシン C‡	0.5	5 雌	48	11.3 ± 1.64	1.2 ± 0.19

MNRET：小核を有する網状赤血球，NC：算出せず，PCE：多染性赤血球

*，**：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。

‡：マイトマイシン C を単回腹腔内投与した。

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10 A　　がん原性試験：マウスを用いた 2 週間反復経口投与がん原性予備試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Preliminary 2-week Repeated Dose Oral Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Mice

動物種／系統：マウス／B6C3F1／Crlj　　投与期間：2 週間　　添付資料番号：4.2.3.4.1-1(参)

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0035

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　GLP 適用：非適用

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

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		200		500		1500	
動物数†		0／雄	0／雌	41／雄	41／雌	41／雄	41／雌	41／雄	41／雌
t_{max} (h)	投与 1 日	NA	NA	1.00	0.50	4.00	1.00	1.00	2.00
	投与 14 日	NA	NA	1.00	0.50	0.50	1.00	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	19200	19600	30700	28600	55900	54900
	投与 14 日	NA	NA	11200	12000	20400	25900	NA	NA
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	59310.0	91450.4	213713.4	165114.0	516575.0	679475.0
	投与 14 日	NA	NA	27479.8	36726.5	95013.5	105219.2	NA	NA

次ページに続く

2.6.7.10 A がん原性試験：マウスを用いた 2 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-1(参)

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		200		500			1500		
動物数	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌		6／雄		6／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	2		4		6
体重（g）										
投与 1 日（投与前）	23.7	20.1	23.3	19.5	23.9	20.0		23.9		19.9
投与 4 日	24.1	19.7	23.4	20.0	24.4	19.5		22.5		19.2
投与 7 日	24.4	20.7	24.1	20.0	24.9	20.1		23.4		NA
投与 10 日	25.0	20.9	24.4	20.5	25.1	19.4		NA		NA
投与 14 日	25.7	21.9	25.3	21.4	25.8	20.9		NA		NA
摂餌量（g/日）										
投与 1 日（投与前）	4.5	4.4	4.3	3.6*‡	4.4	4.3		4.1		4.2
投与 1-4 日	4.8	4.0	4.6	3.9	4.7	3.3*‡		3.6*‡		3.5
投与 4-7 日	4.3	4.0	4.6	3.9	4.5	3.7		2.9**‡		NA
投与 7-10 日	4.4	4.1	4.6	4.5	4.6	4.4		NA		NA
投与 10-14 日	4.7	4.4	4.9	4.3	4.7	5.2*‡		NA		NA
動物数	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	4／雌	2／雌§	2／雄¶	4／雄§	6／雌§
一般状態										
［動物数］										
黒色便	---	---	---	---	P [5]	P [2]	P [1]	P [2]	P [4]	P [5]
糞便減少	---	---	---	---	---	---	P [1]	---	P [2]	P [3]
自発運動減少	---	---	---	---	---	---	P [2]	---	P [3]	P [4]
皮膚，蒼白化	---	---	---	---	---	---	---	P [2]	P [3]	P [5]
体温低下	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	P [2]
剖検										
［動物数］										
全身性										
全身性，蒼白化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]
皮下，浮腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
皮膚，蒼白化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[2]	[5]

次ページに続く

2.6.7.10 A がん原性試験：マウスを用いた 2 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-1(参)

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		200		500			1500		
動物数	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	4／雌	2／雌§	2／雄¶	4／雄§	6／雌§
剖検										
［動物数］										
腹腔										
過剰体液	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
胸腺										
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[1]	[1]
脾臓										
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]	[2]	[4]
胃										
前胃，隆起巣	[0]	[0]	[1]	[1]	[1]	[2]	[1]	[1]	[1]	[1]
前胃，白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[3]
境界縁，白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
腺胃，暗赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]
前胃，穿孔	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]
前胃，暗赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
腺胃，白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
前胃，陥凹巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
前胃，腹壁癒着	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
十二指腸										
暗赤色内容物	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]
空腸										
暗赤色内容物	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[2]
回腸										
暗赤色内容物	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[1]
盲腸										
暗赤色内容物	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
肝臓										
白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
腎臓										
褪色	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]
膀胱										
膨満	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]

次ページに続く

2.6.7.10 A がん原性試験：マウスを用いた 2 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-1(参)

1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		200		500		1500	
動物数		6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌
器官重量									
検査動物数		6	6	6	6	6	4	0	0
胸腺	(mg)	40	64	33	52*‡	25**‡	27**‡	NA	NA
	(% 体重)	155	292	129	240*‡	95**‡	129**‡	NA	NA
精巣	(mg)	166	NA	156	NA	152	NA	NA	NA
	(% 体重)	646	NA	613	NA	579*‡	NA	NA	NA
卵巣	(mg)	NA	8.9	NA	8.8	NA	7.0*‡	NA	NA
	(% 体重)	NA	40.3	NA	40.7	NA	33.4*‡	NA	NA
子宮	(mg)	NA	148	NA	95**‡	NA	66**‡	NA	NA
	(% 体重)	NA	676	NA	439**‡	NA	312**‡	NA	NA

---：特記すべき所見なし，NA：該当なし，P：あり

*，**：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。1500 mg/kg 投与群は死亡及び屠殺のため，投与 2 週はサンプル採取ができなかった。

‡：Dunnett 検定

§：死亡動物

¶：投与 8 日に屠殺した動物

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10 Bがん原性試験：マウスを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 13-week Oral Gavage Preliminary Carcingenicity Study of ASP015K Hydrobromide in Mice

動物種／系統：マウス／B6C3F1／Crlj　　投与期間：13 週間　　添付資料番号：4.2.3.4.1-2

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0037

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		30		100		300	
動物数†		11／雄	11／雌	63／雄	63／雌	63／雄	63／雌	63／雄	63／雌
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	投与 7 週	NC	NC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	投与 13 週	NC	NC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	2980	3270	6130	10700	18800	18200
	投与 7 週	NC	NC	2960	2220	7390	8110	14200	20700
	投与 13 週	NC	NC	3060	1660	5900	16000	21400	19000
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	6467.8	5573.0	20853.9	22456.7	53726.4	64430.5
	投与 7 週	NC	NC	4876.0	4948.3	15949.9	10265.2	26574.0	41187.5
	投与 13 週	NC	NC	4580.7	3059.9	14114.1	22249.1	42328.8	40796.4

次ページに続く

2.6.7.10 Bがん原性試験：マウスを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-2

投与期間中の特記すべき所見								
1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
体重（g）								
投与1日（投与前）	24.5	20.1	24.5	20.2	24.5	20.3	24.7	20.1
投与7日	25.3	21.4	25.4	20.7	25.5	21.2	25.5	21.0
投与14日	26.2	22.1	26.1	22.3	25.8	22.2	25.9	22.0
投与21日	26.8	23.0	26.7	23.6	26.6	23.2	26.5	22.9
投与28日	27.1	23.7	27.3	23.9	27.0	24.2	27.1	24.0
投与35日	27.9	24.7	28.1	24.4	27.4	24.4	27.3	24.5
投与42日	28.6	25.5	28.4	25.2	27.8	25.1	27.9	25.2
投与49日	29.1	25.6	29.2	25.8	28.4	25.0	28.3	25.3
投与56日	29.7	25.9	29.7	26.1	28.8	25.6	28.4	25.8
投与63日	30.0	26.3	30.4	25.8	29.2	25.7	28.7	25.9
投与70日	30.2	26.9	30.2	26.4	29.7	25.8	29.4	26.4
投与77日	31.0	26.7	30.9	26.3	30.2	26.1	29.9	26.3
投与84日	31.2	27.4	31.2	26.6	30.7	26.7	29.8	27.2
投与91日	31.7	27.0	31.3	27.0	30.4	26.9	29.9*‡	27.6
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態								
［動物数］								
死亡例								
自発運動減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]
皮膚，蒼白化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]
体温低下	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]
生存例								
皮膚，蒼白化	---	---	---	---	---	---	---	P [1]

次ページに続く

2.6.7.10 Bがん原性試験：マウスを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-2

1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		30		100		300	
動物数		12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
血液学的検査									
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	11
赤血球数（10^4/μL）		1016	984	1020	950*‡	997	947**‡	988	926**‡
網状赤血球比率（%）		2.4	2.4	2.4	2.6	2.6	2.4	3.2**§	2.6
白血球数（10^2/μL）		28.7	27.1	16.3**§	20.6	16.7**§	17.8**‡	12.4**§	19.3*‡
白血球分画，リンパ球（%）		74.9	80.4	74.5	75.0**‡	73.0	73.7**‡	59.3*‡	67.1**‡
リンパ球数（10^2/μL）		21.0	21.8	12.3*§	15.4*‡	12.0*§	13.2**‡	7.3**§	12.9**‡
剖検									
［動物数］									
死亡例									
検査動物数		0	0	0	0	0	0	0	1
全身性									
皮膚，蒼白化		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]
胃									
前胃，穿孔		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]
生存例									
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	11
胃									
前胃，隆起巣		[0]	[0]	[2]	[0]	[1]	[1]	[4]	[3]
器官重量									
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	11
唾液腺	(mg)	201.3	130.2	197.7	126.5	197.4	125.9	196.2	119.4*‡
	(% 体重)	630.8	476.5	629.1	474.8	647.8	470.0	652.3	437.4**‡
胸腺	(mg)	32	39	30	37	33	37	30	44*‡
	(% 体重)	100	141	96	141	106	139	100	162*‡
肝臓	(g)	1.52	1.38	1.40*‡	1.32	1.40*‡	1.27	1.27**‡	1.29
	(% 体重)	4.75	5.06	4.42*‡	4.93	4.59	4.74**‡	4.23**‡	4.72**‡
脾臓	(mg)	70	87	55*§	77*‡	51**§	64**‡	55**§	58**‡
	(% 体重)	217	318	174*§	290	168**§	238**‡	186*§	211**‡
卵巣	(mg)	NA	12.7	NA	13.4	NA	12.2	NA	10.6*‡
	(% 体重)	NA	46.6	NA	50.2	NA	45.4	NA	39.0*‡

次ページに続く

2.6.7.10 Bがん原性試験：マウスを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-2

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
死亡例								
検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
胸骨髄								
骨髄，細胞数減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
大腿骨髄								
骨髄，細胞数減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
胸腺								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]
脾臓								
白脾髄，萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]
髄外造血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]
下顎リンパ節								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
腸間膜リンパ節								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]
胃								
前胃，びらん／潰瘍	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++ [1]
前胃，扁平上皮，過形成	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
肝臓								
巣状性，壊死	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
グリコーゲン，減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
腎臓								
尿細管，再生	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]
顆粒状，尿円柱	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]
副腎								
被膜下細胞，過形成	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]

次ページに続く

2.6.7.10 Bがん原性試験：マウスを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-2

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
生存例								
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	11
脾臓								
白脾髄，萎縮	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	± [4]	± [3]
髄外造血	± [10], + [1], ++ [1]	± [6], + [6]	NE	NE	± [11], + [1]	± [6], + [6]	± [4], + [7], ++ [1]	± [5], + [6]
胃								
前胃，びらん／潰瘍	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]
前胃，炎症細胞浸潤	[0]	[0]	± [2]	[0]	± [1]	± [1]	± [3]	± [2]
前胃，扁平上皮，過形成	[0]	[0]	± [2]	[0]	± [1]	± [1]	± [3], + [1]	± [2], + [1]
肝臓								
グリコーゲン，減少	+ [1]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	+ [7]	± [2]
腎臓								
尿細管，再生	± [1]	± [1]	[0]¶	NE	[0]	± [2]	± [1]	± [4]
硝子様，尿円柱	[0]	[0]	[0]¶	NE	[0]	[0]	[0]	± [2]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，NE：検査せず，P：あり

*，**：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。

‡：Dunnett 検定

§：ノンパラメトリック Dunnett 検定

¶：雄 1 例の病理組織学的検査

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Twenth-four-month Oral Gavage Carcingenicity Study of ASP015K Hydrobromide in Mice

動物種／系統：マウス／B6C3F1／Crlj　投与期間：24 カ月間　添付資料番号：4.2.3.4.1-3

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　休薬期間：なし　報告書番号：015K-TX-0039

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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　対照群の処理：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液

高用量の設定根拠：マウス 13 週間反復経口投与がん原性予備試験において，300 mg/kg/日では死亡があり，前胃に高度の潰瘍／びらんが認められたことから，高用量として 100 mg/kg/日を設定した。

特記事項：なし

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

トキシコキネティクス											
1 日投与量（mg/kg）		0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数†		12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	65／雄	65／雌	65／雄	65／雌	65／雄	65／雌
ペフィシチニブ											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.25	1.0	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1.0	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	564.7	546.3	2758	3192	7664	10710
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	339.6	377.0	1664	2340	3384	6044
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	373.6	405.0	1798	2991	6858	6145
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1437	1227	6089	7511	23350	22820
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	766.4	753.8	4288	4982	10830	12750
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1041	896.6	5091	5409	9921	10800
M2（AS2628528）											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.25	1.0	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1.0	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.206	5.167	6.035	52.49	21.26	73.60
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.6285	3.982	2.775	19.54	7.724	40.62
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	0.4170	5.130	2.561	36.67	12.69	97.01
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.994	7.684	10.77	63.17	39.88	194.5
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.6531	9.131	6.574	37.80	15.66	78.90
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	0.8373	11.11	5.991	73.50	14.18	119.2
M4（AS2604202）											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.25
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.8415	1.451	6.128	5.357	10.45	13.33
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.5688	0.7663	1.961	5.486	5.016	8.456
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	0.6656	0.8400	2.845	4.927	3.901	8.859
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	3.054	4.198	15.71	22.47	43.17	54.10
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.7535	2.477	7.174	16.18	21.60	41.37
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	2.212	3.523	11.70	21.36	20.49	27.87

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数										
投与 1-26 週	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
投与 1-52 週	0	0	1	2	0	0	0	1	1	0
投与 1-78 週	1	1	4	5	2	2	3	5	2	2
投与 1-105 週	11	16	15	14	12	22	13	15	5	14
最終剖検例数（105 週目）	44	39	40	41	43	33	42	40	50	41
生存率（%）	80.0<*>‡	70.9	72.7<*><¥>‡	74.5	78.2	60.0	76.4	72.7	90.9*¥§	74.5
体重	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
触診	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検所見 ［動物数］（死亡又は瀕死屠殺動物数） 胃 前胃，隆起巣	[5] (1)	[1] (0)	[3] (2)	[0] (0)	[8] (1)	[2] (0)	[7] (3)	[1] (0)	[19] (1)	[7] (1)
器官重量 ［検査数］	[44]	[39]	[40]	[41]	[43]	[33]	[42]	[40]	[50]	[41]
最終体重（g）	44.3	39.1	46.8	38.1	44.0	40.6	45.1	41.5	43.2	41.3
脾臓（mg）	132	268	148	444	194	362	107*#¥¶	235**¥¥¶	152*¶	169**##¥¥¶
（% 体重）	304	719	338	1189	477	887	247*#¶	624**#¥¥¶	387	433**##¥¥¶

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
被験物質に関連する腫瘍性変化	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
大動脈（胸部）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
胸骨髄｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]
大腿骨髄｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[3]	[1]	[2]	[3]	[1]	[2]	[0]	[1]	[2]	[3]
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]
大腿骨（膝関節含む）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
骨肉腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
胸腺｛検査数｝	{54}	{55}	{55}	{55}	{53}	{55}	{55}	{55}	{53}	{55}
良性胸腺腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[2]
脾臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[2]	[0]	[0]	[0]	[3]	[3]	[2]	[2]	[2]	[1]
血管肉腫	[1]	[1]	[2]	[2]	[1]	[2]	[0]	[1]	[0]	[1]
腸間膜リンパ節｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[0]	[0]	[1]	[1]	[2]	[1]	[0]	[0]	[1]	[2]
パイエル板（回腸）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{54}	{55}	{53}	{55}	{55}
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
細気管支肺胞腺腫	[11]	[2]	[12]	[3]	[11]	[5]	[7]	[4]	[8]	[5]
腺癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]
細気管支肺胞癌	[3]	[0]	[4]	[1]	[5]	[1]	[2]	[4]	[6]	[3]
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
舌｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
扁平上皮癌	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
胃｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
扁平上皮乳頭腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[1]
悪性神経内分泌腫瘍	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]
十二指腸｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[1]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
空腸｛検査数｝	{53}	{55}	{53}	{55}	{54}	{55}	{54}	{55}	{54}	{55}
腺腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
回腸｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{53}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
腺癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
盲腸｛検査数｝	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
平滑筋腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
結腸｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
平滑筋腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肝臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
肝細胞腺腫	[26]	[16]	[28]	[7]	[21]	[16]	[20]	[20] ¥¥††	[29]	[13]
血管腫	[3]	[5]	[3]	[1]	[0]	[3]	[1]	[0]	[4]	[2]
伊東細胞腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肝細胞癌	[16]	[4]	[8]	[2]	[10]	[5]	[8]	[2]	[11]	[5]
血管肉腫	[2]	[0]	[3]	[0]	[1]	[2]	[0]	[0]	[0]	[1]
肉腫 NOS	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肝芽腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	[35]	[20]	[33]	[9]	[25]	[18]	[27]	[21] ¥¥††	[35]	[17]
膵臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
島細胞癌	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
腎臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
癌	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
下垂体｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
前葉腺腫	[1]	[5]	[0]	[6]	[0]	[5]	[0]	[8]	[0]	[5]
中間葉腺腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]
甲状腺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
濾胞細胞腺腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]
副腎｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{55}
被膜下細胞腺腫	[0]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]
被膜下細胞癌	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
卵巣｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{55}		{55}
管状間質腺腫	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]
嚢胞腺腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]
顆粒膜細胞腫	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
血管腫	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
奇形腫	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[2]	NA	[0]
卵黄嚢癌	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
絨毛癌	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
子宮｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{55}		{55}
血管腫	NA	[2]	NA	[1]	NA	[3]	NA	[1]	NA	[1]
平滑筋腫	NA	[1]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[1]
子宮内膜間質ポリープ	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[4]	NA	[1]
腺癌	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]
血管肉腫	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]
平滑筋肉腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[1]
子宮内膜間質肉腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[2]	NA	[0]	NA	[0]
ハーダー腺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[7]	[4]	[5]	[4]	[4]	[4]	[3]	[1]	[4]	[7]
腺癌	[0]	[1]	[2]	[1]	[3]	[5] *††	[3]	[2]	[1]	[1]

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
大腿筋｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
肉腫 NOS	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
皮膚（皮下組織含む）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]
毛包腫瘍	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
基底細胞癌	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
線維肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]
扁平上皮乳頭腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
平滑筋肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[0]
脂肪肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]
悪性シュワン細胞腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肉腫 NOS	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
乳腺｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{55}		{55}
腺筋上皮腫	NA	[2]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[1]
腺癌	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
平滑筋肉腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]
血液リンパ細網系（全部位）										
｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性リンパ腫	[17]	[18]	[9]	[19]	[10]	[18]	[7]	[19]	[4]	[16]
組織球性肉腫	[2]	[1]	[5]	[3]	[1]	[6]	[2]	[2]	[1]	[1]
腹腔｛検査数｝	{2}	{2}	{0}	{2}	{2}	{2}	{1}	{1}	{0}	{0}
平滑筋肉腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性シュワン細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
血管肉腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性傍神経節腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
リンパ節 NOS｛検査数｝	{5}	{12}	{2}	{9}	{5}	{10}	{5}	{11}	{4}	{6}
血管腫	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 自然発生の腫瘍性変化 ［腫瘍性変化が認められた動物数］										
後肢｛検査数｝	{0}	{1}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{2}
線維肉腫	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]
胸腔｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{3}
血管腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
胸椎｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}
骨肉腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
頭蓋骨｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}
骨腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
脛骨髄｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}
血管腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
不明の組織｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}
癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
全部位（皮膚（皮下組織含む）＋ 胃） ｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
扁平上皮乳頭腫	[0] (#)††	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 Cがん原性試験：マウスを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		10		40		100	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 非腫瘍性変化 ［動物数］（死亡又は瀕死屠殺動物数）										
胃｛検査数｝	{55 (11)}	{55 (16)}	{55 (15)}	{55 (14)}	{55 (12)}	{55 (22)}	{55 (13)}	{55 (15)}	{55 (5)}	{55 (14)}
前胃，びらん／潰瘍	±[1]	[0](0)	±[1](1)	[0](0)	±[3](2) +[2]	[0](0)	±[2](1) +[1](1)	[0](0)	±[4] +[4]	±[1](1) ++[1]
扁平上皮過形成	±[3](1) +[3]	±[2](1)	±[2](2) +[1](1)	±[1]	±[2](1) +[7](2)	+[1]	±[2] +[6](3)	±[1] +[1]	±[5] +[13](1)	±[5](1) +[2]
肝臓｛検査数｝	{55 (11)}	{55 (16)}	{55 (15)}	{55 (14)}	{55 (12)}	{55 (22)}	{55 (13)}	{55 (15)}	{55 (5)}	{55 (14)}
肝細胞，空胞化	±[18](2) +[2](1)	±[4]	±[12] +[1] (1)	±[2]	±[12](1) +[1]	±[9](1)	±[18] +[3] ++[1]	±[16] +[3]	±[17] +[7] (1)	±[15](2)
明細胞性変異細胞巣	±[1] +[4] ++[1]	[0](0)	±[5] +[4] ++[1]	[0](0)	±[2] +[3] ++[1]	±[1]	±[4] +[4] ++[1] +++[1]	+[1]	±[8] +[9] ++[2]	[0](0)

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，リンパ節 NOS：下顎及び腸間膜リンパ節以外のリンパ節

(#)：P<0.025（対照群 I との傾向に対する統計学的有意水準）

<*>：P≤0.05（対照群 I 及び対照群 II の併合群との傾向に対する統計学的有意水準）

<¥>：P≤0.05（対照群 II との傾向に対する統計学的有意水準）

*, **：P≤(<)0.05，P≤0.01（対照群 I 及び対照群 II の併合群との統計学的有意差水準）

#, ##：P≤0.05，P≤0.01（対照群 I との統計学的有意差水準）

¥, ¥¥：P≤0.05，P≤(<)0.01（対照群 II との統計学的有意差水準）

†：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。

‡：Tarone 検定

§：log-rank 検定

¶：ノンパラメトリック Dunnett 検定

††：Peto 検定

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10 Dがん原性試験：ラットを用いた2週間反復経口投与がん原性予備試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Preliminary 2-week Repeated Dose Oral Toxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats

動物種／系統：ラット／Wistar Hannover　　投与期間：2 週間　　添付資料番号：4.2.3.4.1-4(参)

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0034

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　GLP 適用：非適用

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

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		200		500		1500	
動物数†		0／雄	0／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
t_{max} (h)	投与 1 日	NA	NA	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
	投与 14 日	NA	NA	0.50	0.50	0.50	0.50	1.00	0.50
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	23200	28200	21500	36600	21200	37000
	投与 14 日	NA	NA	22800	17500	13400	22400	9600	16100
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	64962.0	63113.0	114725.0	104733.0	210180.0	376225.0
	投与 14 日	NA	NA	78136.6	32591.0	70645.5	70495.1	69650.8	98304.8

次ページに続く

2.6.7.10 Dがん原性試験：ラットを用いた2週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-4(参)

投与期間中の特記すべき所見								
1日投与量（mg/kg）	0（対照）		200		500		1500	
動物数	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
体重（g）								
投与1日（投与前）	159	131	158	133	158	133	157	133
投与4日	177	140	180	144	178	145	171	146
投与7日	194	147	198	151	193	150	174*‡	139
投与10日	214	158	221	161	214	161	187*‡	142*‡
投与14日	235	167	243	171	234	171	201*‡	148*‡
摂餌量（g/日）								
投与1日（投与前）	20	15	20	16	19	16	19	15
投与1-4日	21	16	23	18*‡	22	18*‡	17**‡	14
投与4-7日	23	16	24	18	23	18*‡	17**‡	12**‡
投与7-10日	24	17	26	19	25	19	19*‡	12**‡
投与10-14日	25	17	28	19	26	20	20*‡	13*‡
一般状態								
［動物数］								
腹部，膨満	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
自発運動減少	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
粗毛	---	---	---	---	---	---	---	P [3]
皮膚，蒼白化	---	---	---	---	---	---	---	P [6]
赤色尿	---	---	---	---	---	---	P [1]	---
赤色便	---	---	---	---	---	---	P [2]	P [1]
剖検								
［動物数］								
全身性								
粗毛	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]
皮膚，蒼白化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[6]
胸腺								
小型化	[0]	[0]	[1]	[0]	[6]	[6]	[6]	[6]

次ページに続く

2.6.7.10 Dがん原性試験：ラットを用いた2週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-4(参)

1日投与量（mg/kg）	0（対照）		200		500		1500	
動物数	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌
剖検								
［動物数］								
脾臓								
小型化	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[3]
下顎リンパ節								
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[4]	[1]
胃								
前胃，隆起巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[4]	[3]
境界部，隆起巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
前胃，暗赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[2]	[1]
前胃，漿膜，暗赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
境界部，暗赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[4]	[1]
腺胃，暗赤色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[4]
前胃，穿孔	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
拡張	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
十二指腸								
壁，肥厚	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]
穿孔	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
空腸								
壁，肥厚	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
回腸								
白色巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
穿孔	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[4]
前立腺								
小型化	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA
精嚢								
小型化	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[5]	NA
子宮								
小型化	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[4]
腹腔								
過剰体液	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[5]

次ページに続く

2.6.7.10 Dがん原性試験：ラットを用いた2週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-4(参)

1日投与量（mg/kg）		0（対照）		200		500		1500	
動物数		6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌
器官重量									
検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	5
下垂体	(mg)	8.1	10.7	7.2	8.9*‡	7.4	10.3	6.6**‡	6.8**‡
	(% 体重)	3.4	6.3	2.9*‡	5.1**‡	3.1	6.0	3.3	4.6**‡
唾液腺	(mg)	427	322	409	333	412	332	322**‡	214**‡
	(% 体重)	178	191	164	193	172	194	159	145**‡
胸腺	(mg)	561	451	256**‡	213	145**‡	101**§	44**‡	26**§
	(% 体重)	234	268	103**‡	124	59**‡	59**§	21**‡	18**§
肝臓	(g)	9.24	6.31	10.10	6.67	9.56	6.68	8.76	6.88
	(% 体重)	3.85	3.74	4.06	3.85	3.97	3.90	4.32**‡	4.67
脾臓	(g)	0.57	0.39	0.34**‡	0.25	0.31**‡	0.23*§	0.33**‡	0.22**§
	(% 体重)	0.24	0.23	0.14**‡	0.14*§	0.13**‡	0.14**§	0.16**‡	0.14*§
腎臓	(g)	1.62	1.24	1.77	1.25	1.68	1.28	1.61	1.18
	(% 体重)	0.68	0.73	0.71	0.73	0.70	0.75	0.81*§	0.80
精嚢	(g)	0.30	NA	0.25	NA	0.21*‡	NA	0.14**‡	NA
	(% 体重)	0.13	NA	0.10	NA	0.09	NA	0.07*‡	NA
卵巣	(mg)	NA	70.5	NA	62.5	NA	54.8*‡	NA	41.5**‡
	(% 体重)	NA	41.8	NA	36.3	NA	32.2*‡	NA	28.1**‡
子宮	(mg)	NA	341	NA	275	NA	329	NA	144**‡
	(% 体重)	NA	204	NA	159	NA	194	NA	97**‡

---：特記すべき所見なし，NA：該当なし，P：あり

*，**：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。1500 mg/kg投与群は死亡のため，投与14日は雄の投与後0.5及び4時間を除いて，各時点で1例あるいは2例からサンプル採取した。

‡：Dunnett検定

§：ノンパラメトリックDunnett検定

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 13-week Oral Gavage Preliminary Carcingenicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats

動物種／系統：ラット／Wistar Hannover　　投与期間：13 週間　　添付資料番号：4.2.3.4.1-5

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0036

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		30		100		300	
動物数†		4／雄	4／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.00	0.25	1.00	0.25	1.00	0.25
	投与 7 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	1.00	0.25
	投与 13 週	NC	NC	0.25	0.25	1.00	0.25	1.00	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	1820	4950	8570	20800	15900	33500
	投与 7 週	NC	NC	2130	3490	16000	16200	11900	21000
	投与 13 週	NC	NC	2520	5600	10300	17900	10100	18900
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	6990.1	8924.9	32029.6	52358.6	94048.5	130378.5
	投与 7 週	NC	NC	7287.0	7949.3	35483.5	38134.2	42887.6	60695.2
	投与 13 週	NC	NC	8047.4	9139.2	35428.5	47971.9	35027.6	57747.3

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

投与期間中の特記すべき所見								
1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
体重（g）								
投与1日（投与前）	168	135	169	137	169	134	169	133
投与7日	205	152	206	154	206	154	208	155
投与14日	244	173	250	174	249	176	250	174
投与21日	272	187	282	188	284	186	276	184
投与28日	295	200	309	199	312	197	299	197
投与35日	313	211	331	210	334	207	316	205
投与42日	331	220	350	218	352	214	331	212
投与49日	343	224	363	224	367	217	339	216
投与56日	355	233	377	230	378	226	353	223
投与63日	364	236	387	233	388	230	360	227
投与70日	371	241	399	237	396	234	366	229
投与77日	380	244	408	241	403	237	372	232
投与84日	387	247	415	243	410	242	374	235
投与91日	395	251	423	246	416	244	377	237
摂餌量（g/日）								
投与1日（投与前）	19	14	20	15	20	14	19	14
投与1-7日	22	17	23	17	23	18	23	19*‡
投与7-14日	24	19	25	19	25	20	26	19
投与14-21日	24	19	26	19	27**‡	19	26	19
投与21-28日	24	19	26	19	27*§	19	26	19
投与28-35日	24	20	26	19	27*‡	19	25	19
投与35-42日	23	19	25	18	25	18	24	18
投与42-49日	23	19	25	18	25	18	23	18
投与49-56日	23	19	25	18	24	19	22	18
投与56-63日	22	18	25*‡	18	24	19	23	18
投与63-70日	22	18	24	17	23	18	22	17
投与70-77日	22	18	24*‡	17	23	18	22	18
投与77-84日	22	18	24*‡	17	24	18	22	18
投与84-91日	22	18	23	17	23	18	21	17

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
一般状態								
［動物数］								
瀕死例								
赤色尿	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]	NA
自発運動減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]	NA
呼吸緩徐	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]	NA
皮膚，蒼白	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]	NA
体温低下	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P [1]	NA
生存例								
赤色尿	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
赤色便	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
血液学的検査								
検査動物数	10	10	10	10	10	9	9	10
赤血球数（10^4/μL）	920	847	897	825	853*‡	835	827**‡	769
MCV（fL）	49.8	51.7	51.3	52.6	52.1**‡	53.0	52.8**‡	54.9*§
白血球数（10^2/μL）	60.3	42.4	37.1*§	28.8*‡	38.5*§	27.0*‡	45.7*§	30.3
白血球分画，リンパ球（%）	64.8	67.9	62.5	61.1	47.5**‡	53.6*‡	44.6**‡	38.6**‡
リンパ球数（10^2/μL）	39.0	29.0	23.5**‡	17.6**‡	16.8**‡	15.0**‡	16.7**‡	11.0**‡
白血球分画，好中球（%）	30.5	27.4	32.0	34.4	47.7*‡	40.8*‡	51.0**‡	55.7**‡
好中球数（10^2/μL）	18.4	11.5	11.5	9.9	19.9	10.6	26.7	17.5
白血球分画，好酸球（%）	1.6	1.6	1.5	1.4	1.5	1.5	0.8**‡	0.8**‡
好酸球数（10^2/μL）	0.9	0.7	0.6*§	0.4	0.5*§	0.4	0.3**§	0.2**§
活性化部分トロンボプラスチン時間（s）	18.0	19.5	18.9	18.7	17.7	19.3	17.3	15.5**‡

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
剖検								
［動物数］								
瀕死例								
検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
全身性								
皮膚，蒼白化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
胸腺								
小型化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
脾臓								
小型化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
下顎リンパ節								
小型化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
腸間膜リンパ節								
小型化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
胃								
前胃，陥凹巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
腺胃，暗赤色巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
癒着	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
十二指腸								
内腔，拡張	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
空腸								
暗赤色内容物	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
回腸								
暗赤色内容物	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA
腎臓								
腎盂，拡張	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[1]	NA

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		30		100		300	
動物数		10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
剖検									
［動物数］									
生存例									
検査動物数		10	10	10	10	10	9	9	10
胸腺									
小型化		[0]	[0]	[1]	[0]	[3]	[5]	[9]	[10]
下顎リンパ節									
小型化		[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[9]	[9]
肺									
白色巣		[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
胃									
前胃，陥凹巣		[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
前胃，暗赤色巣		[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]
前胃，結節		[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
腺胃，暗赤色巣		[0]	[0]	[1]	[1]	[2]	[3]	[2]	[4]
腎臓									
褪色		[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
器官重量									
検査動物数		10	10	10	10	10	9	9	10
胸腺	(mg)	326	287	230	206	154**§	148**§	81**§	100**§
	(% 体重)	88	121	57	88**‡	39**§	65**‡	23**§	46**‡
脾臓	(g)	0.57	0.50	0.51	0.35**‡	0.48	0.34**‡	0.40**‡	0.35**‡
	(% 体重)	0.16	0.21	0.13	0.15**‡	0.12*‡	0.15**‡	0.11**‡	0.16**‡

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
瀕死例								
検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
胸骨								
成長板，肥厚	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
胸骨髄								
骨髄，細胞数減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	NA
大腿骨（膝関節含む）								
成長板，肥厚	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	NA
骨梁減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	NA
大腿骨髄								
骨髄，細胞数減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	NA
胸腺								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	NA
脾臓								
白脾髄，萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	NA
下顎リンパ節								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	NA
腸間膜リンパ節								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	NA
パイエル板（回腸）								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++ [1]	NA
肺								
肺胞，泡沫状マクロファージ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
顎下腺								
腺房細胞，肥大	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
胃								
腺，拡張	NA	NA	NA	NA	NA	NA	＋[1]	NA
幽門部，粘膜，萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	＋[1]	NA
腺胃，石灰化	NA	NA	NA	NA	NA	NA	＋[1]	NA
腺胃，びらん	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
前胃，びらん／潰瘍	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++[1]	NA
前胃，扁平上皮，過形成	NA	NA	NA	NA	NA	NA	＋[1]	NA
十二指腸								
粘膜上皮，単細胞壊死	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
粘膜，細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
粘膜上皮，肥厚	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
空腸								
粘膜，細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
回腸								
粘膜，細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
直腸								
腺，拡張	NA	NA	NA	NA	NA	NA	＋[1]	NA
粘膜上皮，単細胞壊死	NA	NA	NA	NA	NA	NA	＋[1]	NA
粘膜，細胞浸潤	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA
肝臓								
びまん性，肝細胞肥大	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±[1]	NA

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
腎臓								
腎盂，拡張	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
尿細管，拡張	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
腎乳頭，壊死	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	NA
尿細管，再生	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+ [1]	NA
硝子様，尿円柱	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
顆粒状，尿円柱	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
腎盂／腎乳頭，結晶状物質	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
巣状性，腎盂上皮，過形成	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
前立腺								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
精嚢								
萎縮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	± [1]	NA
生存例								
検査動物数	10	10	10	10	10	9	9	10
胸骨髄								
顆粒球系造血，亢進	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	± [1], + [1]	[0]
骨髄，細胞数減少	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	±[1]	[0]
大腿骨髄								
顆粒球系造血，亢進	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	± [1], + [1]	[0]
骨髄，細胞数減少	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	± [2]	[0]
胸腺								
萎縮	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [7]	± [5]	± [4], + [5]	± [7], + [2]
脾臓								
白脾髄，萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [6], + [1]	± [4]	± [7], + [1]	± [8], + [2]
髄外造血	± [2]	± [5]	± [1], + [1]	± [6]	± [1], + [2]	± [6]	± [2], + [1]	± [3], + [2]
赤脾髄，褐色色素，増加	[0]	[0]	[0]	[0]	± [5]	[0]	± [8]	± [1]

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた13週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
下顎リンパ節								
萎縮	[0]	[0]	± [3]	± [2]	± [6], + [3]	± [4], + [2]	± [2], + [7]	± [3], + [7]
腸間膜リンパ節								
萎縮	[0]	[0]	± [4]	± [5]	± [5], + [2]	± [7], + [2]	± [4], + [4]	± [2], + [8]
形質細胞増加	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
パイエル板（回腸）								
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [8]	± [5], + [3]	± [2], + [5], ++ [1]	± [4], + [6]
肺								
肉芽腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
肺胞，泡沫状マクロファージ	± [2]	± [2]	± [1]	± [1]	± [6]	± [2]	± [3], + [2]	± [5], + [1]
肺胞，細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]
顎下腺								
腺房細胞，肥大	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	± [1]	[0]
胃								
腺，拡張	[0]	[0]	[0]	[0]	± [4]	± [7]	± [7]	± [10]
粘膜／粘膜下，浮腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	± [1], + [2], ++ [1]	+ [1]
粘膜，細胞浸潤	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [2]	[0]	± [5]	± [1]
腺胃，びらん	[0]	[0]	± [1]	± [1]	± [2], + [1]	± [2], + [1]	+ [1]	± [3], + [1]
前胃，びらん／潰瘍	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]	± [3]	++ [2], +++ [1]	± [1], + [1]
粘膜，出血	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	[0]	± [1]	[0]
粘膜上皮，単細胞壊死	[0]	[0]	[0]	[0]	± [5], + [1]	± [7]	± [7], + [1]	± [9]
前胃，扁平上皮，過形成	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [2], ++ [1]	+ [1]
十二指腸								
粘膜，再生	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [1]	± [1]
粘膜，細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [2]	± [1]
空腸								
粘膜，細胞浸潤	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	[0]	± [1]

次ページに続く

2.6.7.10 Eがん原性試験：ラットを用いた 13 週間反復経口投与がん原性予備試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-5

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		30		100		300	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	9／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査								
［動物数］								
回腸								
粘膜，細胞浸潤	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	± [2]	± [3]
結腸								
粘膜，再生	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	[0]	± [1]
粘膜，細胞浸潤	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	[0]	± [1]
直腸								
腺，拡張	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]	± [1]
粘膜上皮，単細胞壊死	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	±[1], + [1]	± [1], + [1]	± [1], + [1]
粘膜，細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]
肝臓								
グリソン鞘，細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	[0]	± [2]	± [1], + [1]
微小肉芽腫／細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1], + [1]	[0]	+ [2]	++ [2]
びまん性，肝細胞肥大	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [4]	[0]
腎臓								
尿細管，拡張	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]
腎盂，細胞浸潤	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [4]	± [2]
腎盂／腎乳頭，結晶状物質	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]
腎盂，細胞残屑	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]
巣状性，腎盂上皮，過形成	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]	± [3], + [3]	± [3]
卵巣								
黄体細胞壊死	NA	±[1]	NA	[0]	NA	±[3]	NA	± [5], + [1]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，MCV：平均赤血球容積，NA：該当なし，NC：算出せず，NE：検査せず，P：あり

*，**：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。

‡：Dunnett 検定

§：ノンパラメトリック Dunnett 検定

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Twenth-four-month Oral Gavage Carcingenicity Study of ASP015K Hydrobromide in Rats

動物種／系統：ラット／Wistar Hannover　　投与期間：24 カ月間　　添付資料番号：4.2.3.4.1-6

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0038

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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　　対照群の処理：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液

高用量の設定根拠：ラット 13 週間反復経口投与がん原性予備試験において，300 mg/kg/日では瀕死屠殺があり，100 mg/kg/日では，腺胃のびらん及び粘膜上皮の単細胞壊死，前胃のびらん／潰瘍といった所見が認められ，がん原性試験での許容量ではないと考えられたことから，高用量として 50 mg/kg/日を設定した。

特記事項：なし

トキシコキネティクス										
1 日投与量（mg/kg）		0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数†		5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	14／雄	14／雌	14／雄	14／雌	14／雄	14／雌
ペフィシチニブ											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.0	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	1.0	0.25	0.25	0.25
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1.0	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	209.2	400.5	1516	3811	3117	9085
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	191.1	523.0	864.1	2265	2173	13990
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	218.9	447.3	1087	2406	2435	14340
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	718.4	1422	3598	6973	16020	23130
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	791.9	973.6	3871	4711	16920	19680
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	870.9	1269	4903	5571	14880	22400

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

トキシコキネティクス										
1 日投与量（mg/kg）		0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数†		5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	14／雄	14／雌	14／雄	14／雌	14／雄	14／雌
M1（AS2645866）											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	2.0	0.25	1.0	2.0	2.0	1.0
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	2.0	2.0	1.0	2.0	4.0	2.0
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	3.753	13.85	28.79	45.68	27.51	77.56
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	2.761	13.32	11.59	34.84	33.30	86.99
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	2.983	12.09	13.97	46.29	33.87	125.1
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	12.67	63.34	65.24	209.5	195.8	464.6
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	13.85	54.64	56.29	206.5	314.7	613.6
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	14.82	68.84	64.46	270.1	272.0	761.0
M2（AS2628528）											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.0	1.0	1.0	0.25	4.0	1.0
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	1.0	0.25	1.0	0.25	2.0	0.25
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1.0	0.25	1.0	0.25	4.0	0.25
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	20.69	229.2	359.9	2018	464.6	5365
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	6.228	247.9	67.62	1095	440.9	7264
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	8.438	161.1	119.1	1047	394.2	7531
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	63.55	916.0	585.8	4758	2337	15780
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	33.74	565.7	237.7	2718	2322	12730
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	36.99	689.8	324.7	3207	2258	14790
M4（AS2604202）											
t_{max}（h）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	1.0
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	4.435	4.777	14.82	15.22	22.47	39.73
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	3.761	1.559	10.94	7.390	26.21	20.34
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	4.017	1.953	12.41	7.911	22.23	21.82
AUC_{24}（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	16.95	21.43	60.88	75.60	216.7	180.5
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	19.16	5.348	74.08	35.29	297.7	124.9
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	19.42	10.64	83.15	49.51	227.4	139.5

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

投与期間中の特記すべき所見										
1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数										
投与 1-26 週	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
投与 1-52 週	2	1	2	1	2	1	2	0	0	0
投与 1-78 週	3	4	3	3	4	3	2	3	2	0
投与 1-105 週	14	18	12	19	15	17	13	13	24	18
最終剖検例数（105 週目）	41	37	43	36	40	38	42	42	31	37
生存率（%）	74.5<*><#>‡	67.3	78.2<*><¥>‡	65.5	72.7	69.1	76.4	76.4	56.4*¥§	67.3
体重（g）										
投与 1 日（投与前）	164	138	165	137	163	138	164	138	165	137
投与 182 日	489	292	499	283	483	287	476*¥¶	285	486	282#¶
投与 364 日	564	358	574	336	559	343	555	337#¶	558	330##¶
投与 490 日	603	395	611	378	602	391	586	381	580¥¶	363*#¶
投与 546 日	620	401	619	382	607	402	592	396	586*#¶	373
投与 574 日	622	407	628	390	610	404	595*¶	400	590*¥¶	379
投与 714 日	644	407	630	399	601*#¶	411	600*#¶	401	548**##¥¥¶	382
投与 728 日	640	407	634	394	596*#¶	416	591**##¥¶	400	546**##¥¥¶	378
摂餌量（g/日）										
投与 1 日（投与前）	20	17	20	16	20	17	21#††	17	20	16#¶
投与 7 日	22	18	23	18	22	18	23#¶	18*¥¶	23**##¶	19**##¥¥¶
投与 182 日	22	17	23	17	22¥††	17	23	18	22	17
投与 364 日	24	20	25	19	24	20	23*¥¶	19	24	19
投与 378 日	24	19	24	19	24	19	23*¥¶	19	23	19
投与 420 日	24	20	25	20	24	20	24	20	23*¥¶	19
投与 434 日	25	20	25	20	24	20	24*¥¶	20	23**#¥¥¶	19
投与 546 日	26	22	26	20	25	21	24**#¥¶	20	24**##¥¶	20*#††
投与 728 日	26	25	26	22	25	23	24*#¶	22#††	22**##¥¥¶	19**##†††¥¶
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
触診 ［腫瘤が認められた動物数］（死亡又は瀕死屠殺動物数）	[4] (2)	[10] (3)	[5] (3)	[18] (4)	[8] (2)	[12] (4)	[12] (5)	[12] (4)	[29] (13)	[16] (8)

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
剖検所見										
［動物数］（死亡又は瀕死屠殺動物数）										
胸腺										
結節	[5] (2)	[3] (0)	[6] (0)	[3] (0)	[3] (0)	[11] (3)	[7] (2)	[16] (3)	[4] (0)	[26] (9)
下顎リンパ節										
大型化	[1] (1)	[0] (0)	[1] (1)	[2] (1)	[1] (1)	[1] (1)	[0] (0)	[0] (0)	[7] (3)	[4] (3)
腸間膜リンパ節										
嚢胞	[1] (0)	[0] (0)	[1] (0)	[0] (0)	[2] (0)	[0] (0)	[4] (1)	[0] (0)	[10] (2)	[2] (0)
胃										
腺胃，暗赤色巣	[3] (3)	[5] (4)	[2] (2)	[7] (7)	[6] (4)	[8] (8)	[7] (7)	[3] (3)	[11] (10)	[7] (6)
頭部／頸部										
結節	[2] (1)	[0] (0)	[3] (3)	[4] (3)	[1] (1)	[2] (1)	[7] (3)	[2] (1)	[14] (8)	[8] (5)
膿瘍	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[4] (1)	[1] (0)	[10] (0)	[9] (0)
器官重量										
［検査数］	[41]	[37]	[43]	[36]	[40]	[38]	[42]	[42]	[31]	[37]
最終体重（g）	641	411	634	403	597	417	592	399	546	375
胸腺 （mg）	151	109	610	195	114	165	387	384	118**$^{\#¥¥}$††	2786*$^{\#}$††
（% 体重）	24	27	95	56	19	40	63	94	22	894*$^{\#}$††
脾臓 （g）	1.41	1.07	1.45	1.12	1.35	0.83**$^{¥¥}$††	1.09**$^{\#\#¥¥}$††	0.79**$^{\#\#¥¥}$††	1.21**$^{\#\#}$††	0.78**$^{\#\#¥¥}$††
（% 体重）	0.22	0.26	0.24	0.28	0.23	0.20**$^{\#\#¥¥}$††	0.19**$^{\#\#¥}$††	0.20**$^{\#\#¥¥}$††	0.22	0.21**$^{\#\#¥¥}$††

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 被験物質に関連する腫瘍性変化 ［腫瘍性変化及び腫瘍関連の増殖性変化が認められた動物数］										
胸腺｛検査数｝	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}
過形成		± [1]		[0]		± [2]	± [3]	± [2]	[0]	± [1]
	+ [1]	+ [1]					+ [1]	+ [2]		+ [4]
	++ [1]	++ [2]	++ [1]		++ [2]	++ [2]	++ [2]	++ [2]		++ [1]
良性胸腺腫	[6]	[5]$^{(**)(\#\#)‡‡}$	[5]	[8]$^{(¥¥)‡‡}$	[7]	[13]	[7]	[18]$^{**\#\#‡‡}$	[6]	[26]$^{**\#\#¥¥‡‡}$
悪性胸腺腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[2]
良性胸腺腫 + 悪性胸腺腫	[6]	[5]$^{(**)(\#\#)‡‡}$	[6]	[8]$^{(¥¥)‡‡}$	[7]	[14]	[7]	[19]$^{**\#\#‡‡}$	[6]	[28]$^{**\#\#¥¥‡‡}$
良性胸腺腫 + 悪性胸腺腫 + 過形成	[8]	[9]$^{(**)(\#\#)‡‡}$	[7]	[8]$^{(¥¥)‡‡}$	[9]	[16]	[12]	[22]$^{**\#\#¥¥‡‡}$	[6]	[33]$^{**\#\#¥¥‡‡}$
自然発生の腫瘍性変化 ［腫瘍性変化が認められた動物数］										
心臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性シュワン細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
大腿骨髄 ｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
脾臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管肉腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
血液リンパ細網系（全部位）										
{検査数}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性リンパ腫	[2]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
組織球性肉腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]
顆粒球性白血病	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
大顆粒リンパ球性白血病	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
腸間膜リンパ節｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管腫	[1]	[0]	[1]	[1]	[0]	[1]	[1]	[0]	[1]	[0]
リンパ管腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[2]	[0]
血管肉腫	[2]	[0]	[0]	[0]	[3]	[1]	[4]	[1]	[0]	[2]
肺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
細気管支肺胞腺腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
舌｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
舌下腺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
腺癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
胃｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
扁平上皮乳頭腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
扁平上皮癌	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
空腸｛検査数｝	{53}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{53}	{55}
腺癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
回腸｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{54}	{55}	{53}	{55}	{51}
平滑筋腫	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 自然発生の腫瘍性変化 ［腫瘍性変化が認められた動物数］										
盲腸｛検査数｝	{55}	{53}	{55}	{52}	{55}	{52}	{55}	{54}	{55}	{51}
脂肪肉腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
直腸｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
平滑筋肉腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肝臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
肝細胞腺腫	[8]	[1]	[1]	[0]	[3]	[5]*¥‡‡	[5]	[0]	[3]	[2]
胆管腫	[2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肝細胞癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
血管肉腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
膵臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺房細胞腺腫	[2]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
膵島細胞腺腫	[7]	[3]	[11]	[4]	[6]	[4]	[13]	[0]	[4]	[2]
腺房膵島細胞腺腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
膵島細胞癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
腎臓｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
血管腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
脂肪腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]	[1]	[0]
尿路上皮乳頭腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[1]	[0]	[0]	[0]
尿路上皮癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]	[0]
膀胱｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}
尿路上皮乳頭腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]
尿路上皮癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]
全部位（腎臓＋膀胱）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
尿路上皮乳頭腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]*‡‡	[0]	[0]	[0]	[1]
尿路上皮癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]*‡‡	[0]	[0]
尿路上皮乳頭腫 + 尿路上皮癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]*‡‡	[0]	[3]*‡‡	[0]	[1]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
下垂体｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
前葉腺腫	[15]	[42]	[12]	[35]	[17]	[42]	[21]	[35]	[20]	[32]
中間葉腺腫	[2]	[0]	[2]	[1]	[1]	[2]	[0]	[1]	[1]	[1]
前葉癌	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[2]	[0]	[1]
甲状腺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
C 細胞腺腫	[11]	[12]	[8]	[5]	[7]	[5]	[7]	[8]	[7]	[5]
濾胞細胞腺腫	[2]	[2]	[2]	[0]	[0]	[4]	[0]	[1]	[2]	[3]
C 細胞癌	[1]	[0]	[1]	[0]	[1]	[1]	[0]	[2]	[2]	[0]
濾胞細胞癌	[0]	[1]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
副甲状腺｛検査数｝	{54}	{54}	{54}	{53}	{53}	{55}	{54}	{51}	{54}	{55}
腺腫	[3]	[1]	[2]	[0]	[0]	[0]	[4]	[0]	[2]	[0]
副腎｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
皮質細胞腺腫	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
良性褐色細胞腫	[3]	[1]	[3]	[0]	[2]	[0]	[1]	[0]	[2]	[1]
悪性褐色細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
良性複合型褐色細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性複合型褐色細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
精巣｛検査数｝	{55}		{55}		{55}		{55}		{55}	
良性ライディッヒ細胞腫	[1]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]	NA
前立腺｛検査数｝	{55}		{55}		{55}		{55}		{55}	
腺腫	[4]	NA	[4]	NA	[2]	NA	[3]	NA	[1]	NA
精嚢｛検査数｝	{55}		{55}		{53}		{55}		{50}	
癌	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
卵巣｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{55}		{55}
卵巣網腺腫	NA	[0]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[2]	NA	[1]
良性混合型性索間質性腫瘍	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[1]
良性顆粒膜細胞腫	NA	[2]	NA	[2]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]
良性莢膜細胞腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[2]
悪性顆粒膜細胞腫	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]
悪性セルトリ細胞腫	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]
子宮｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{55}		{55}
線維腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]
内膜腺腫	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]
良性顆粒細胞腫	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]
血管腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]
腺腫様ポリープ	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]
内膜間質ポリープ	NA	[6]	NA	[7]	NA	[8]	NA	[8]	NA	[9]
平滑筋肉腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
悪性シュワン細胞腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]
内膜腺癌	NA	[1]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[1]
膣｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{55}		{55}
良性顆粒細胞腫	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[1]	NA	[0]
膣間質ポリープ	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
脳（大脳）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性細網症	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
悪性星状膠細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
良性顆粒細胞腫	[0]	[1]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性顆粒細胞腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性希突起膠細胞腫	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
脳（小脳）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
良性顆粒細胞腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[2]	[0]
悪性星状膠細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性顆粒細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
全部位［脳（小脳）＋ 脳（大脳）］										
｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性星状膠細胞腫 ＋ 悪性希突起膠細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]*‡‡	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
視神経｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性星状膠細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
皮膚（皮下組織含む）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
線維腫	[0]	[1]	[0]	[1]	[1]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]
角化棘細胞腫	[1]	[0]	[2]	[0]	[5]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]
脂肪腫	[3]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
扁平上皮乳頭腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
良性毛包腫瘍	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
基底細胞癌	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
皮脂腺癌	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
扁平上皮癌	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
線維肉腫	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
脂肪肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性シュワン細胞腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
扁平上皮乳頭腫 ＋ 角化棘細胞腫	[1]	[0]	[2]	[0]	[5]*‡‡	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]
悪性間葉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
乳腺｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
腺腫	[0]	[2]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]
線維腺腫	[0]	[9]	[0]	[15]	[0]	[15]	[0]	[12]	[0]	[4]
腺癌	[0]	[4]	[0]	[6]	[0]	[5]	[0]	[3]	[0]	[0]
線維腺腫に発生した腺癌	[0]	[3]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
線維肉腫	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]
癌肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]
線維腺腫に発生した肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
包皮腺｛検査数｝	{55}		{54}		{55}		{55}		{55}	
扁平上皮乳頭腫	[0]	NA	[0]	NA	[2]	NA	[0]	NA	[0]	NA
陰核腺｛検査数｝		{55}		{55}		{55}		{54}		{55}
腺腫	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[1]
扁平上皮癌	NA	[0]	NA	[0]	NA	[0]	NA	[1]	NA	[0]
中皮｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}
悪性中皮腫	[1]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
腹腔｛検査数｝	{2}	{2}	{1}	{1}	{1}	{3}	{0}	{0}	{1}	{0}
血管肉腫	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
悪性傍神経節腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
悪性シュワン細胞腫	[1]	[2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
眼窩｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{2}	{0}	{0}	{0}
肉腫 NOS	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
悪性シュワン細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
口腔｛検査数｝	{1}	{0}	{1}	{2}	{0}	{3}	{0}	{2}	{1}	{5}
扁平上皮癌	[1]	[0]	[1]	[2]	[0]	[3]$^{\#}$‡‡	[0]	[2]	[1]	[5]$^{*\#}$‡‡
全部位（皮膚（皮下組織含む）＋ 陰核腺 ＋ 口腔 ＋ 鼻）｛検査数｝	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{55}	{54}	{55}	{55}
扁平上皮癌	[0]	[0]	[0]	[4]	[0]	[3]$^{\#}$‡‡	[0]	[3]$^{\#}$‡‡	[0]	[5]$^{\#}$‡‡

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査										
自然発生の腫瘍性変化										
［腫瘍性変化が認められた動物数］										
頭部／頸部｛検査数｝	{0}	{0}	{2}	{0}	{0}	{0}	{8}	{1}	{27}	{18}
肉腫 NOS	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]
悪性シュワン細胞腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
耳｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{2}	{0}
悪性メラニン欠乏性黒色腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
横紋筋肉腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]
鼻｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}
扁平上皮癌	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
ジンバル腺｛検査数｝	{1}	{0}	{0}	{1}	{1}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}
腺腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]
癌	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
椎骨｛検査数｝	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}
脂肪肉腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
前肢｛検査数｝	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{2}	{0}
横紋筋肉腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
後肢｛検査数｝	{25}	{20}	{22}	{21}	{29}	{11}	{7}	{11}	{6}	{7}
血管腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
線維肉腫	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
肉腫 NOS	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
松果体｛検査数｝	{0}	{0}	{0}	{0}	{0}	{1}	{0}	{0}	{0}	{0}
良性松果体腫	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 非腫瘍性変化 ［非腫瘍性変化が認められた動物数］ （非腫瘍性変化が認められた死亡又は瀕死屠殺動物数）										
心臓｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19) }	{55 (15) }	{55 (17) }	{55 (13) }	{55 (13) }	{55 (24) }	{55 (18) }
化膿性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	+ [2](2)	[0](0)
胸骨の骨髄｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19) }	{55 (15) }	{55 (17) }	{55 (13) }	{55 (13) }	{55 (24) }	{55 (18) }
顆粒球系造血，亢進	± [1](1) + [2](2)	± [3](2) + [2](2)	± [2] (2)	±[2](1) +[3](3)	+ [1](1)	± [3](3) + [2](2)	± [3] +[2](2)	± [1](1) + [2](1)	± [10](4) + [15](9)	± [5](2) + [6](4)
大腿骨の骨髄｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
顆粒球系造血，亢進	+ [1](1) ++ [1](1) +++ [1](1)	+ [2](1) ++ [3](3)	+ [1](1) ++ [1](1)	+ [2](1) ++ [1](1) +++ [2](2)	+++ [1](1)	+ [1](1) ++ [1](1) +++ [2](2)	+ [1] ++ [1] +++ [3](2)	++ [2](1) +++ [1](1)	+ [7](1) ++ [11](7) +++ [8](5)	+ [2](2) ++ [5](1) +++ [4](3)
脾臓｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19) }	{55 (15) }	{55 (17) }	{55 (13) }	{55 (13) }	{55 (24) }	{55 (18) }
髄外造血 （顆粒球系造血）	[0](0)	± [1] + [2](1)	± [1](1) + [1](1)	± [3](2) + [1](1) ++ [1](1)	++ [1](1)	+ [1] (1) ++ [1](1)	++ [2](2)	+ [1](1) ++ [1](1)	± [8](2) + [6](5) ++[2]	± [4](1) + [4](2) ++ [2](1)
形質細胞増加	± [1](1)	± [3](1)	[0](0)	± [1](1)	± [1]	[0](0)	± [1](1)	± [3]	± [14](9) + [2]	± [5](3)
下顎リンパ節｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
形質細胞増加	± [15](2) + [2](1)	± [18](4) + [12](7)	± [11](1) + [8](1)	± [13](6) + [9](4)	± [5](1) + [14](2)	± [7](3) + [10](5)	± [8](3) + [11](1)	± [14](2) + [10](1)	± [6](2) + [24](9) ++ [3](1)	± [19](5) + [14](7)
腸間膜リンパ節｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{54 (18)}	{55 (15)}	{54 (16)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
嚢胞状リンパ洞拡張	[0](0)	± [1]	± [1] + [1]	[0](0)	+ [1]	± [1]	± [2](1) + [2](1) ++ [1]	± [2] + [1](1)	± [6](2) + [5](2) ++ [8](2) +++ [1]	± [3] + [3](2) ++ [3](1)
傍皮質リンパ球過形成	± [2] + [3](2)	± [2] + [1]	± [1]	± [3](1) + [1](1)	± [5](1)	± [4](2)	± [2] + [2](1)	± [1] + [3](1)	± [3](1)	± [2] + [11](5)

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 非腫瘍性変化 ［非腫瘍性変化が認められた動物数］ （非腫瘍性変化が認められた死亡又は瀕死屠殺動物数）										
肺｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	+ [3] ++ [3](1)	[0](0)
顎下腺｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++[1](1)	[0](0)
胃｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
腺胃，びらん／潰瘍	± [1](1) + [3](3)	± [5](3) + [2](2)	± [2](1) + [4](3)	± [4](4) + [2](2)	± [3](2) + [5](3)	± [5](5) + [2](2)	± [3](1) + [3](3) ++ [1](1)	+ [1](1)	± [5](2) + [7](7)	± [3](1) + [1](1)
化膿性炎	++ [1](1)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [1](1)	++ [1](1)	[0](0)	+ [2](2) ++ [3](2) +++ [5](5)	[0](0)
扁平上皮過形成	± [1](1) + [3](2) ++ [1](1)	± [3](3) + [8](8) ++ [2](1)	± [2](2) + [3](3)	+ [7](7)	± [1](1) + [1](1) ++ [2](2)	+ [3](3) ++ [1](1)	+ [2](2)	± [2](2) + [2](1)	± [1](1) + [11](9) ++ [1](1)	+ [6](4) ++ [1](1)
十二指腸｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24) }	{55 (18)}
びらん／潰瘍	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	± [1](1)	[0](0)	± [5](4) + [2](2) ++ [1](1)	± [1](1)
盲腸｛検査数｝	{54 (13)}	{53 (16)}	{54 (11)}	{52 (16)}	{51 (11)}	{52 (14)}	{54 (12)}	{54 (12)}	{49 (18)}	{51 (14)}
化膿性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [1](1) +++ [1](1)	± [1](1)

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 非腫瘍性変化 ［非腫瘍性変化が認められた動物数］ （非腫瘍性変化が認められた死亡又は瀕死屠殺動物数）										
肝臓｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
微小空胞／細胞質封入体を特徴とする肝細胞変性	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [5](4) +++ [2](2)	[0](0)
卵円形細胞過形成	± [1](1)	[0](0)	±[1] +[1](1)	+ [1](1)	[0](0)	± [1](1)	± [1](1)	[0](0)	+ [2](2) ++ [3](3)	[0](0)
好酸性変異細胞巣	± [6](2) + [1] ++ [1]	[0](0)	± [8] + [3]	± [2](1)	± [5](3)	± [2]	± [4](2) + [3]	+ [1](1) ++ [1](1)	± [15](6) + [4](1) ++ [1]	± [4](3) + [3](1)
腎臓｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
腎盂炎	± [9](4) + [1](1) +++ [1](1)	± [8](3) + [4](1)	± [13](4) + [1]	± [8](3) + [5](1)	± [14](4) + [2](2) ++ [1](1)	± [11](7) + [3](1)	± [10](3) + [10](3)	± [12](4) + [7](3)	± [15](2) + [11](7) ++ [2]	± [7](1) + [9](2)
尿路上皮過形成	± [15](5) ++ [1](1)	± [30](12) + [11](3) ++ [3](1)	± [23](4) + [1](1)	± [28](10) + [14](3)	± [22](3) + [2](2) ++ [3](3)	± [24](6) + [11](4) ++ [3] +++ [1]	± [19](2) + [5](3) ++ [2](1) +++ [1]	± [19](6) + [14](3) ++ [3] +++ [1]	± [21](10) + [12](5) ++ [8](2) +++ [1](1)	± [22](6) + [13](3) ++ [1](1) +++ [1]
眼｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{54 (18)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
角膜炎	± [2] +++ [1]	+ [1](1)	± [2](1) + [1](1)	± [1]	± [4] + [1](1)	± [1](1)	± [7](1) + [2] ++ [1](1)	± [1]	± [9](3) + [2](1) ++ [1](1) +++ [1](1)	± [3](1) + [3](1) ++ [1](1)
ハーダー腺｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	± [1] + [1]	[0](0)	± [1] ++ [1]	+ [1]
多核腺房細胞	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	± [1]	[0](0)	± [2]	[0](0)	± [2](1) + [2](1)	± [2]

次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

1 日投与量（mg/kg）	0（対照-I）		0（対照-II）		5		20		50	
動物数	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌	55／雄	55／雌
病理組織学的検査 非腫瘍性変化 ［非腫瘍性変化が認められた動物数］ （非腫瘍性変化が認められた死亡又は瀕死屠殺動物数）										
皮膚（皮下組織含む）｛検査数｝	{55 (14)}	{55 (18)}	{55 (12)}	{55 (19)}	{55 (15)}	{55 (17)}	{55 (13)}	{55 (13)}	{55 (24)}	{55 (18)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [1]	[0](0)	+ [1] ++ [5](2) +++ [1](1)	+ [1] ++ [3](3)
頭部／頸部｛検査数｝	{0 (0)}	{0 (0)}	{2 (2)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{8 (3)}	{1 (0)}	{27 (9)}	{18 (7)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	+ [1] ++ [6](2)	++ [1]	+ [1](1) ++ [20](3) +++ [6](5)	+ [4](1) ++ [12](5) +++ [2](1)
耳｛検査数｝	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{1 (0)}	{0 (0)}	{2 (2)}	{0 (0)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [1](1)	[0](0)
眼窩外涙腺 ｛検査数｝	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{1 (1)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [1](1)
前肢｛検査数｝	{0 (0)}	{0 (0)}	{1 (1)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{2 (1)}	{1 (1)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [2](1)	[0](0)
後肢｛検査数｝	{25 (5)}	{20 (5)}	{22 (7)}	{21 (2)}	{29 (3)}	{11 (4)}	{7 (1)}	{11 (1)}	{6 (2)}	{7 (2)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	± [1] + [1]	± [1](1)	± [1] + [1] ++ [1](1)	+ [2] ++ [1]
尾｛検査数｝	{0 (0)}	{0 (0)}	{1 (0)}	{0 (0)}	{1 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{0 (0)}	{1 (0)}	{0 (0)}
化膿性肉芽腫性炎	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	[0](0)	++ [1]	[0](0)

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず

<*>：P≤0.05（対照群-I 及び対照群-II の併合群との傾向に対する統計学的有意水準）

<#>：P≤0.05（対照群-I との傾向に対する統計学的有意水準）

<¥>：P≤0.05（対照群-II との傾向に対する統計学的有意水準）

脚注は次ページに続く

2.6.7.10 F がん原性試験：ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-6

*, **：P≤(<)0.05，P≤(<)0.01（対照群-I 及び対照群-II の併合群との統計学的有意差水準）
#, ##：P≤(<)0.05，P≤(<)0.01（対照群-I との統計学的有意差水準）
¥, ¥¥：P≤(<)0.05，P≤(<)0.01（対照群-II との統計学的有意差水準）
(**)：P<0.005（対照群-I 及び対照群-II の併合群との傾向に対する統計学的有意差水準）
(##)：P<0.005（対照群-I との傾向に対する統計学的有意差水準）
(¥¥)：P<0.005（対照群-II との傾向に対する統計学的有意差水準）
†：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。
‡：Tarone 検定
§：log-rank 検定
¶：Dunnett 検定
††：ノンパラメトリック Dunnett 検定
‡‡：Peto 検定

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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 報告書番号
ラット/ Crl:CD（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, 100, 300, 1000	5～6 例	母体：1000 mg/kg/日では妊娠 19 日に 5 例中 1 例が死亡し，死亡例では，膣出血，自発運動の減少，眼周囲赤色物付着及び耳介蒼白，脾臓の小型化，胸腺不明瞭及び腺胃の暗赤色巣が認められた。 1000 mg/kg/日の群の生存 4 例中 2 例では膣出血を除いて同様の一般状態の変化が認められ，体重，体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。 300 mg/kg/日の 1 例で胸腺の小型化が認められた。1000 mg/kg/日の生存例で胸腺小型化及び不明瞭が認められた。これらの変化は薬理作用によるものと考えられた。そのうち 2 例で胃境界縁に多数の黒色斑が認められ，1 例では前胃のクレーター状隆起巣も認められた。 胚・胎児：300 mg/kg/日以上で，着床後死亡率の増加及び胎児体重の減少が認められた。1000 mg/kg/日では，生存 4 例中 3 例で全胚・胎児死亡がみられ，着床後死亡率は 80.8%であった。0，100，300 及び 1000 mg/kg/日の群で外表異常を有する胎児数は，各々で 0（0.0%），1（1.4%），8（12.5%）及び 2（20.0%）であった。300 mg/kg/日では，四肢外表異常（無指，短指，欠指，合指，爪欠損又は内反足）の発現率増加が認められた。	4.2.3.5.2-1(参) 015K-TX-0001

次ページに続く

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>妊娠動物数/群</th><th>特記すべき所見</th><th>添付資料番号
報告書番号</th></tr>
<tr><td>ウサギ
/Kbl:NZW</td><td>経口投与
（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁）</td><td>13 日（妊娠 6-18 日）</td><td>0，3，10，30</td><td>5～6 例</td><td>母体：30 mg/kg/日では，妊娠 15～20 日の間に 5 例が死亡した。これらの母動物では，自発運動の減少，頻呼吸及び外陰部出血が認められ，投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。10 mg/kg/日では，摂餌量の減少傾向があった。3 mg/kg/日では，影響は認められなかった。

胚・胎児：30 mg/kg/日では，母動物 6 例中 5 例が死亡したため，胚・胎児に対する影響は評価されなかった。10 mg/kg/日では，着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少傾向が認められた。3 mg/kg/日では，影響は認められなかった。

妊娠 6 日及び 18 日のペフィシチニブのトキシコキネティクス
<table>
<tr><th rowspan="2">投与量
(mg/kg/日)</th><th colspan="2">C_{max} (ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{24} (ng·h/mL)</th></tr>
<tr><th>妊娠 6 日</th><th>妊娠 18 日</th><th>妊娠 6 日</th><th>妊娠 18 日</th></tr>
<tr><td>3</td><td>1350</td><td>1420</td><td>2172.3</td><td>2937.1</td></tr>
<tr><td>10</td><td>5910</td><td>8990</td><td>13037.4</td><td>22808.2</td></tr>
<tr><td>30</td><td>25500</td><td>39700</td><td>56772.1</td><td>220887.2</td></tr>
</table>
</td><td>4.2.3.5.2-4(参)
015K-TX-0004</td></tr>
</table>

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12 A　　生殖発生毒性試験：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats Treated Orally with ASP015K Hydrobromide

試験計画：ICH 4.1.1 準拠
動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
試験開始時週齢：雄：11 週齢，雌：10 週齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：雄：交配前 2 週から交配期間を含めて剖検の前日まで
雌：交配前 2 週から交配期間を含めて妊娠 7 日まで
交配日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 14 日
投与方法：経口投与

添付資料番号：4.2.3.5.1-1
報告書番号：015K-TX-0026
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：一般毒性及び生殖機能：100 mg/kg/日，初期胚発生：30 mg/kg/日

F_0 動物の特記すべき所見								
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	20／雄	20／雌	20／雄	20／雌	20／雄	20／雌	20／雄	20／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---
体重	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
次ページに続く								

2.6.7.12 A　　生殖発生毒性試験：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生

添付資料番号：4.2.3.5.1-1

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	10	30	100
雌動物数	20	20	20	20
性周期				
発情回数	3.7	3.6	3.8	3.8
性周期の期間（14 日）	4.1	4.1	4.1	4.1
受胎能				
交尾所要日数	2.7	2.3	2.9	2.7
交尾率（%）†	100.0 (20/20)	100.0 (20/20)	95.0 (19/20)	100.0 (20/20)
受胎率（%）‡	100.0 (20/20)	100.0 (20/20)	100.0 (19/19)	100.0 (20/20)
F_1 胚の特記すべき所見				
母体数	20	20	19	20
初期胚発生				
平均黄体数	16.1	16.0	16.1	15.8
平均着床数	15.6	15.1	15.7	14.7
着床前死亡率（%）§	3.2	5.4	2.4	7.6
着床後死亡率（%）¶	6.4	6.7	7.2	24.5**††
総死亡胚数	20	20	22	64
着床痕跡	0	0	0	0
吸収胚	1	1	2	3
胎盤遺残	17	16	18	49
早期浸軟胎児	2	3	2	12
生存胚数	14.6	14.1	14.5	11.5**‡‡

---：特記すべき所見なし，SD：Sprague Dawley

**：P<0.01（統計学的有意水準）

†：（交尾が確認された雌の数／交配した雌の数）× 100

‡：（妊娠動物数／交尾が確認された雌の数）× 100

§：（黄体数－着床数）／黄体数× 100

¶：（死亡胚数／着床数）× 100

††：Wilcoxon の順位和検定

‡‡：Dunnett 順位検定

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Study for Effects of the Oral Administration of ASP015K Hydrobromide on Embryo-fetal Development 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／Crl:CD（SD）　　交配日：妊娠 0 日　　報告書番号：015K-TX-0002

試験開始時週齢：11 週齢（雌，交配開始時）　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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：300 mg/kg/日，胚・胎児：30 mg/kg/日未満

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	30	100	300
雌動物数†		4	8	8	8
t_{max} (h)	妊娠 7 日	NC	0.50	0.50	0.50
	妊娠 17 日	NC	0.50	0.50	8.00
C_{max} (ng/mL)	妊娠 7 日	NC‡	4270	11000	14800
	妊娠 17 日	NC	2440	5360	8020
AUC_{24} (ng·h/mL)	妊娠 7 日	NC	11029.0	26482.1	70807.3
	妊娠 17 日	NC	10709.5	26086.8	100127.5

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

母体の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	30	100	300
母体数	20	20	20	20
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
体重	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---
剖検 ［動物数］ 胸腺 小型化	 [0]	 [0]	 [0]	 [4]
平均黄体数	15.5	15.4	15.0	15.7
平均着床数	13.7	14.4	14.5	15.0
胚・胎児の特記すべき所見				
評価母体数	20	20	20	20
平均生存胎児数	12.8	13.4	13.5	13.2
着床後死亡数（%）	1.0 (6.8)	1.0 (8.1)	1.0 (7.5)	1.8 (11.2)
着床痕跡数（%）	0.9 (6.5)	0.7 (5.4)	0.7 (4.9)	0.7 (4.3)
吸収胚数（%）	0.1 (0.4)	0.2 (2.1)	0.3 (2.4)	1.0* (6.0) ##
死亡胎児数（%）	0.0 (0.0)	0.1 (0.6)	0.1 (0.3)	0.2 (1.0)
平均胎児体重（g）：雄	3.90	3.71	3.62**	3.15**
雌	3.64	3.42	3.46	3.00**
平均胎盤体重（g）：雄	0.48	0.47	0.48	0.40*
雌	0.46	0.43	0.46	0.39*
性比［雄生存胎児／雌雄生存胎児（%）］	49.8	54.2	51.2	51.8
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）	30	100	300
評価母体数	20	20	20	20
外表検査				
検査胎児数	255	268	269	264
外表異常胎児数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (13.0)[#]
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.4)
口蓋裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
小肢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
爪欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.4)
小爪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (8.3)
無指	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
短指	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (11.3)
欠指	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
臍帯ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
評価母体数	19	20	20	18
内臓検査				
検査胎児数	122	129	128	115
内臓異常胎児数（%）	5 (3.9)	- §	- §	24 (20.4)[##]
内臓逆位	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.8)
小眼球	1 (0.9)	NE	NE	0 (0.0)
心室中隔膜性部欠損	4 (3.1)	1 (0.7)	2 (3.2)	9 (7.7)
食道背方大動脈弓	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.9)
鎖骨下動脈起始異常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (9.0)[##]
食道背方鎖骨下動脈	1 (0.9)	NE	NE	3 (2.8)
内臓変異胎児数（%）	26 (19.5)	- ¶	- ¶	32 (25.7)
胸腺頸部残留	4 (3.1)	12 (9.1)	18 (15.2)	17 (13.5)[#]
冠状動脈口過剰	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.8)
左臍動脈	0 (0.0)	3 (2.2)	6 (4.3)	5 (4.3)[#]
腎盂拡張	25 (18.6)	NE	NE	11 (8.6)
尿管拡張	4 (2.9)	NE	NE	1 (0.7)

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）	30	100	300
評価母体数	20	20	20	19
骨格検査				
検査胎児数	133	139	141	123
骨格異常胎児数（%）	0 (0.0)	5 (7.5) [#]	25 (17.8) [##]	26 (18.9) [##]
頸椎弓癒合	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸椎弓欠損	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (4.7) [##]	2 (1.4)
頸椎欠損	0 (0.0)	1 (0.6)	11 (7.4) [##]	18 (13.1) [##]
胸椎弓癒合	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.3)
胸椎弓形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸椎弓欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸椎体癒合	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
胸椎体欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸椎欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
肋骨癒合	0 (0.0)	2 (5.7)	5 (3.5) [#]	2 (1.5)
肋骨欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	5 (3.7) [#]
肋骨分岐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
不連続肋骨	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
過剰肋骨	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩甲骨弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
橈骨弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
腓骨弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

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）	30	100	300
評価母体数	20	20	20	19
骨格変異胎児数（%）	28 (19.5)	36 (29.8)	45 (32.3)	74 (62.6) ##
鼻骨不完全骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (5.3)
前頭骨不完全骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (6.1)
頭頂骨不完全骨化	6 (4.0)	7 (9.1)	9 (6.1)	26 (27.0) #
頭頂間骨不完全骨化	10 (7.6)	6 (4.1)	13 (8.7)	41 (33.3) #
上後頭骨不完全骨化	0 (0.0)	3 (2.1)	5 (3.3) #	21 (24.1) ##
仙椎前椎骨数変異	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸椎弓不完全骨化	2 (1.3)	6 (8.6)	5 (3.2)	8 (5.7)
胸椎弓不完全骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
胸椎体二分骨化	3 (2.0)	6 (8.8)	2 (2.5)	4 (2.9)
胸椎体未骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
胸椎半椎体	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (1.4)	4 (2.9) #
胸椎体ダンベル状骨化	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.5)
腰椎体ダンベル状骨化	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎数変異	0 (0.0)	1 (0.7)	7 (4.6) #	3 (2.2)
仙椎弓未骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙椎体未骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸肋	0 (0.0)	5 (3.7) #	5 (3.2) #	4 (2.8) #
短小過剰肋骨	10 (6.5)	10 (7.5)	11 (7.6)	9 (7.1)
完全過剰肋骨	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
波状肋骨	0 (0.0)	3 (2.7)	15 (10.8) ##	22 (22.5) ##
第 13 肋骨短小	1 (0.6)	5 (3.1)	7 (4.6) #	7 (4.8)
胸骨分節二分骨化	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (2.4)	1 (0.8)
過剰胸骨分節骨化部位	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胸骨分節糸状癒合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸骨分節非対称	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (2.9)	0 (0.0)
恥骨不完全骨化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.3)
恥骨未骨化	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）	30	100	300
評価母体数	20	20	20	19
検査胎児数	133	139	140	123
骨化進行度				
胸骨分節骨化数	5.7	5.1**	5.0**	4.5**
尾椎骨化数	4.0	3.7	4.1	3.8

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

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 多重比較（順位変換あり又はなし）

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Wilcoxon の順位和検定

†：トキシコキネティクスパラメータは，4 例／群／時点のデータを用いて算出した。

‡：対照群の 3 例でペフィシチニブが 0.310 から 0.356 ng/mL 検出された。

§：心室中隔膜性部欠損及び鎖骨下動脈起始異常のみを検査したため未掲載。

¶：胸腺頸部残留及び左臍動脈のみを検査したため未掲載。

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 B　　生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（低用量追加試験）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Study for Effects of the Oral Administration of ASP015K Hydrobromide on Embryo-fetal Development in Rats (Additional Low Dose Study)

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：4.2.3.5.2-3

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
交配日：妊娠 0 日
報告書番号：015K-TX-0025

試験開始時週齢：11 週齢（雌，交配開始時）
帝王切開日：妊娠 20 日
GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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					
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	1	3	10
雌動物数†		3	6	6	6
t_{max} (h)	妊娠 7 日	NC	0.25	0.25	0.25
	妊娠 17 日	NC	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	妊娠 7 日	NC	86.5	243	898
	妊娠 17 日	NC	125	389	1610
AUC_{24} (ng·h/mL)	妊娠 7 日	NC	267.7	753.0	2484.1
	妊娠 17 日	NC	261.2	809.2	3236.6

次ページに続く

2.6.7.13 B　　生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（低用量追加試験）

添付資料番号：4.2.3.5.2-3

母体の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
母体数	19	20	20	20
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
体重	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]
平均黄体数	15.4	16.1	15.4	15.2
平均着床数	14.4	15.1	14.2	14.4
胚・胎児の特記すべき所見				
評価母体数	19	20	20	20
平均生存胎児数	13.4	14.3	13.4	13.5
着床後死亡数（%）	1.0 (7.6)	0.8 (5.6)	0.9 (6.0)	0.9 (6.3)
着床痕跡数（%）	0.9 (6.7)	0.7 (5.0)	0.8 (5.4)	0.8 (5.3)
吸収胚数（%）	0.1 (0.5)	0.1 (0.6)	0.1 (0.7)	0.1 (0.6)
死亡胎児数（%）	0.1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.1 (0.3)
平均胎児体重（g）：雄	3.85	3.86	3.99	3.83
雌	3.63	3.67	3.79	3.62
平均胎盤重量（g）：雄	0.48	0.47	0.49	0.46
雌	0.46	0.44	0.46	0.44
性比［雄生存胎児／雌雄生存胎児（%）］	50.9	46.9	56.2	46.6
外表検査				
検査胎児数	254	286	267	269
外表異常胎児数（%）	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)
眼部隆起欠損	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
口蓋裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
曲尾	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
内臓検査	NE	NE	NE	NE
骨格検査				
検査胎児数	133	148	138	139
骨格異常胎児数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
胸椎弓欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
肋骨欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
肋骨癒合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胸骨分節配列異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

次ページに続く

2.6.7.13 B　　生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（低用量追加試験）

添付資料番号：4.2.3.5.2-3

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
評価母体数	19	20	20	20
骨格変異胎児数（%）	19 (16.2)	8 (6.3)	15 (11.3)	23 (17.8)
前頭骨不完全骨化	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
頭頂骨不完全骨化	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
頭頂間骨不完全骨化	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
頸椎弓不完全骨化	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
胸椎体二分骨化	5 (3.9)	3 (1.9)	0 (0.0)*	2 (1.7)
胸椎半椎体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胸椎体ダンベル状骨化	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
仙椎弓未骨化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
頸肋	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
短小過剰肋骨	11 (8.4)	4 (2.8)	13 (9.6)	13 (9.7)
完全過剰肋骨	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
第 13 肋骨短小	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胸骨分節二分骨化	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.4)
胸骨分節非対称	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
骨化進行度				
胸骨分節骨化数	5.5	5.7	5.7	5.7
尾椎骨化数	3.8	3.7	4.0	4.0

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

*：P<0.05（統計学的有意水準），Wilcoxon の順位和検定

†：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。

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 C　　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Study for the Effects of ASP015K Hydrobromide on Embryo-fetal Development by Oral Administration in Rabbits

試験計画：ICH 4.1.3 準拠
投与期間：13 日間（妊娠 6～18 日）
添付資料番号：4.2.3.5.2-5
動物種／系統：ウサギ／Kbl:NZW
交配日：妊娠 0 日
報告書番号：015K-TX-0005
試験開始時週齢：19～20 週齢（雌，投与開始時）
帝王切開日：妊娠 28 日
GLP 適用：適
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：3 mg/kg/日，胚・胎児：3 mg/kg/日

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	1	3	10
雌動物数		5	4	5	5
t_{max} (h)	妊娠 6 日	NC	0.88	0.70	0.85
	妊娠 18 日	NC	0.69	0.40	1.30
C_{max} (ng/mL)	妊娠 6 日	NC	139	474	2660
	妊娠 18 日	NC	218	1150	4820
AUC_{24} (ng·h/mL)	妊娠 6 日	NC	519.7	1439.1	6943.6
	妊娠 18 日	NC	568.4	2478.7	14318.6

次ページに続く

2.6.7.13 C　　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-5

母動物の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
母動物数	18	17	20	19
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	1
流産動物数	1	1	0	2
体重	---	---	---	---
摂餌量（g）				
妊娠 6-7 日	158.9	158.9	170.4	164.0
妊娠 7-8 日	170.2	161.9	171.8	164.1
妊娠 8-9 日	166.6	165.3	174.2	156.2
妊娠 9-10 日	165.9	163.8	178.5	149.4
妊娠 10-11 日	163.7	162.5	173.6	144.7
妊娠 11-12 日	160.0	158.4	168.4	136.9
妊娠 12-13 日	156.5	149.9	161.0	113.2**
妊娠 13-14 日	148.0	141.7	148.5	94.8**
妊娠 14-15 日	142.1	144.6	145.2	81.5*
妊娠 15-16 日	140.1	156.6	153.5	91.4
妊娠 16-17 日	144.0	162.4	158.1	111.9
妊娠 17-18 日	155.3	158.4	159.3	118.6
妊娠 18-19 日	154.2	155.6	157.2	118.0

次ページに続く

2.6.7.13 C　　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-5

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
母動物数	18	17	20	19
一般状態				
外陰部出血	1	0	0	3
剖検				
［動物数］				
胃				
粘膜，赤色巣	[0]	[0]	[0]	[1]
平均黄体数	9.6	8.4	9.7	9.1
平均着床数	9.2	7.4	9.1	7.9
胚・胎児の特記すべき所見				
評価母体数	17	16	20	16
生存胎児数	152	112	174	105
平均生存胎児数	8.9	7.0	8.7	6.6*
平均胚・胎児死亡数	0.2	0.4	0.4	1.4*
着床後死亡率（%）	2.9	5.6	4.2	21.8#
平均胎児体重（g）：雄	33.37	36.62	34.69	34.41
雌	32.83	35.00	34.90	33.20
胎盤検査				
胎盤異常（%）	0.00	0.00	0.00	0.00
平均胎盤重量（g）：雄	5.03	5.62	5.59	5.81
雌	4.87	5.23	5.49	5.50
性比（雄／合計）	0.491	0.505	0.532	0.473
検査胎児数	152	112	174	105
外表検査				
外表異常（%）	1.19	0.69	1.00	0.00
内臓検査				
内臓異常（%）	0.65	0.00	0.36	2.21
内臓変異（%）	0.00	0.69	0.00	2.93
骨格検査				
骨格異常（%）	0.59	NE	5.11	5.93
胸骨分節癒合	0.00	NE	1.25	5.14#
骨格変異（%）	64.69	NE	63.34	69.71
胸骨分節糸状癒合	0.00	NE	1.56	12.37##

次ページに続く

2.6.7.13 C　　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生

添付資料番号：4.2.3.5.2-5

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
評価母体数	17	16	20	16
骨化進行度				
胸骨分節骨化数	5.66	NE	5.58	5.72
仙尾椎骨化数	19.18	NE	19.34	19.04

---：特記すべき所見なし，NC：算出せず，NE：検査せず，NZW：New Zealand White

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），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

2.6.7.14 A　　生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Study for the Effects of ASP015K Hydrobromide on Pre- and Post-natal Development by Oral Administration in Rats

試験計画：ICH 4.1.2 準拠　　投与期間：妊娠 7 日～授乳 20 日　　添付資料番号：4.2.3.5.3-1

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　交配日：妊娠 0 日　　報告書番号：015K-TX-0042

試験開始時週齢：12～13 週齢（雌，投与開始時）　　同腹児の調整：4 匹/性/腹（生後 4 日）　　GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：母動物の一般毒性及び生殖機能並びに F_1 動物の生存性及び発育：10 mg/kg/日，F_1 動物の身体発達，行動及び生殖機能：100 mg/kg/日

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	100
雌動物数†		3‡	6	6	6
ペフィシチニブ					
t_{max} (h)	妊娠 7 日	NC	0.25	0.25	0.25
	授乳 20 日	NC	0.25	0.25	1.00
C_{max} (ng/mL)	妊娠 7 日	NC	170.8	848.1	24630
	授乳 20 日	NC	290.7	516.3	7448
AUC_{24} (ng·h/mL)	妊娠 7 日	NC	552.8	2331	42010
	授乳 20 日	NC	494.9	1785	37090
M2（AS2628528）					
t_{max} (h)	妊娠 7 日	NC	0.25	0.25	1.00
	授乳 20 日	NC	0.25	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	妊娠 7 日	NC	71.46	415.1	12730
	授乳 20 日	NC	76.43	245.1	6928
AUC_{24} (ng·h/mL)	妊娠 7 日	NC	312.5	1400	29470
	授乳 20 日	NC	147.7	702.3	18150

次ページに続く

2.6.7.14 A　　生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

添付資料番号：4.2.3.5.3-1

母動物の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	3	10	100
母動物数（妊娠期間/授乳期間）	20/20	20/20	18/18	20/19
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	1§
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
体重	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]
出産率（%）¶	100.0	100.0	100.0	95.0
妊娠期間（日数）	22.1	22.0	22.0	22.0
平均着床数	16.2	15.6	14.4*††	14.7
死産児数	2	2	1	1
死産児率（%）‡‡	0.6	0.6	0.4	0.3
死亡児数	0	0	0	2
平均出生児数	14.7	14.7	13.2	13.8
出生率（%）§§	90.4	94.1	91.2	93.7
出生児の特記すべき所見				
母体数（出生児数）	20 (293)	20 (293)	18 (237)	19 (262)
性比（雄／合計）	0.46	0.49	0.51	0.54
外表異常児数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生存率（%） 生後 4 日¶¶ 生後 21 日‡‡‡	 99.0 100.0	 99.3 100.0	 99.2 100.0	 90.9*††† 99.3

次ページに続く

2.6.7.14 A　　生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

添付資料番号：4.2.3.5.3-1

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	3	10	100
母体数（出生児）	20 (293)	20 (293)	18 (237)	19 (262)
体重　雄／雌（g）				
生後 0 日	6.8/6.4	6.5/6.1	6.8/6.5	6.1**††/5.8**††
生後 4 日	10.4/9.7	10.0/9.4	10.4/9.9	9.6/9.3
生後 7 日	17.0/16.2	16.7/15.8	16.7/15.9	15.6*††/14.9*††
生後 11 日	26.7/25.7	26.6/25.3	25.7/24.8	24.2**††/23.3**††
生後 14 日	33.9/32.8	33.9/32.5	32.9/31.7	30.9**††/29.6**††
生後 17 日	41.1/39.8	41.1/39.5	39.7/38.3	37.3**††/35.8**††
生後 21 日	56.0/54.5	55.7/53.5	54.6/52.8	51.3**††/49.1**††
生後 28 日	98/88	98/87	97/87	88**††/83*††
生後 35 日	160/133	160/133	157/130	145**††/128
生後 42 日	228/172	227/169	225/167	208**††/165
生後 49 日	291/197	291/197	288/195	265**††/190
生後 56 日	347/223	348/223	347/219	315**††/214
生後 63 日	390/243	393/243	390/240	355**††/232
生後 70 日	429/260	433/259	429/260	389**††/250
身体発達	---	---	---	---
感覚機能／反射反応	---	---	---	---

次ページに続く

2.6.7.14 A　生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

添付資料番号：4.2.3.5.3-1

1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	100
検査した出生児数（母体数）		40 (20)	40 (20)	36 (18)	34 (19)
離乳時の骨格所見					
骨格異常	母体数（%）§§§	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (15.8)
	出生児数（%）¶¶¶	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (10.5)
頸椎欠損	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
頸椎弓欠損	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肋骨癒合	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胸椎弓癒合	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胸椎体分離	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
胸椎半椎体	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
中手骨及び手根骨（小菱形骨）の癒合	母体数（%）§§§	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨格変異	母体数（%）§§§	10 (50.0)	10 (50.0)	7 (38.9)	13 (68.4)
	出生児数（%）¶¶¶	13 (32.5)	14 (35.0)	9 (25.0)	16 (47.4)
短小過剰頸肋骨	母体数（%）§§§	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	4 (21.1)
	出生児数（%）¶¶¶	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.8)	4 (13.2)
第 13 肋骨短小	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
短小過剰胸腰部肋骨	母体数（%）§§§	6 (30.0)	7 (35.0)	6 (33.3)	7 (36.8)
	出生児数（%）¶¶¶	8 (20.0)	9 (22.5)	8 (22.2)	7 (21.1)
ノブ状肋骨	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ダンベル状胸椎体	母体数（%）§§§	3 (15.0)	5 (25.0)	3 (16.7)	3 (15.8)
	出生児数（%）¶¶¶	4 (10.0)	5 (12.5)	3 (8.3)	5 (13.2)
腰椎欠損（仙椎前椎骨数 25）	母体数（%）§§§	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
	出生児数（%）¶¶¶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.3)
骨化進行度					
胸骨分節骨化数		6.00	6.00	6.00	6.00

次ページに続く

2.6.7.14 A　生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

添付資料番号：4.2.3.5.3-1

1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	3	10	100
F_0 母体数（F_1 雄出生児数/F_1 雌出生児数）	20 (20/20)	20 (20/20)	18 (18/18)	19 (19/18)
オープンフィールド検査	---	---	---	---
複合 T 字型水迷路の学習能検査	---	---	---	---
F_0 母体数（F_1 雄出生児数/F_1 雌出生児数）	20 (18/20)	20 (19/20)	18 (17/18)	19 (19/18)
ロータロッド検査	---	---	---	---
F_1 生殖能の特記すべき所見				
F_1 動物数（雄/雌）	20/20	20/20	18/18	19/19
受胎能				
交尾所要日数	3.3	4.6	5.5	4.3
交尾率（%）††††	80.0 (16/20)	90.0 (18/20)	61.1 (11/18)	78.9 (15/19)
受胎率（%）‡‡‡‡	93.8 (15/16)	88.9 (16/18)	100.0 (11/11)	100.0 (15/15)
F_1 母動物の特記すべき所見				
F_1 母動物数	15	16	11	15
体重	---	---	---	---
初期胚発生				
平均黄体数	15.4	15.9	15.8	15.4
着床前死亡率§§§§	4.7	4.0	8.3	4.7
着床後死亡率¶¶¶¶	7.0	4.3	3.5	5.0
平均生存胚数	13.8	14.6	14.1	13.9
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]

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

*，**：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。

‡：初回投与時の対照群の血漿検体が得られた妊娠動物は 2 匹のみであった。

§：妊娠 22 日の午前の投与前に分娩開始が確認されたが妊娠 22 日の分娩中（17:10）に死亡した。妊娠 21 日まで体重増加及び摂餌量に異常はなく，妊娠 22 日の分娩中の一般状態に異常はなかった。出生児 8 例が娩出され，これらの出生児に異常はなかった。剖検時，子宮内には 5 胎児が残存しており，1 例の頭部が子宮頸部から膣に出ている状態であった。死因は分娩遷延を伴う難産と考えられた。

¶：（出生児を出産した妊娠動物数／妊娠動物数）× 100

††：Dunnett 検定

‡‡：（死産児数／出産児数）× 100

脚注は次ページに続く

2.6.7.14 A　　生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

添付資料番号：4.2.3.5.3-1

§§：（生後 0 日の出生児及び死亡児数／着床痕数）× 100
¶¶：（生後 4 日の生存児数／生後 0 日の出生児及び死亡児数）× 100
†††：Wilcoxon の順位和検定
‡‡‡：（生後 21 日の生存児数／生後 4 日の淘汰後の児数）× 100
§§§：出生児に所見が認められた母体の合計数，%：所見が認められた出生児を有する母体の割合 =（所見が認められた出生児を有する母体数／検査した出生児を有する母体数）× 100
¶¶¶：所見が認められた出生児の合計数，%：所見が認められた児の割合 =（所見が認められた出生児数／検査した出生児数）× 100
††††：（交尾動物数／交配動物数）× 100
‡‡‡‡：妊娠させた雄動物数（妊娠雌動物数）／交尾雄動物（交尾雌動物数）×100
§§§§：（黄体数－着床数）／黄体数× 100
¶¶¶¶：（死亡胚数／着床数）× 100

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：ペフィシチニブ及び代謝物の B6C3F1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Determination of Plasma Concentration of ASP015K and its Metabolites by 4-Week Oral Administration of ASP015K Hydrobromide to B6C3F1 Mice

動物種／系統：マウス／B6C3F1／Crlj
投与期間：4 週間
添付資料番号：4.2.3.7.5-1

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
報告書番号：015K-TX-0048

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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

次ページに続く

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の B6C3F1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-1

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数†		11／雄	11／雌	64／雄	64／雌	64／雄	64／雌	64／雄	64／雌
ペフィシチニブ									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	1.0	0.25
	投与 2 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 4 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	578.6	1098	2687	3808	10640	7955
	投与 2 週	NC	NC	697.3	739.4	3766	3084	7896	12150
	投与 4 週	NC	NC	1091	743.4	3176	4210	8513	15520
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	1964	2069	5526	5706	23850	20830
	投与 2 週	NC	NC	1213	1123	6017	4412	17750	18820
	投与 4 週	NC	NC	1745	1379	5122	5492	17910	18100
M1（AS2645866）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 2 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 4 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 2 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 4 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 2 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 4 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
M2（AS2628528）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	1.0	0.25
	投与 2 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 4 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	1.245	10.97	7.352	48.63	19.82	94.58
	投与 2 週	NC	NC	1.336	7.718	10.96	14.57	14.33	110.6
	投与 4 週	NC	NC	3.062	8.737	8.293	58.18	20.28	171.8
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	2.867	17.93	9.451	52.27	45.04	242.2
	投与 2 週	NC	NC	1.621	7.347	11.22	25.64	28.65	120.7
	投与 4 週	NC	NC	2.879	15.06	8.389	59.74	27.18	135.9

次ページに続く

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の B6C3F1 マウスを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-1

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数†		11／雄	11／雌	64／雄	64／雌	64／雄	64／雌	64／雄	64／雌
M4（AS2604202）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	0.25	1.0	1.0	1.0	4.0
	投与 2 週	NC	NC	1.0	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 4 週	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	1.474	1.384	4.912	6.352	19.66	10.10
	投与 2 週	NC	NC	1.268	1.237	5.320	5.676	11.73	14.27
	投与 4 週	NC	NC	1.127	1.344	4.027	5.744	9.914	13.24
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	6.227	5.336	19.71	21.20	56.46	72.97
	投与 2 週	NC	NC	3.232	2.946	13.27	17.58	31.13	42.85
	投与 4 週	NC	NC	2.388	2.712	9.340	16.70	33.97	37.70
投与期間中の特記すべき所見									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数		11／雄	11／雌	64／雄	64／雌	64／雄	64／雌	64／雄	64／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重		---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態		---	---	---	---	---	---	---	---

---：特記すべき所見なし，NC：算出せず

†：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。

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：ペフィシチニブ及び代謝物の SD ラットを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Toxicokinetics Study of ASP015K Hydrobromide in Rats -Metabolites of ASP015K-

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
投与期間：4 週間
添付資料番号：4.2.3.7.5-2

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
報告書番号：015K-TX-0040

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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

次ページに続く

2.6.7.17 B　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の SD ラットを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-2

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		30		100	
動物数†		12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ					
t_{max} (h)	投与 1 日	0.25	0.25	1.0	1.0
	投与 14 日	0.25	0.25	1.0	0.25
	投与 28 日	0.25	0.25	1.0	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	1390	2584	7111	6648
	投与 14 日	1044	3711	4969	8597
	投与 28 日	1516	3006	5309	6068
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	4768	7942	21090	23750
	投与 14 日	5905	7463	21070	18770
	投与 28 日	6500	8443	19940	17160
M1（AS2645866）					
t_{max} (h)	投与 1 日	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 14 日	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 28 日	4.0	1.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	4.557	30.26	11.47	49.16
	投与 14 日	0.6655	44.10	2.349	50.69
	投与 28 日	0.2928	39.23	2.982	88.72
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	20.27	161.9	89.59	317.6
	投与 14 日	2.818	148.5	22.10	279.6
	投与 28 日	2.201	246.4	13.92	357.4
M2（AS2628528）					
t_{max} (h)	投与 1 日	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 14 日	1.0	0.25	1.0	1.0
	投与 28 日	1.0	0.25	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	154.1	1665	921.5	6957
	投与 14 日	7.726	2250	72.93	4640
	投与 28 日	2.638	2177	109.0	5400
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	368.4	6931	2452	20260
	投与 14 日	25.72	5338	256.8	13040
	投与 28 日	16.37	6788	203.1	12410

次ページに続く

2.6.7.17 B　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の SD ラットを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-2

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		30		100	
動物数†		12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
M4（AS2604202）					
t_{max} (h)	投与 1 日	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 14 日	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 28 日	4.0	1.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	9.701	10.94	24.99	31.28
	投与 14 日	8.386	12.49	23.88	20.84
	投与 28 日	8.345	11.65	23.41	25.63
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	55.22	66.94	154.1	154.0
	投与 14 日	86.17	52.73	216.9	109.7
	投与 28 日	87.48	59.20	225.2	111.3
投与期間中の特記すべき所見					
1 日投与量（mg/kg）		30		100	
動物数		12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
体重		---	---	---	---
一般状態		---	---	---	---

---：特記すべき所見なし，SD：Sprague Dawley

†：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。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 C　　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の Wistar Hannover ラットを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Determination of Plasma Concentration of ASP015K and its Metabolites by 4-Week Oral Administration of ASP015K Hydrobromide to Wistar Rats

動物種／系統：ラット／Wistar Hannover
投与期間：4 週間
添付資料番号：4.2.3.7.5-3

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
報告書番号：015K-TX-0047

初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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

次ページに続く

2.6.7.17 C　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の Wistar Hannover ラットを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-3

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数†		4／雄	4／雌	13／雄	13／雌	13／雄	13／雌	13／雄	13／雌
ペフィシチニブ									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 2 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 4 週	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	516.4	845.3	1807	3666	8344	14330
	投与 2 週	NC	NC	493.4	989.5	1647	3782	6928	11120
	投与 4 週	NC	NC	504.6	1146	1587	4130	7761	14770
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	1778	2284	5475	8712	31220	40910
	投与 2 週	NC	NC	2023	2302	5313	6952	26630	24170
	投与 4 週	NC	NC	1897	2230	4985	7055	27560	21640
M1（AS2645866）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	1.0
	投与 2 週	NC	NC	1.0	2.0	1.0	0.25	4.0	1.0
	投与 4 週	NC	NC	1.0	0.25	1.0	2.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	6.164	19.07	13.23	39.20	43.41	92.26
	投与 2 週	NC	NC	5.499	15.58	9.607	42.07	20.18	75.44
	投与 4 週	NC	NC	6.214	19.14	11.03	45.66	24.41	94.31
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	39.90	78.78	65.92	211.3	313.2	741.1
	投与 2 週	NC	NC	29.44	79.53	40.48	209.5	219.5	502.7
	投与 4 週	NC	NC	26.88	76.69	36.99	211.4	221.9	424.3
M2（AS2628528）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	0.25	1.0	0.25	1.0	1.0
	投与 2 週	NC	NC	4.0	0.25	1.0	0.25	1.0	1.0
	投与 4 週	NC	NC	1.0	0.25	1.0	0.25	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	48.89	320.5	198.5	1843	1108	9872
	投与 2 週	NC	NC	42.96	455.7	85.34	2619	767.0	7009
	投与 4 週	NC	NC	46.69	602.0	72.03	2040	1152	7415
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	286.8	1268	581.0	5348	5115	31450
	投与 2 週	NC	NC	204.4	1244	238.5	4801	2261	16730
	投与 4 週	NC	NC	150.5	1171	193.3	4268	2389	14470

次ページに続く

2.6.7.17 C　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物の Wistar Hannover ラットを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-3

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数†		4／雄	4／雌	13／雄	13／雌	13／雄	13／雌	13／雄	13／雌
M4（AS2604202）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	1.0
	投与 2 週	NC	NC	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 4 週	NC	NC	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	6.073	6.711	16.69	18.63	30.65	46.82
	投与 2 週	NC	NC	7.758	5.523	21.92	16.63	37.07	41.15
	投与 4 週	NC	NC	9.126	4.415	16.74	14.06	38.25	35.14
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	36.77	35.20	95.19	94.50	339.8	341.9
	投与 2 週	NC	NC	44.81	28.10	110.2	77.79	396.7	217.0
	投与 4 週	NC	NC	39.85	22.92	97.02	64.11	345.1	148.0
投与期間中の特記すべき所見									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数		4／雄	4／雌	13／雄	13／雌	13／雄	13／雌	13／雄	13／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重		---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態		---	---	---	---	---	---	---	---

---：特記すべき所見なし，NC：算出せず

†：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。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 D　　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物のカニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：Toxicokinetics Study of ASP015K Hydrobromide in Monkeys -Metabolites of ASP015K-

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：4 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.5-4

試験開始時週齢：3～4 歳（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0041

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		15		30	
動物数		3／雄	3／雌	3／雄	3／雌
ペフィシチニブ					
t_{max} (h)	投与 1 日	1.8	1.2	1.7	1.8
	投与 14 日	1.7	1.3	3.3	1.2
	投与 28 日	2.3	1.7	2.2	1.8
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	313.3	662.7	260.3	447.3
	投与 14 日	659.2	783.5	370.2	540.9
	投与 28 日	300.2	633.0	173.5	450.6
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	2774	3508	1536	3335
	投与 14 日	2987	3586	2166	3557
	投与 28 日	2283	4001	868.9	2778

次ページに続く

2.6.7.17 D　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物のカニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-4

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		15		30	
動物数		3／雄	3／雌	3／雄	3／雌
M1（AS2645866）					
t_{max} (h)	投与 1 日	6.0	4.0	3.0	3.7
	投与 14 日	3.0	3.0	4.0	6.0
	投与 28 日	3.0	4.0	NC	4.0
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	0.5411	0.5861	0.3009	0.7282
	投与 14 日	0.4237	1.266	0.3258	1.258
	投与 28 日	0.3448	0.4053	0	0.2242
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	6.885	6.194	2.183	7.382
	投与 14 日	4.301	11.23	1.106	21.54
	投与 28 日	4.350	4.010	0	1.955
M2（AS2628528）					
t_{max} (h)	投与 1 日	1.2	1.2	1.8	3.2
	投与 14 日	1.7	1.3	3.3	1.2
	投与 28 日	1.5	1.7	1.5	1.2
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	47.49	201.8	37.38	82.28
	投与 14 日	74.80	281.3	47.47	77.24
	投与 28 日	50.62	182.2	32.07	78.80
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	406.9	913.0	182.7	607.0
	投与 14 日	368.5	1004	289.0	536.8
	投与 28 日	331.7	1103	137.0	427.0
M4（AS2604202）					
t_{max} (h)	投与 1 日	4.0	2.7	2.3	3.5
	投与 14 日	2.7	1.7	3.3	10
	投与 28 日	3.3	3.3	2.0	2.3
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	1.940	1.498	1.557	2.013
	投与 14 日	1.541	2.722	1.221	3.494
	投与 28 日	1.311	1.281	0.6850	1.123
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	19.96	12.35	10.18	20.40
	投与 14 日	11.22	16.82	9.226	43.49
	投与 28 日	11.36	8.855	1.959	9.140

次ページに続く

2.6.7.17 D　その他の毒性試験：ペフィシチニブ及び代謝物のカニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-4

投与期間中の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	15		30	
動物数	3／雄	3／雌	3／雄	3／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
体重（kg）				
［動物数］				
投与－1 日	3.130	2.850	3.003	2.900
投与 7 日	3.180	2.907	3.083	2.900
投与 14 日	3.147	2.950	3.033	2.797 [↓1]
投与 21 日	3.237	3.060	3.123	2.887
投与 28 日	3.217	3.053	3.123	2.890
摂餌量（g）				
［動物数］				
投与－1 日	100.0	108.0	108.0	86.0
投与 7 日	108.0	104.0	108.0	108.0
投与 9 日	108.0	100.0	108.0	94.0 [↓1]
投与 10 日	108.0	108.0	108.0	90.0 [↓1]
投与 11 日	108.0	108.0	108.0	94.0 [↓1]
投与 12 日	106.0	108.0	108.0	82.0 [↓1]
投与 13 日	108.0	108.0	108.0	88.0 [↓1]
投与 14 日	108.0	108.0	108.0	92.0 [↓1]
投与 21 日	108.0	108.0	108.0	102.0
投与 28 日	106.0	108.0	108.0	106.0
一般状態				
［動物数］				
軟便	---	---	P [1]	P [2]
嘔吐	---	---	---	P [1]

---：特記すべき所見なし，↓：減少，NC：算出せず

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 E　　その他の毒性試験：代謝物 M4 のラットを用いた 1 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：M4（ペフィシチニブ代謝物）

報告書の表題：A 1-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of H4 (ASP015K Metabolite) in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　投与期間：1 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.5-5（参）

試験開始時週齢：7 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　報告書番号：015K-TX-0044

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　GLP 適用：非適用

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：1000 mg/kg/日

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		100		300		1000	
動物数†		0／雄	0／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌
M4（AS2604202）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NA	NA	1.0	0.50	0.50	0.50	1.0	0.50
	投与 7 日	NA	NA	1.0	0.25	0.50	0.25	0.50	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NA	NA	9.428	16.21	145.8	300.6	3466	3661
	投与 7 日	NA	NA	15.23	29.09	315.7	461.6	1722	1796
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	49.85	44.54	283.3	295.9	11240	7898
	投与 7 日	NA	NA	71.94	57.46	496.0	388.3	8544	2418
次ページに続く									

2.6.7.17 E　その他の毒性試験：代謝物 M4 のラットを用いた 1 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.5-5（参）

投与期間中の特記すべき所見								
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		100		300		1000	
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	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［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
器官重量	---	---	---	---	---	---	---	---
病理組織学的検査［動物数］	[0]	[0]	NE	NE	NE	NE	[0]	[0]

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

†：トキシコキネティクスパラメータは，2 例／群／時点のデータを用いて算出した。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 F　　その他の毒性試験：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

被験物質：M4（ペフィシチニブ代謝物）

報告書の表題：A 4-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of H4 (ASP015K Metabolite) in Rats Followed by a 4-week Reversibility Study

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　投与期間：4 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.5-6

試験開始時週齢：7 週齢（投与開始時）　　休薬期間：4 週間　　報告書番号：015K-TX-0045

初回投与年月日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：300 mg/kg/日

トキシコキネティクス									
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）		100		300		1000	
動物数†		3／雄	3／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌	6／雄	6／雌
M4（AS2604202）									
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50
	投与 14 日	NC	NC	0.50	0.50	0.50	0.25	0.25	6.0
	投与 28 日	NC	NC	0.50	0.25	0.50	0.25	0.25	0.50
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	11.58	12.15	44.39	192.5	2127	2077
	投与 14 日	NC	NC	62.80	20.54	178.8	248.0	1014	958.9
	投与 28 日	NC	NC	79.39	117.5	216.9	164.2	2324	3139
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	68.77	48.53	206.3	417.9	4792	7420
	投与 14 日	NC	NC	103.6	48.46	436.7	542.4	10080	12910
	投与 28 日	NC	NC	105.3	80.73	405.7	251.7	10710	7239

次ページに続く

2.6.7.17 F　その他の毒性試験：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

添付資料番号：4.2.3.7.5-6

投与期間中の特記すべき所見								
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		100		300		1000	
動物数	15／雄	15／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	15／雄	15／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	---	---	---	---	---	---	---	---
体重増加量（g）								
投与 1-3 日	17.8	4.7	17.1	7.0	17.3	6.6	13.5*‡	7.0
摂餌量（g/動物/日）								
投与 1-3 日	25.7	17.2	25.4	18.2	23.9	15.5	21.3**‡	16.1
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査								
pH（6.5/7/7.5/8/8.5/9）	0/0/0/1/0/14	0/1/0/3/6/5	0/0/0/0/3/7	0/0/0/1/5/4	0/0/0/0/4/6	0/0/1/2/2/5	0/2/1/4/7/1	0/0/0/3/7/5
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---
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）	84.9	87.4	77.6	87.7	77.5	85.5	84.0	107.8*‡
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）	31.3	21.0	28.7	27.5*§	30.5	24.1	35.1	35.5**§
剖検								
［動物数］								
盲腸								
拡張（内容物増加）	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[10]	[5]
器官重量								
肝臓　（g）	10.857	6.456	10.695	6.966	10.826	6.294	9.446*‡	6.083
（g/100 g 体重）	2.823	2.743	2.749	2.953	2.845	2.725	2.590**‡	2.742
病理組織学的検査［動物数］	[0]	[0]	NE	NE	[0]	[0]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.17 F　その他の毒性試験：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

添付資料番号：4.2.3.7.5-6

休薬期間中の特記すべき所見								
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）		100		300		1000	
動物数	5／雄	5／雌	0／雄	0／雌	0／雄	0／雌	5／雄	5／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
体重	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
摂餌量	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
一般状態	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
尿検査	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
血液学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
血液生化学的検査	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]
器官重量	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
病理組織学的検査［動物数］	[0]	[0]	NA	NA	NA	NA	[0]	[0]

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

下線：尿検査における被験物質に関連した変化

*，**：$P < 0.05$，$P < 0.01$（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。

‡：Dunnett 検定

§：Dunnett 多重比較（順位変換あり）

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 G　　その他の毒性試験：カニクイザルを用いたイムノフェノタイピング

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：An Immunophenotyping Analysis Study of ASP015K Hydrobromide in Cynomolgus Monkeys

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：6 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

試験開始時週齢：3～5 歳（投与開始時）　　休薬期間：3 週間　　報告書番号：015K-TX-0013

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　GLP 適用：非適用

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

イムノフェノタイピングへの影響量：3 及び 10 mg/kg/日

トキシコキネティクス					
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	1	3	10
動物数		6／雄	6／雄	6／雄	6／雄
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	0.67	0.83	1.42
	投与 21 日	NC	0.58	1.25	1.50
	投与 41 日	NC	0.83	1.08	2.67
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	35.1	78.3	228
	投与 21 日	NC	27.6	79.3	209
	投与 41 日	NC	22.6	89.4	151
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	147.3	417.9	904.3
	投与 21 日	NC	134.3	480.2	1317.8
	投与 41 日	NC	131.9	398.2	1186.8

次ページに続く

2.6.7.17 G　その他の毒性試験：カニクイザルを用いたイムノフェノタイピング

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

投与期間中の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
動物数	6／雄	6／雄	6／雄	6／雄
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
体重	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---
血液学的検査	---	---	---	---
イムノフェノタイピング				
リンパ球に占める $CD3^-CD16^+$細胞数（$10^3/mm^3$）				
投与－7 日	0.918	0.725	1.143	0.697
投与 35 日	0.768	0.613	0.633	0.310*
リンパ球に占める $CD3^-CD16^+$細胞数（%投与前値）				
投与前†	100.000	100.000	100.000	100.000
投与 35 日	91.847	87.178	63.293*	49.882**
リンパ球に占める $CD16^+$細胞数（$10^3/mm^3$）				
投与－7 日	0.955	0.772	1.190	0.723
投与 35 日	0.790	0.642	0.652	0.333*
リンパ球に占める $CD16^+$細胞数（%投与前値）				
投与前†	100.000	100.000	100.000	100.000
投与 35 日	90.895	86.393	63.085*	52.237**
$CD3^+CD4^+$リンパ球に占める $CD28^+CD95^-$細胞数（$10^3/mm^3$）				
投与－7 日	1.438	1.188	1.070	0.847
投与 41 日	1.480	1.187	0.820	0.667*
$CD3^+CD4^+$リンパ球に占める $CD28^+CD95^-$細胞数(%投与前値)				
投与前†	100.000	100.000	100.000	100.000
投与 41 日	105.087	100.163	73.347**	79.620*

次ページに続く

2.6.7.17 G　その他の毒性試験：カニクイザルを用いたイムノフェノタイピング

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

投与期間中の特記すべき所見					
1 日投与量（mg/kg）		0（対照）	1	3	10
動物数		6／雄	6／雄	6／雄	6／雄
リン酸化 STAT5					
リン酸化 STAT5^{+}細胞数／CD3^{+}リンパ球（%）					
投与－7 日		69.587	72.113	66.413	72.363
投与 1 日					
	投与前	67.653	70.483	76.885	75.122
	投与後 0.5 時間	63.413	62.193	49.830	49.147
	投与後 1 時間	68.965	66.897	57.742	52.592
	投与後 2 時間	76.048	69.540	63.838	61.747
	投与後 4 時間	66.572	66.332	64.043	61.392
	投与後 8 時間	70.938	69.485	66.155	64.003
	投与後 24 時間	75.262	72.497	74.697	70.673
投与 21 日					
	投与前	79.690	77.620	72.767	73.348
	投与後 0.5 時間	71.423	59.320	62.255	52.442*
	投与後 1 時間	77.478	69.857	55.942**	63.523*
	投与後 2 時間	69.012	61.663	45.553**	48.572**
	投与後 4 時間	77.542	75.923	65.023**	59.338**
	投与後 8 時間	69.537	79.000	73.160	71.208
	投与後 24 時間	76.883	73.603	73.882	70.042
投与 41 日					
	投与前	79.037	81.925	73.237	78.278
	投与後 0.5 時間	64.313	65.850	65.528	61.827
	投与後 1 時間	70.680	71.905	45.910**	49.665*
	投与後 2 時間	65.792	70.075	60.743	59.592
	投与後 4 時間	76.150	77.805	75.302	72.763
	投与後 8 時間	73.780	70.287	70.007	60.642*
	投与後 24 時間	77.223	79.313	76.142	67.612*

次ページに続く

2.6.7.17 G　その他の毒性試験：カニクイザルを用いたイムノフェノタイピング

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

休薬期間中の特記すべき所見				
1 日投与量（mg/kg）	0（対照）	1	3	10
動物数	6／雄	6／雄	6／雄	6／雄
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
体重	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---
血液学的検査	---	---	---	---
イムノフェノタイピング	---	---	---	---
リン酸化 STAT5	---	---	---	---

---：特記すべき所見なし，NC：算出せず

*，**：$P < 0.05$，$P < 0.01$（統計学的有意水準），Dunnett 検定

†：投与前値の平均（投与－21 日，－14 日，－7 日及び 1 日）

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 H　　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 4 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 4-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Tacrolimus Solid Dispersion in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　投与期間：4 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.7-2

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　併用投与物質：タクロリムス

初回投与年月日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　報告書番号：015K-TX-0022

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：ペフィシチニブ臭化水素酸塩：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液／懸濁，タクロリムス：注射用水／懸濁

特記事項：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 1 分間以内にタクロリムスを投与した。

併用投与の影響：ペフィシチニブ又はタクロリムス単独投与群で認められた腎毒性，膵毒性，薬理作用による免疫系への影響及びその他の変化は，併用投与により悪化しなかった。また，併用投与により新たな毒性も認められなかった。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/5		30/0		3/5		10/5		30/5	
動物数†		6／雄	6／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.00	0.25	1.00	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	1.00	0.25	0.25	1.00	0.25	0.25
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	661	2220	102	183	423	564	1730	2920
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	2270	2860	190	199	409	382	1670	2110
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	1460	4220	299	578	507	634	1930	3930
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	3850.2	6232.4	505.5	549.9	1948.3	2219.1	5985.0	6475.4
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	5167.3	6383.8	1085.8	623.5	2098.2	1770.0	11461.9	6979.9
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	4422.0	6695.2	1100.9	710.6	2194.3	2011.8	10920.0	7929.0

次ページに続く

2.6.7.17 H　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-2

トキシコキネティクス												
ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/5		30/0		3/5		10/5		30/5	
動物数†	6／雄	6／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
タクロリムス（全血）												
t_{max} (h) 投与 1 日	NC	NC	1.00	1.00	NC	NC	1.00	1.00	1.00	1.00	0.25	0.25
投与 14 日	NC	NC	1.00	0.25	NC	NC	1.00	0.25	0.25	2.00	0.25	0.25
投与 28 日	NC	NC	1.00	1.00	NC	NC	6.00	0.25	6.00	0.25	6.00	0.25
C_{max} (ng/mL) 投与 1 日	NC	NC	15.69	17.70	NC	NC	23.09	26.56	19.97	14.37	9.24	9.00
投与 14 日	NC	NC	30.80	38.69	NC	NC	29.70	17.79	14.66	21.04	16.28	12.60
投与 28 日	NC	NC	29.70	35.25	NC	NC	33.05	21.78	31.77	24.64	16.71	17.72
AUC_{24} (ng·h/mL) 投与 1 日	NC	NC	119	124	NC	NC	128	127	145	102	115	94
投与 14 日	NC	NC	186	182	NC	NC	171	134	169	154	196	90
投与 28 日	NC	NC	178	177	NC	NC	199	160	231	150	172	99
投与期間中の特記すべき所見												
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）												
投与 1 日（投与前）	207.6	171.5	208.6	167.1	207.5	171.2	207.1	170.2	207.5	172.7	208.3	170.3
投与 7 日	262.4	196.7	236.3##	175.2##	262.9	190.9	228.2	180.6	230.8	182.3	232.1	178.6
投与 14 日	321.0	225.2	285.7##	206.8	319.3	219.0	276.6	207.7	285.8	210.9	284.7	211.5
投与 21 日	360.6	244.3	320.0##	217.7#	357.9	240.3	311.9	226.4	321.4	230.0	315.4	227.1
投与 28 日	399.0	260.8	351.6##	230.4##	398.5	254.7	337.8	238.1	354.2	239.5	348.8	234.2
体重増加量（g）												
投与 7 日	54.8	25.2	27.7##	8.1##	55.4	19.7#	21.1	10.4	23.3	9.6	23.8	8.3
投与 14 日	58.6	28.5	49.4	31.6	56.4	28.1	48.4	27.1	55.0	28.6	52.6	32.9
投与 21 日	39.6	19.1	34.3	10.9	38.6	21.3	35.3	18.7	35.6	19.1	30.7	15.6
投与 28 日	38.4	16.5	31.6	12.7	40.6	14.4	25.9	11.7	32.8	9.5	33.4	7.1
摂餌量（g/日）												
投与－3 日～－1 日	23.4	20.4	22.8	19.7	23.1	19.1	23.2	19.9	22.7	19.3	23.3	20.2
投与 1 日～7 日	26.6	20.8	21.3##	17.2##	27.5	20.3	20.9	17.2	21.3	17.1	22.1	17.3
投与 7 日～14 日	29.1	21.8	26.8	21.0	29.9	21.2	26.7	21.1	27.2	21.4	27.8	21.7
投与 14 日～21 日	29.5	21.9	29.9	21.7	29.8	21.9	29.7	21.6	31.2	22.2	30.0	21.9
投与 21 日～28 日	29.6	21.7	28.8	19.8	29.7	21.4	30.5	21.6	30.4	20.5	29.0	20.9

次ページに続く

2.6.7.17 H　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-2

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/5		30/0		3/5		10/5		30/5	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査												
［動物数］												
pH												
6.0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6.5	0	0	1	0	0	0	2	0	1	1	1	0
7.0	0	0	2	3	0	0	1	2	1	2	2	3
7.5	1	2	1	1	2	2	1	3	2	2	2	2
8.0	2	1	0	1	1	2	0	0	1	0	0	0
8.5	2	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
グルコース‡												
0	5	5	4	5	5	5	1	5	3	5	4	5
1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
総ナトリウム排泄量（mEq）	1.900	1.298	0.500##	0.496##	1.622	1.078	0.796	0.796	0.848	0.656	0.662	0.710
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査												
白血球数（$10^3/mm^3$）	6.785	6.010	5.131#	3.844##	6.192	4.198##	5.164	4.185	4.237	3.311	4.395	2.778
リンパ球数（$10^3/mm^3$）	5.272	4.679	4.013#	2.883##	4.650	3.105##	3.818	3.285	3.162	2.531	3.322	2.059
好塩基球数（$10^3/mm^3$）	0.018	0.010	0.010#	0.006	0.014	0.004	0.005	0.005	0.007	0.003	0.004	0.001
好中球数（$10^3/mm^3$）	1.248	1.083	0.854	0.769#	1.210	0.888	0.964	0.678	0.828	0.612	0.844	0.592
大型非染色細胞数（$10^3/mm^3$）	0.056	0.054	0.048	0.029##	0.061	0.031##	0.053	0.044	0.055	0.030	0.047	0.022

次ページに続く

2.6.7.17 H　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-2

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/5		30/0		3/5		10/5		30/5	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液生化学的検査												
総コレステロール（mg/dL）	52.4	65.2	70.2##	71.0	49.3	64.3	71.2	67.4	73.6	68.4	69.9	72.4
トリグリセリド（mg/dL）	40.4	18.4	49.7	30.4##	45.4	19.6	45.7	29.5	51.3	29.7	48.4	24.2
グルコース（mg/dL）	131.3	129.5	134.2	109.3##	133.7	129.0	132.7	117.9	139.0	118.4	140.4	115.5
血中尿素窒素（mg/dL）	16.19	18.34	22.74##	23.81##	15.67	18.41	20.18	22.90	20.80	23.52	20.83	23.22
カリウム（mEq/L）	4.21	3.89	3.80##	3.72	4.17	3.80	3.51	3.81	3.82	3.74	3.78	3.79
クロライド（mEq/L）	107.1	107.6	104.5##	106.8	108.1	109.6	104.9	106.2	104.6	107.2	105.5	107.1
剖検												
［動物数］												
脾臓												
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[1]
器官重量												
下垂体　（mg）	10.72	13.08	8.34##	9.57##	11.40	13.07	8.76	11.44*	8.87	9.83	8.78	8.97
（mg/100 g 体重）	2.95	5.44	2.59#	4.47##	3.10	5.52	2.82	5.21	2.75	4.50	2.77	4.17
顎下腺　（mg）	636.3	434.4	448.3##	320.7##	644.1	408.5	472.0	343.4	466.4	326.5	475.4	324.7
（mg/100 g 体重）	174.0	183.3	140.1##	149.6##	175.5	171.6	152.3	156.3	144.3	148.2	149.5	150.5
胸腺　（mg）	489.5	484.4	447.2	400.4	404.8	374.1#	434.2	367.2	389.9	368.2	384.5	331.1
（mg/100 g 体重）	133.5	201.9	140.1	186.0	110.2	156.6	140.5	167.5	120.4	166.4	120.4	153.6
脾臓　（mg）	715.4	578.2	630.0	497.3#	653.1	419.2##	669.8	486.5	552.9	443.9	505.1*	377.2**
（mg/100 g 体重）	196.2	241.0	196.7	232.5	178.3	175.8##	215.8	221.9	171.2	200.0*	158.6*	173.8**
精嚢　（mg）	1265.1	NA	845.1##	NA	1184.9	NA	774.5	NA	914.9	NA	907.6	NA
（mg/100 g 体重）	346.0	NA	263.8##	NA	323.3	NA	249.9	NA	282.3	NA	285.9	NA
前立腺　（mg）	1022.4	NA	666.3##	NA	1033.1	NA	658.5	NA	762.0	NA	737.6	NA
（mg/100 g 体重）	279.4	NA	208.0##	NA	282.3	NA	211.1	NA	235.0	NA	232.0	NA
卵巣　（mg）	NA	82.14	NA	89.14	NA	82.47	NA	88.43	NA	86.16	NA	94.80
（mg/100 g 体重）	NA	34.32	NA	41.82#	NA	34.66	NA	40.28	NA	38.59	NA	43.87

次ページに続く

2.6.7.17 H　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-2

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/5		30/0		3/5		10/5		30/5	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査 ［動物数］												
胸腺												
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [3]	± [4]	± [1]	[0]	± [2]	± [2]	± [3]	± [3]
皮質／髄質比の増加	[0]	[0]	+ [1], ++ [9]	+ [3], ++ [7]	[0]	[0]	+ [3], ++ [7]	+ [3], ++ [7]	+ [1], ++ [9]	+ [1], ++ [9]	+ [1], ++ [9]	+ [1], ++ [9]
リンパ球溶解	± [2]	± [1]	± [10]	± [10]	[0]	± [1]	± [10]	± [10]	± [10]	± [10]	± [10]	± [10]
下顎リンパ節												
濾胞萎縮	± [2]	± [1]	± [5], + [5]	± [7], + [3]	± [1]	± [1]	± [6], + [4]	± [7], + [3]	± [7], + [3]	± [10]	± [7], + [3]	± [8], + [1]
腸間膜リンパ節												
濾胞萎縮	[0]	± [1]	± [6]	± [9]	[0]	± [3]	± [10]	± [8]	± [6]	± [9]	± [7]	± [8]
パイエル板（回腸）												
濾胞萎縮	[0]	[0]	[0]	± [2]	[0]	[0]	± [1]	± [1]	[0]	± [1]	[0]	± [1]
肺												
巣状性，肺炎	[0]	[0]	[0]	+ [2]	[0]	[0]	+ [1]	± [1]	[0]	[0]	[0]	± [1]
胃												
上皮細胞，好塩基性変化	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
好塩基性上皮細胞を伴うびらん	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	+ [1]	[0]
膵臓												
膵島細胞，空胞化	[0]	[0]	± [9], + [1]	± [3], + [1]	[0]	[0]	± [7]	± [5]	± [4]	± [3]	± [5]	± [3], + [1]
腎臓												
皮髄境界部，石灰化	± [1]	± [8]	± [8], ++ [1]	± [6], + [3], ++ [1]	[0]	± [4]	± [7], + [3]	± [7], + [2], ++ [1]	± [7], + [1], ++ [1]	± [8], + [1], ++ [1]	± [6], + [3]	± [5], + [2], ++ [2]
皮質尿細管，好塩基性変化	± [2]	± [2]	± [7], + [3]	± [4], + [3], ++ [1]	± [2]	± [4]	± [5], + [4]	± [7], + [2]	± [5], + [2], ++ [1]	± [8], + [1]	± [4], + [4]	± [6], + [1], ++ [1]

次ページに続く

2.6.7.17 H　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-2

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/5		30/0		3/5		10/5		30/5	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査 ［動物数］ 前立腺 萎縮	[0]	NA	± [7]	NA	[0]	NA	± [8]	NA	± [8]	NA	± [7]	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，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とタクロリムス単独投与群との有意差）

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定（タクロリムス単独投与群とペフィシチニブ及びタクロリムス併用投与群との有意差）

†：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。

‡：0～4 はグレードを示した。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 l　　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 13 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Tacrolimus Solid Dispersion in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　投与期間：13 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.7-3

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　併用投与物質：タクロリムス

初回投与年月日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　報告書番号：015K-TX-0028

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：ペフィシチニブ臭化水素酸塩：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液／懸濁，タクロリムス：注射用水／懸濁

特記事項：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 1 分間以内にタクロリムスを投与した。

併用投与の影響：ペフィシチニブ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及びその他の変化は，併用投与により悪化しなかった。また，併用投与により新たな毒性も認められなかった。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/3.2		30/0		3/3.2		10/3.2		30/3.2	
動物数†		6／雄	6／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1.00	0.25	1.00	0.25	2.00	0.25	1.00	0.25
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	1.00	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	792	2070	92.5	304	270	993	582	2720
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	2880	6170	204	781	1440	2320	2450	4760
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	2910	6080	239	736	897	1960	3410	8660
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	4799.6	6400.7	466.9	761.0	1690.3	3321.9	4488.8	6564.4
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	6590.1	6522.4	742.4	1034.3	2451.5	3028.8	6626.6	8413.4
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	6270.2	6549.0	1026.7	1020.9	2383.6	2695.9	6371.3	9119.0

次ページに続く

2.6.7.17 I　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-3

トキシコキネティクス												
ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/3.2		30/0		3/3.2		10/3.2		30/3.2	
動物数†	6／雄	6／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
タクロリムス（全血）												
t_{max} (h)　投与 1 日	NC	NC	1.00	1.00	NC	NC	1.00	1.00	1.00	1.00	4.00	1.00
投与 49 日	NC	NC	0.25	0.25	NC	NC	2.00	0.25	1.00	0.25	1.00	0.25
投与 91 日	NC	NC	1.00	0.25	NC	NC	0.25	0.25	1.00	0.25	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)　投与 1 日	NC	NC	10.58	11.88	NC	NC	10.37	16.61	11.73	15.76	6.35	9.93
投与 49 日	NC	NC	23.57	31.04	NC	NC	12.02	24.29	19.97	13.55	6.27	8.80
投与 91 日	NC	NC	12.09	24.37	NC	NC	9.25	19.86	11.05	10.16	5.96	12.48
AUC_{24} (ng·h/mL)　投与 1 日	NC	NC	58	68	NC	NC	53	82	71	78	58	74
投与 49 日	NC	NC	107	96	NC	NC	109	82	135	54	71	42
投与 91 日	NC	NC	100	80	NC	NC	85	70	87	71	75	67
投与期間中の特記すべき所見												
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）												
投与 1 日（投与前）	236.8	168.8	237.1	171.4	234.9	171.0	238.5	168.6	236.3	169.4	235.7	169.8
投与 1 週	289.8	185.7	278.8	182.2	287.9	189.0	276.4	176.2	273.4	185.2	273.6	181.6
投与 4 週	416.7	252.4	402.6	237.4	416.3	241.0	406.1	229.8	407.7	252.9	409.1	238.3
投与 8 週	504.1	294.6	490.2	265.1#	503.8	278.8	487.6	264.3	498.9	297.9*	492.8	280.7
投与 9 週	522.4	299.6	497.0	270.9#	514.9	287.9	498.8	272.4	520.7	307.0*	512.5	288.7
投与 13 週	570.4	323.7	538.0	295.7	568.7	309.1	534.0	293.8	569.0	328.1	554.5	308.1
体重増加量（g）												
投与 1 週	53.0	16.9	41.7##	10.8	53.0	18.0	37.9	7.6	37.1	15.8	37.9	11.8
投与 4 週	34.2	17.2	32.7	12.0	34.9	11.8	40.0	12.9	40.5	18.4	37.7	10.9
投与 8 週	16.6	8.8	17.7	–1.4	20.9	7.6	10.7	6.1	16.6	8.7	18.6	7.6
投与 9 週	18.3	5.0	6.8	5.8	11.1	9.1	11.2	8.1	21.8	9.1	19.7	8.0
投与 13 週	8.3	1.7	5.5	1.1	10.8	3.2	11.2	2.4	5.4	1.9	10.1	3.3

次ページに続く

2.6.7.17 I　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-3

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/3.2		30/0		3/3.2		10/3.2		30/3.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
摂餌量（g/日）												
投与前（−3 日～−1 日）	25.1	20.1	25.3	20.6	26.0	20.1	26.0	20.5	25.9	21.6	25.8	20.9
投与 1 週（1 日～7 日）	29.0	21.0	26.7#	19.2#	29.9	20.2	28.2	18.2	27.1	20.0	27.2	19.3
投与 4 週（21 日～28 日）	30.3	22.3	31.0	22.2	30.5	20.5	33.0	20.8	31.8	23.2	31.7	21.1
投与 8 週（49 日～56 日）	29.2	21.2	31.8	18.1#	30.6	19.8	33.1	20.0	31.8	22.2**	32.2	22.1**
投与 9 週（56 日～63 日）	28.4	21.5	31.1	19.3	28.2	20.1	30.7	21.2	32.3	22.6*	32.9	21.8
投与 13 週（84 日～91 日）	28.2	20.1	31.3	19.8	28.0	18.7#	36.3	19.5	32.5	21.2	32.1	20.5
一般状態												
［動物数］												
便量減少	---	---	P [1]	---	---	---	P [1]	---	---	---	---	---
腹側頸部の腫瘤	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]
眼科学的検査												
［動物数］												
水晶体混濁，両側性												
投与 7 週	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
投与 13 週	---	---	P [1]	---	---	---	P [2]	---	P [1]	---	P [1]	---
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査												
［動物数］												
グルコース‡												
投与 7 週												
0	5	5	5	5	5	5	3	5	5	5	4	5
1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
投与 13 週												
0	5	5	3	5	5	5	2	5	3	5	4	5
1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0

次ページに続く

2.6.7.17 l　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-3

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/3.2		30/0		3/3.2		10/3.2		30/3.2	
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査												
尿量（mL）												
投与 7 週	15.86	10.36	26.54	10.28	20.74	11.40	23.22	12.12	22.14	10.72	19.18	12.40
投与 13 週	17.32	10.16	43.04##	15.60	18.14	8.52	44.88	17.04	35.00	11.00	20.04*	14.98
総ナトリウム排泄量（mEq）												
投与 7 週	1.692	1.200	1.306	0.808	1.786	1.418	1.228	1.014	1.192	1.204	0.920	0.972
投与 13 週	1.864	1.082	1.120##	0.878	1.692	0.990	1.214	1.112	1.346	0.924	1.036	0.750
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査												
白血球数（10^3/mm^3）	6.257	4.810	4.966#	3.584	3.931##	3.677	4.622	3.705	4.288	3.220	3.622	3.312
リンパ球数（10^3/mm^3）	4.999	3.761	3.722#	2.463##	2.646##	2.632#	3.268	2.482	3.068	1.999	2.355	1.929
リンパ球比率（%）	79.51	78.11	74.51	68.07##	66.91##	71.37	70.40	65.74	69.20	62.83	65.95*	58.85
好酸球数（10^3/mm^3）	0.104	0.089	0.109	0.100	0.057##	0.047##	0.092	0.084	0.085	0.080	0.053**	0.071
血液生化学的検査												
総コレステロール（mg/dL）	64.2	73.0	81.4	76.0	64.6	74.3	92.4	70.9	97.3	85.9	82.9	77.7
グルコース（mg/dL）	127.0	125.7	134.0	106.3##	119.1	122.3	139.2	109.4	135.3	112.9	125.6	108.9
血中尿素窒素（mg/dL）	16.64	16.63	19.02#	23.24##	15.94	15.44	19.92	23.22	19.37	19.78*	19.46	20.70
カリウム（mEq/L）	4.40	3.90	4.10#	3.80	4.33	3.99	3.89	3.81	4.10	3.84	4.25	3.62
クロライド（mEq/L）	107.2	107.2	104.3##	106.6	106.6	109.0##	103.7	106.5	104.2	106.2	104.4	107.0
γ-グロブリン比率（%）	6.09	6.20	4.81##	5.02##	5.46	6.11	5.21	5.11	4.38	5.51	5.43	5.81
剖検												
［動物数］												
腎臓												
両側性，表面粗造	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[2]	[0]
皮下組織												
頸部又は下顎の腫瘤	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]

次ページに続く

2.6.7.17 I　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-3

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/3.2		30/0		3/3.2		10/3.2		30/3.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
器官重量												
脾臓　（mg）	879.5	626.9	948.4	543.1#	713.4##	469.0##	828.3	500.8	749.7**	556.5	676.2**	460.1*
（mg/100 g 体重）	164.2	205.6	189.7	197.4	133.3##	163.4##	168.2	181.6	140.2**	182.0	131.3**	160.8**
腎臓　（mg）	3568.9	2023.1	3718.2	1990.1	3431.9	1965.8	4001.2	1927.2	3904.5	2136.4	3766.6	2022.6
（mg/100 g 体重）	665.8	666.8	740.9#	720.9	644.0	683.6	812.7	701.8	730.1	694.4	726.0	704.7
前立腺　（mg）	1268.2	NA	1058.0##	NA	1451.9	NA	994.2	NA	1173.7	NA	1119.3	NA
（mg/100 g 体重）	236.3	NA	211.1	NA	272.8	NA	203.0	NA	219.8	NA	216.4	NA
卵巣　（mg）	NA	83.82	NA	93.82	NA	75.01	NA	98.80	NA	101.19	NA	83.39
（mg/100 g 体重）	NA	27.57	NA	33.95##	NA	26.03	NA	36.23	NA	32.99	NA	29.00
病理組織学的検査												
［動物数］												
胸腺												
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	± [1]
皮質／髄質比の増加	[0]	[0]	+ [3], ++ [7]	+ [3], ++ [7]	[0]	[0]	+ [2], ++ [8]	+ [5], ++ [5]	+ [4], ++ [6]	+ [4], ++ [6]	+ [4], ++ [6]	+ [5], ++ [5]
リンパ球溶解	[0]	[0]	+ [9], ++ [1]	+ [10]	[0]	[0]	± [1], + [8], ++ [1]	± [1], + [8], ++ [1]	± [1], + [6], ++ [3]	+ [10]	+ [10]	+ [10]
脾臓												
濾胞萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	± [1]
下顎リンパ節												
濾胞萎縮	[0]	[0]	± [6]	± [6]	± [1]	[0]	± [10]	± [5]	± [6]	± [1]	± [4]	± [3]
腸間膜リンパ節												
濾胞萎縮	[0]	± [6]	± [9]	± [10]	± [8]	± [9]	± [10]	± [10]	± [9]	± [9]	± [8]	± [10]
胃												
上皮細胞，好塩基性変化	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [2]	± [1]	± [1]	[0]	[0]	[0]	± [2]	± [1]
膵臓												
膵島細胞，空胞化	[0]	[0]	± [5], + [1]	± [5]	[0]	[0]	± [6]	± [3]	± [8]	± [3]	± [5]	± [3], + [1]

次ページに続く

2.6.7.17 l　その他の毒性試験：ラットにおけるタクロリムスとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-3

ペフィシチニブ／タクロリムス 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/3.2		30/0		3/3.2		10/3.2		30/3.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査 ［動物数］												
腎臓												
皮髄境界部，石灰化	[0]	± [4], + [1]	± [7], + [1]	± [3], + [3], ++ [3]	± [1]	± [6]	± [4], + [4]	± [2], + [6], ++ [2]	± [4], + [1]	± [3], + [5], ++ [2]	± [1], + [6]	± [5], + [3], ++ [2]
皮質，尿細管，好塩基性変化	± [2]	[0]	± [7], + [2]	± [2], + [1]	± [5]	± [1]	± [6], + [4]	± [5]	± [4], + [4]	± [4]	± [6], + [3]	± [2], + [1]
前立腺												
萎縮	[0]	NA	± [4], + [3]	NA	[0]	NA	± [6], + [3]	NA	± [8], + [1]	NA	± [6], + [3]	NA
脳												
髄膜，巣状性，単核細胞浸潤	[0]	[0]	± [4]	± [2]	[0]	[0]	± [1], + [1]	± [3]	[0]	[0]	+ [1]	± [1]
脳炎	[0]	[0]	+ [1], ++ [4]	[0]	[0]	[0]	+ [1], ++ [1]	++ [1]	[0]	[0]	+ [1]	± [1]
脊髄												
髄膜，巣状性，単核細胞浸潤	[0]	[0]	± [2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
脊髄炎	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
坐骨神経												
巣状性，単核細胞浸潤	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
眼球												
水晶体，皮質，変性	[0]	[0]	+ [1]	[0]	[0]	[0]	+ [3]	[0]	+ [1]	[0]	+ [1]	[0]
皮下組織												
肉芽腫性炎症	NE	NE	NE	NE	NE	+ [1]§	NE	NE	NE	NE	NE	+ [1]§

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NA：該当なし，NC：算出せず，NE：検査せず，P：あり，SD：Sprague Dawley

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とタクロリムス単独投与群との有意差）

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定（タクロリムス単独投与群とペフィシチニブ及びタクロリムス併用投与群との有意差）

†：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。

‡：0～4 はグレードを示した。

§：検査対象は 1 例

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 J　　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：4-Week Repeated Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Mycophenolate Mofetil in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
投与期間：4 週間
添付資料番号：4.2.3.7.7-4

試験開始時週齢：6～7 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
併用投与物質 ; ミコフェノール酸モフェチル

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与方法：経口投与
報告書番号：015K-TX-0021

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 5 分間以内にミコフェノール酸モフェチルを投与した。

併用投与の影響：併用投与による相乗作用として，薬理作用による免疫系への影響，肝臓の単核細胞浸潤の減少，脾臓の髄外造血の減少，大腿骨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。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数†		3／雄	3／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.250	0.250	0.500	0.250	0.500	0.250	0.500	0.250
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	0.250	0.250	0.500	0.250	0.500	0.250	0.250	0.250
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1231	4413	135	186	370	841	1989	4517
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	1607	5870	500	362	630	1452	2313	6270
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	1727	10953	702	542	577	2617	3177	5603
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	6552	7983	601	770	1857	2367	6773	11813
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	4144	7676	734	742	1498	2344	5470	8644
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	5266	7973	930	879	1743	2489	7087	9982

次ページに続く

2.6.7.17 J　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間反復併用投与毒性試験 添付資料番号：4.2.3.7.7-4

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数†		3／雄	3／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ミコフェノール酸													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	0.500	0.250	NC	NC	0.500	0.250	0.500	6.00	0.500	0.250
	投与 14 日	NC	NC	0.500	0.250	NC	NC	0.500	0.250	0.500	0.500	0.250	0.250
	投与 28 日	NC	NC	0.500	0.250	NC	NC	0.250	0.250	0.250	0.250	0.500	0.250
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	5363	9790	NC	NC	4690	6220	7890	7103	9357	12743
	投与 14 日	NC	NC	15777	28667	NC	NC	23700	27567	14113	25433	12840	26967
	投与 28 日	NC	NC	27933	35367	NC	NC	49767	32990	16533	34967	20500	22633
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	61168	98361	NC	NC	60503	60290	83878	85922	55280	87669
	投与 14 日	NC	NC	62413	113288	NC	NC	65040	74139	68922	102642	57727	97081
	投与 28 日	NC	NC	90430	140419	NC	NC	79292	90092	67761	119846	74286	123460
ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.00	1.00	NC	NC	1.00	1.00	2.00	1.00	6.00	1.00
	投与 14 日	NC	NC	1.00	0.500	NC	NC	0.500	0.500	1.00	0.500	1.00	1.00
	投与 28 日	NC	NC	0.500	0.500	NC	NC	0.500	0.500	0.500	1.00	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	13923	10920	NC	NC	13767	10103	11510	11727	8487	9360
	投与 14 日	NC	NC	21567	19833	NC	NC	18600	12070	14073	13167	11400	9223
	投与 28 日	NC	NC	22267	16700	NC	NC	19833	14467	12573	10250	13300	9530
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	182973	106583	NC	NC	170846	102301	149524	126151	137594	109744
	投与 14 日	NC	NC	140147	89069	NC	NC	107362	89286	114098	128055	123100	93865
	投与 28 日	NC	NC	138981	91199	NC	NC	128877	107679	107609	116687	164603	126062
投与期間中の特記すべき所見													
動物数		10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
尿検査		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
次ページに続く													

2.6.7.17 J　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間反復併用投与毒性試験 添付資料番号：4.2.3.7.7-4

ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査												
赤血球数（10^6/μL）	8.37	8.32	7.67	6.96#	8.60	8.44	7.79	6.98	8.09	7.24	7.96	7.25
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.9	15.5	14.4#	13.4#	15.9	16.0	14.7	13.2	14.9	13.9	15.0	13.7
ヘマトクリット値（%）	49.9	47.9	46.0	42.1#	49.6	49.2	46.8	41.6	47.3	43.0	47.8	42.3
平均赤血球容積（fL）	59.7	57.6	60.7	60.7	57.7#	58.4	60.3	59.9	58.6	59.4	60.1	58.4
網状赤血球数（10^3/μL）	203.7	157.2	191.4	250.3#	165.4#	137.6	260.0	253.5	192.3	191.7	235.7	210.1
網状赤血球比率（%）	2.4	1.9	2.7	3.8#	1.9#	1.7	3.4	3.9	2.4	2.6	3.0	3.0
白血球数（10^3/μL）	10.56	8.07	7.72#	5.11#	5.90#	5.23#	6.73	4.51	7.02	4.03	5.63*	3.01*
リンパ球数（10^3/μL）	8.17	6.64	6.18#	4.48#	4.39#	4.04#	5.31	3.89	5.48	3.35	4.21*	2.51*
単球数（10^3/μL）	0.24	0.13	0.18	0.10	0.13#	0.09#	0.17	0.08	0.16	0.08	0.15	0.08
好酸球数（10^3/μL）	0.12	0.11	0.09#	0.06#	0.12	0.06#	0.10	0.05	0.11	0.10	0.07	0.05
好塩基球数（10^3/μL）	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01#	0.01#	0.01	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.00*
血液生化学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
器官重量‡												
脾臓　（%）	NC	NC	4	12	−33#	−23#	−5	−3	−12	−15*	−27*	−29*
胸腺　（%）	NC	NC	−22#	−24#	−28#	−35#	−28	−36	−35	−50*	−36	−60*
子宮　（%）	NA	NC	NA	13	NA	−19	NA	−16	NA	−23*	NA	−27*

次ページに続く

2.6.7.17 J　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間反復併用投与毒性試験 添付資料番号：4.2.3.7.7-4

ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査 ［動物数］												
胸腺												
萎縮	[0]	[0]	[0]	± [2]	[0]	± [1]	[0]	± [2]	± [3]	± [2]	± [2]	± [5], + [1]
脾臓												
白脾髄，萎縮	[0]	[0]	± [2]	± [1]	± [3]	[0]	[0]	± [1]	± [1]	± [3]	± [4]	± [5]
髄外造血	± [8]	± [7]	± [5]	± [5]	± [4]	± [7]	± [8]	± [2]	± [6]	± [2]	± [3]	[0]
大腿骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [3]
胸骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [3]
肝臓												
単核細胞浸潤	± [9]	± [6]	± [9]	± [4]	± [7]	± [2]	± [9]	± [2]	± [6]	± [1]	± [4]	± [1]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，NA：該当なし，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

#：P<0.05（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とミコフェノール酸モフェチル単独投与群との有意差）

*：P<0.05（統計学的有意水準），Dunnett 検定（ミコフェノール酸モフェチル単独投与群とペフィシチニブ及びミコフェノール酸モフェチル併用投与群との有意差）

†：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。

‡：対照群との差の割合（%）を（投与群平均－対照群平均）／対照群平均× 100 として算出した。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 K　　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 13 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素塩

報告書の表題：A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Mycophenolate Mofetil in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）　　投与期間：13 週間　　添付資料番号：4.2.3.7.7-5

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）　　休薬期間：なし　　併用投与物質：ミコフェノール酸モフェチル

初回投与年月日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口投与　　報告書番号：015K-TX-0027

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 1 分間以内にミコフェノール酸モフェチルを投与した。

併用投与の影響：併用投与による相乗作用として，薬理作用による胸腺萎縮，貧血性の変化について，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。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数†		3／雄	3／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.500	0.500	0.500	0.250	0.500	0.500	0.500	0.500
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	0.250	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.250
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	0.500	0.500	0.500	0.250	0.500	0.250	0.500	0.250
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1750	4067	128	305	366	1200	1793	3123
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	2950	4807	351	401	792	1304	3177	3480
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	1963	4793	497	379	1068	1340	2193	2263
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	8401	8971	556	788	1655	2477	6403	9320
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	8015	7417	696	656	2343	2204	6106	6950
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	8924	6866	701	758	2111	2092	6450	6215

次ページに続く

2.6.7.17 K　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-5

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数†		3／雄	3／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ミコフェノール酸													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	0.500	0.250	NC	NC	0.500	0.250	0.250	0.500	0.500	0.500
	投与 49 日	NC	NC	0.500	0.250	NC	NC	0.500	0.250	0.500	0.250	0.500	1.00
	投与 91 日	NC	NC	0.250	0.250	NC	NC	0.500	0.250	0.500	0.250	0.500	1.00
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	3750	14543	NC	NC	3930	18667	3827	16067	7097	14593
	投与 49 日	NC	NC	22467	52000	NC	NC	22833	36733	21167	26633	28667	30167
	投与 91 日	NC	NC	25867	46300	NC	NC	38833	39167	17867	38833	22000	31100
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	28521	88406	NC	NC	46386	66189	36045	111794	51475	97228
	投与 49 日	NC	NC	78053	182348	NC	NC	114796	126038	94911	171584	98004	175949
	投与 91 日	NC	NC	107938	200452	NC	NC	116755	184400	85835	166071	87451	178960
ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.00	0.500	NC	NC	0.500	1.00	1.00	0.500	1.00	1.00
	投与 49 日	NC	NC	0.500	0.500	NC	NC	0.500	0.500	0.500	0.500	1.00	1.00
	投与 91 日	NC	NC	1.00	0.500	NC	NC	0.500	0.500	0.500	0.500	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	15237	18767	NC	NC	12853	14810	10487	15200	14900	11923
	投与 49 日	NC	NC	25633	24500	NC	NC	25100	20367	25033	16067	21000	13400
	投与 91 日	NC	NC	24900	25833	NC	NC	28900	25967	18533	14267	26767	14800
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	116965	118073	NC	NC	118032	108630	108316	99174	149726	114916
	投与 49 日	NC	NC	193164	133471	NC	NC	202558	118950	231820	121962	216004	134576
	投与 91 日	NC	NC	204195	148761	NC	NC	188741	174111	173679	105985	233837	151401
投与期間中の特記すべき所見													
動物数		10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

次ページに続く

2.6.7.17 K　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-5

ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査												
赤血球数（10^6/mm^3）	9.096	7.970	8.561$^{\#}$	7.281$^{\#\#}$	8.981	7.982	8.580	7.389	8.517	7.230	8.146	6.285**
ヘマトクリット値（%）	45.12	41.36	42.00$^{\#\#}$	36.93$^{\#\#}$	45.38	41.70	42.21	37.37	42.15	36.95	41.23	34.29*
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.49	14.47	14.18$^{\#\#}$	12.76$^{\#\#}$	15.59	14.74	14.20	12.92	14.20	12.84	14.00	11.81*
平均赤血球容積（fL）	49.65	51.94	49.11	50.79	50.53	52.26	49.28	50.63	49.59	51.15	50.70	54.71**
平均赤血球血色素量（pg）	17.05	18.18	16.59$^{\#}$	17.54$^{\#\#}$	17.38	18.48	16.59	17.51	16.71	17.79	17.22	18.82**
平均赤血球血色素濃度（g/dL）	34.34	35.00	33.79$^{\#\#}$	34.55$^{\#}$	34.35	35.37$^{\#}$	33.66	34.59	33.67	34.79	33.96	34.42
網状赤血球比率（%）	1.96	2.05	2.62$^{\#\#}$	1.93	1.60$^{\#\#}$	1.73	2.17	1.87	2.40	1.83	1.99*	2.13
血小板数（10^3/mm^3）	1028.6	1032.1	1064.0	1335.6$^{\#\#}$	978.0	954.5	1133.2	1303.6	1193.7	1275.8	1189.5	1540.4
白血球数（10^3/mm^3）	6.098	4.288	6.968	3.669	3.719$^{\#\#}$	3.590	6.694	3.104	6.116	3.128	4.426**	2.815*
リンパ球数（10^3/mm^3）	4.605	3.333	4.937	2.844	2.246$^{\#\#}$	2.539	4.592	2.418	3.484*	2.293	2.490**	2.040**
リンパ球比率（%）	75.09	77.38	71.33	78.69	60.38$^{\#\#}$	70.50	67.38	77.56	56.58**	73.00	58.36*	73.08
好酸球数（10^3/mm^3）	0.124	0.081	0.133	0.062	0.054$^{\#\#}$	0.056	0.142	0.058	0.133	0.075	0.079*	0.055
血液生化学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
器官重量												
脾臓　（mg）	907.1	580.3	894.5	548.3	628.5$^{\#\#}$	462.3$^{\#\#}$	812.6	517.5	745.4*	478.0*	625.0**	457.8**
（mg/100 g 体重）	168.7	190.1	167.0	187.9	114.9$^{\#\#}$	146.6$^{\#\#}$	156.1	174.5	144.0	160.6*	120.9**	156.1*
胸腺　（mg）	343.8	272.5	335.0	231.7	191.7$^{\#\#}$	285.9	267.4	253.5	258.7	223.5	220.0**	173.8*
（mg/100 g 体重）	64.4	89.4	63.2	78.8	34.9$^{\#\#}$	90.8	51.4	85.3	49.6	75.5	42.8*	59.9

次ページに続く

2.6.7.17 K　その他の毒性試験：ラットにおけるミコフェノール酸モフェチルとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-5

ペフィシチニブ／MMF 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/20		30/0		3/20		10/20		30/20	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査												
［動物数］												
胸骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]
胸腺												
萎縮	[0]	[0]	± [1]	± [2]	± [2]	± [1]	± [1]	± [1]	± [2]	± [1]	± [2]	± [4],+ [3]
脾臓												
濾胞萎縮	[0]	[0]	± [1]	± [1]	± [2]	± [2]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	± [1]
髄外造血	± [1]	± [1]	± [5],+ [2]	± [1]	± [2]	± [1]	± [6],+ [1]	[0]	± [8]	[0]	± [6]	[0]
腸間膜リンパ節												
濾胞萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]
パイエル板												
濾胞萎縮	± [1]	[0]	[0]	± [2]	[0]	[0]	± [1]	± [2]	[0]	± [1]	[0]	± [2]
胃												
腺胃，上皮細胞，好塩基性変化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とミコフェノール酸モフェチル単独投与群との有意差）

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定（ミコフェノール酸モフェチル単独投与群とペフィシチニブ及びミコフェノール酸モフェチル併用投与群との有意差）

†：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。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 L　　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 4 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 4-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Methotrexate Hydrate in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
投与期間：4 週間
添付資料番号：4.2.3.7.7-6(参)
試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
併用投与物質：メトトレキサート
初回投与年月日：雄：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：経口投与
報告書番号：015K-TX-0031
GLP 適用：非適用

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 1 分間以内にメトトレキサートを投与した。
併用投与の影響：ペフィシチニブあるいはメトトレキサートの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，腸間膜リンパ節の傍皮質拡大が新たに認められた。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数†		3／雄	3／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50	0.50
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.50	0.50	1.00	0.50	0.50	0.50
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.50	0.25	0.25	0.50	0.50	0.50
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	2340	3950	173	266	536	856	1950	5070
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	1690	2610	168	277	587	1280	1730	4520
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	2520	6430	246	425	701	1190	4000	6330
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	7373.9	10064.9	525.5	697.5	2128.2	2646.3	8117.3	12449.7
	投与 14 日	NC	NC	NC	NC	7934.5	4737.9	553.7	523.7	1918.0	2447.9	6989.9	6749.8
	投与 28 日	NC	NC	NC	NC	8648.9	6138.1	653.9	559.0	2264.9	2470.1	9737.2	7700.3

次ページに続く

2.6.7.17 L　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-6(参)

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数†		3／雄	3／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
メトトレキサート													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	0.5	NC	NC	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5
	投与 14 日	NC	NC	0.5	0.5	NC	NC	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
	投与 28 日	NC	NC	0.5	0.25	NC	NC	1.0	0.25	1.0	0.5	1.0	0.5
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	75.5	55.7	NC	NC	62.2	67.0	71.8	59.7	42.9	34.4
	投与 14 日	NC	NC	81.3	79.5	NC	NC	75.2	76.2	66.4	81.1	37.5	39.6
	投与 28 日	NC	NC	95.5	91.4	NC	NC	68.5	74.6	79.0	79.8	34.8	40.2
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	247	175	NC	NC	222	168	247	196	192	152
	投与 14 日	NC	NC	218	151	NC	NC	205	149	208	189	164	112
	投与 28 日	NC	NC	243	146	NC	NC	192	131	207	153	169	93.4
投与期間中の特記すべき所見													
動物数		10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数		5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
次ページに続く													

2.6.7.17 L　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-6(参)

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査												
赤血球数（10^6/mm^3）	7.803	7.676	5.115$^{\#\#}$	6.549	7.953	7.444	4.514	7.100	5.200	7.362	7.192	7.275
ヘマトクリット値（%）	45.41	42.13	29.76$^{\#}$	37.80	45.46	41.59	27.38	39.68	30.53	41.14	41.21	41.30
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.53	14.70	10.57$^{\#}$	13.34	15.61	14.71	9.83	13.99	10.76	14.54	14.38	14.47
平均赤血球容積（fL）	58.19	54.92	58.03	57.73$^{\#\#}$	57.18$^{\#}$	55.87	60.64*	56.12	58.83	55.92	57.82	56.82
平均赤血球血色素量（pg）	19.93	19.15	20.81$^{\#\#}$	20.43$^{\#\#}$	19.64	19.77$^{\#}$	21.90	19.79	20.90	19.78	20.22	19.94
平均赤血球血色素濃度（g/dL）	34.24	34.87	35.85$^{\#\#}$	35.38	34.35	35.36	36.11	35.24	35.52	35.39	34.96*	35.08
網状赤血球比率（%）	1.90	1.74	0.82$^{\#}$	1.64	1.90	1.56	0.40	1.31	0.60	1.54	1.45	1.35
血小板数（10^3/mm^3）	1172.4	1252.0	2501.9$^{\#\#}$	1746.0	1057.4	1148.1	2663.9	1476.9	2338.0	1341.1	1485.6**	1277.2
白血球数（10^3/mm^3）	9.073	5.512	10.108	5.750	6.467$^{\#}$	4.370	9.270	5.557	8.318	4.455	5.659**	3.704
リンパ球数（10^3/mm^3）	7.539	4.445	8.184	4.698	5.243$^{\#}$	3.168	7.540	4.255	6.944	3.428	4.398**	2.708*
好酸球数（10^3/mm^3）	0.097	0.075	0.137	0.086	0.046$^{\#\#}$	0.051	0.111	0.064	0.097	0.061	0.058**	0.040**
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）	84.8	101.8	132.1$^{\#}$	128.8$^{\#}$	89.6	94.0	142.6	107.5	119.8	109.3	115.7	95.3*
カリウム（mEq/L）	4.14	3.97	4.82$^{\#}$	4.29$^{\#}$	4.08	3.90	4.88	3.99	4.58	4.01	4.34	3.92*
γ-グロブリン比率（%）	3.72	4.85	3.00$^{\#\#}$	3.70$^{\#\#}$	3.78	5.13	2.89	3.81	3.03	4.09	2.96	4.82*
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
器官重量												
胸腺　（mg）	464.8	482.8	376.1$^{\#}$	503.8	425.0	402.3	479.4	445.0	404.2	384.1	356.5	326.4**
（mg/100 g 体重）	127.6	209.1	105.3$^{\#}$	208.5	117.6	173.3	130.2	200.3	111.1	168.6	97.4	142.4**
脾臓　（mg）	799.4	578.7	895.7	649.9	565.0$^{\#\#}$	484.4$^{\#}$	796.4	518.0*	685.7**	576.6	593.0**	418.7**
（mg/100 g 体重）	218.5	250.1	249.4	272.8	157.2$^{\#\#}$	209.1$^{\#\#}$	218.2	230.6*	189.7**	253.4	160.8**	184.8**

次ページに続く

2.6.7.17 L　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 4 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-6(参)

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査 ［動物数］												
胸骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	± [3]	± [1]	± [1]	[0]	± [6]	± [2]	± [5]	[0]	± [2]	± [1]
大腿骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	± [4]	± [1]	± [2]	± [1]	± [3], ＋ [2]	± [2]	± [4], ＋ [3]	± [1]	± [2], ＋ [1]	＋ [1]
腸間膜リンパ節												
傍皮質，拡大	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	[0]	± [3]	[0]	± [3], ＋ [2]	[0]
腎臓												
腎乳頭，壊死	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，＋：軽度，++：中等度，+++：高度，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とメトトレキサート単独投与群との有意差）

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定（メトトレキサート単独投与群とペフィシチニブ及びメトトレキサート併用投与群との有意差）

†：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。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 M　　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 13 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Methotrexate Hydrate in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
投与期間：13 週間
添付資料番号：4.2.3.7.7-7(参)

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
併用投与物質：メトトレキサート

初回投与年月日：雄：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：経口投与
報告書番号：015K-TX-0032

GLP 適用：非適用

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 1 分間以内にメトトレキサートを投与した。投与 50 日からメトトレキサートの投与量を 0.1 mg/kg に減らした。

併用投与の影響：メトトレキサートを投与した多くの動物が死亡又は瀕死状態により屠殺され，併用投与による影響を評価できなかった。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）†		0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数‡		3／雄	3／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25	0.50
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.50	0.25	0.50	0.25	1.00	0.50	0.25
	投与 91 日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	2150	2340	98.9	209	501	801	2000	3080
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	1590	2490	533	578	2100	857	4810	3780
	投与 91 日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	6246.9	7475.3	461.5	656.4	1933.5	2381.1	6304.5	7524.1
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	4604.3	6324.4	998.5	1926.9	4750.8	2048.2	8852.5	6704.2
	投与 91 日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

次ページに続く

2.6.7.17 M　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 13 週間反復併用投与毒性試験　添付資料番号：4.2.3.7.7-7(参)

トキシコキネティクス												
ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）†		0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数‡		3／雄	3／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
メトトレキサート													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	1.0	1.0	NC	NC	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0
	投与 49 日	NC	NC	0.5	0.5	NC	NC	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5
	投与 91 日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	71.8	55.7	NC	NC	62.5	61.8	67.9	55.8	54.9	50.0
	投与 49 日	NC	NC	93.6	91.9	NC	NC	75.9	134	58.6	64.5	41.2	43.0
	投与 91 日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	303	213	NC	NC	253	220	224	167	185	160
	投与 49 日	NC	NC	260	267	NC	NC	284	254	232	147	164	106
	投与 91 日	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
投与期間中の特記すべき所見													
動物数		10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	7	4	0	0	8	4	7	1	3	0
体重（g）													
	投与 1 日（投与前）	218.7	167.1	218.2	167.5	217.9	166.7	219.4	166.2	217.3	166.2	219.5	166.1
	投与 1 週	277.5	185.5	271.6	185.1	274.1	186.5	274.1	185.4	275.3	180.9	274.8	184.8
	投与 4 週	422.0	250.3	413.7	239.3	424.5	247.8	413.4	241.4	427.1	241.4	411.0	241.2
	投与 5 週	456.2	266.0	440.8	257.2	459.8	262.3	443.1	257.0	456.8	256.9	441.3	256.2
	投与 6 週	482.8	278.4	448.2#	268.5	485.4	274.9	449.7	266.7	467.4	267.2	460.1	269.2
	投与 7 週	502.7	284.2	432.6##	268.3	507.6	275.7	439.6	271.1	451.8	273.3	463.5	275.2
	投与 8 週	525.6	288.4	415.0##	264.9	528.5	282.2	419.0	269.4	417.0	274.8	459.7	280.1
	投与 9 週	546.1	302.7	393.0##	267.4	551.9	293.0	419.8	279.7	383.6	290.8	475.4	291.4
	投与 10 週	563.6	312.1	397.0#	279.5	568.4	305.0	412.3	294.3	438.7	299.1	547.3	300.3
	投与 11 週	580.9	323.9	473.3	293.9	584.1	309.1	409.6	290.8	425.0	307.2	565.4	306.2
	投与 12 週	595.5	329.6	492.7	319.0	597.9	319.9	400.8	298.7	423.0	311.9	578.9	314.1
	投与 13 週	606.4	332.7	500.0	323.7	611.3	325.3	472.0	313.2	392.0	311.0	590.7	317.8

次ページに続く

2.6.7.17 M　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-7(参)

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）†	0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
体重増加量（g）												
投与 1 週	58.8	18.4	53.4	17.6	56.2	19.8	54.7	19.2	58.0	14.7	55.3	18.7
投与 4 週	36.2	20.0	34.1	14.0	39.7	19.3	35.4	16.4	39.9	16.7	36.3	14.7
投与 5 週	34.2	15.7	27.1##	17.9	35.3	14.5	29.7	15.6	29.7	15.5	30.3	15.0
投与 6 週	26.6	12.4	7.4##	11.3	25.6	12.6	6.6	9.7	14.7	10.3	18.8	13.0
投与 7 週	19.9	5.8	−15.6##	−0.2	22.2	0.8	−15.9	4.4	−15.7	6.1	3.4	6.0
投与 8 週	22.9	4.2	−22.7##	−3.6	20.9	6.5	−20.6	−1.7	−34.8	1.5	−3.8	4.9
投与 9 週	20.5	14.3	−34.9##	2.6	23.4	10.8	−12.2	4.8	−35.3	9.6	8.0	11.3
投与 10 週	17.5	9.4	−27.4	3.9	16.5	12.0	−7.5	4.8	−15.3	8.3	22.6	8.9
投与 11 週	17.3	11.8	3.7	0.9	15.7	4.1#	−12.4	−3.5	−13.7	8.1	18.1	5.9
投与 12 週	14.6	5.7	19.3	9.2	13.8	10.8	−26.3	0.4	−2.0	4.7	13.4	7.9
投与 13 週	10.9	3.1	7.3	4.7	13.4	5.4	−4.5	5.7	−31.0	−0.9	11.9	3.7
摂餌量（g/日）												
投与前（−3 日～−1 日）	24.3	19.9	24.0	20.1	24.8	19.7	24.6	19.5	24.5	19.1	24.7	19.5
投与 1 週（1 日～7 日）	28.4	19.9	27.1	20.0	28.5	20.0	27.8	20.1	28.4	19.6	28.9	19.9
投与 4 週（21 日～28 日）	31.1	22.2	30.1	20.7	32.3	21.7	30.3	21.0	32.2	21.0	30.5	21.3
投与 5 週（28 日～35 日）	31.3	21.7	29.8	20.8	32.2	21.7	29.6	21.0	31.6	21.1	30.5	21.0
投与 6 週（35 日～42 日）	31.2	22.0	26.7##	21.0	31.7	20.9	27.2	20.4	28.4	20.1	29.3	20.2
投与 7 週（42 日～49 日）	30.0	20.0	21.2##	19.0	30.3	18.4	22.9	19.1	22.9	19.0	25.9	19.9
投与 8 週（49 日～56 日）	30.9	19.8	18.4##	17.2	30.8	19.5	18.3	17.6	16.1	18.5	23.4	20.0
投与 9 週（56 日～63 日）	32.0	20.9	14.9##	17.1	31.4	19.8	18.7	18.1	12.6	19.6	25.2	20.0
投与 10 週（63 日～70 日）	30.4	21.6	15.0#	18.9	31.0	20.9	18.2	19.8	15.0	20.3	30.1	20.6
投与 11 週（70 日～77 日）	31.2	22.2	23.7	19.1	31.4	20.6	15.6	18.1	16.7	20.6	30.9	20.8
投与 12 週（77 日～84 日）	31.1	21.2	25.3	22.0	30.9	20.8	18.0	18.1	17.0	19.7	29.6	20.7
投与 13 週（84 日～91 日）	30.1	20.4	26.3	20.5	29.6	20.3	19.0	19.5	15.0	18.2	28.4	19.9

次ページに続く

2.6.7.17 M　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-7(参)

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）†	0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
一般状態 ［動物数］§												
皮膚蒼白	---	---	P [8]	P [4]	---	---	P [9]	P [4]	P [9]	P [2]	P [4]	---
自発運動減少	---	---	P [7]	P [3]	---	---	P [8]	P [4]	P [8]	P [2]	P [3]	---
削痩	---	---	P [6]	P [3]	---	---	P [7]	P [3]	P [7]	---	P [2]	---
便量減少	---	---	P [8]	P [3]	---	---	P [8]	P [4]	P [8]	P [2]	P [4]	---
無便	---	---	P [3]	---	---	---	---	---	P [2]	P [1]	P [1]	---
赤色尿（潜血陽性）	---	---	P [3]	P [1]	---	---	P [1]	P [3]	P [1]	---	P [1]	---
低体温	---	---	P [4]	P [2]	---	---	P [3]	P [3]	P [4]	P [1]	---	---
腹臥	---	---	---	P [1]	---	---	---	P [1]	P [2]	P [1]	---	---
横臥	---	---	P [1]	P [1]	---	---	---	---	---	---	---	---
頻呼吸	---	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---	---
呼吸緩徐	---	---	---	---	---	---	P [1]	P [1]	---	---	---	---
流涎	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---	---	---	---
赤色鼻汁の跡	---	---	---	---	---	---	P [2]	P [1]	P [1]	---	---	---
流涙	---	---	---	---	---	---	P [1]	P [1]	---	---	---	---
異常呼吸音	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---	---	---
腫脹（鼻部）	---	---	---	---	---	---	---	---	P [1]	---	---	---
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

次ページに続く

2.6.7.17 M　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 13 週間反復併用投与毒性試験　添付資料番号：4.2.3.7.7-7(参)

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）†	0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	9／雄	10／雌	9／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査¶												
投与 7 週												
赤血球数（10^6/mm^3）	8.682	8.146	3.704##	6.008#	8.962	8.282	3.029	6.558	2.891	7.578	6.104	8.056
ヘマトクリット値（%）	48.38	47.90	21.14##	35.36#	52.28#	48.52	18.33	38.40	17.36	45.22*	35.70	46.36
ヘモグロビン濃度（g/dL）	16.24	15.68	7.00##	11.66#	17.06	16.08	6.02	12.70	5.60	14.88*	11.80	15.72
網状赤血球比率（%）	2.57	3.01	0.63##	1.79#	2.57	2.64	0.62	1.28	0.49	2.24	1.71	2.73
血小板数（10^3/mm^3）	1298.0	1302.2	1883.4#	2008.6##	1381.2	1242.0	2082.0	2103.4	2246.2	1583.4	1849.2	1344.8**
白血球数（10^3/mm^3）	13.502	12.984	12.804	8.812##	9.518##	7.244##	11.560	8.860	11.416	7.522	8.246*	6.256**
動物数	10／雄	10／雌	3／雄	6／雌	10／雄	10／雌	2／雄	6／雌	3／雄	9／雌	7／雄	10／雌
血液学的検査¶												
投与終了時												
赤血球数（10^6/mm^3）	9.129	8.036	6.447	8.092	8.704	8.069	5.095	8.055	3.327	7.260	8.681	7.886
ヘマトクリット値（%）	45.92	43.27	34.13	44.57	45.09	43.83	26.45	43.85	18.60	39.62	46.37	42.56
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.44	14.80	11.13	15.28	15.08	15.11	8.90	15.07	6.07	13.53	15.53	14.72
網状赤血球比率（%）	1.84	1.97	9.40#	1.77	2.20	1.87	5.20	1.68	5.33	1.82	1.71*	2.41
白血球数（10^3/mm^3）	6.815	5.305	5.503#	4.192	4.867##	3.595	3.970	4.215	5.443	3.709	4.389	3.866
リンパ球数（10^3/mm^3）	5.170	4.133	4.317	3.108	3.381##	2.514##	2.730	3.315	2.943	2.754	3.130	2.817
血液生化学的検査††												
グロブリン（g/dL）	3.14	2.74	2.73	2.48##	3.10	2.61	2.40	2.47	2.30	2.40	2.91	2.70
γ-グロブリン比率（%）	5.41	5.05	4.30	4.28##	5.14	5.92##	6.10	4.40	4.50	5.13	4.79	5.42*
アルブミン／グロブリン比	0.957	1.349	1.127	1.482#	0.995	1.343	1.205	1.428	1.457	1.488	1.094	1.319
剖検‡‡												
［動物数］												
下垂体												
褪色	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[2]	[1]	[0]	[0]
胸腺												
小型化	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0]	[2]	[1]	[0]	[0]

次ページに続く

2.6.7.17 M　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサートとの 13 週間反復併用投与毒性試験　添付資料番号：4.2.3.7.7-7(参)

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）†	0/0（対照）		0/0.2		30/0		3/0.2		10/0.2		30/0.2	
動物数	10／雄	10／雌	3／雄	6／雌	10／雄	10／雌	2／雄	6／雌	3／雄	9／雌	7／雄	10／雌
器官重量§§												
脾臓　（mg）	1012.6	635.3	917.7	649.7	739.4##	468.2##	689.5	546.0	507.7	475.9*	734.0	501.0*
（mg/100 g 体重）	177.2	207.0	202.3	213.3	128.8##	153.7##	156.5	186.8	134.0*	161.6**	132.0*	168.7*
腎臓　（mg）	3726.9	2064.3	3883.3	2031.2	3890.4	1938.6	3915.5	1985.8	3345.0	1964.8	3669.4	2010.2
（mg/100 g 体重）	655.4	666.5	856.3#	676.3	676.7	638.8	952.5	678.0	993.3	687.0	662.7	677.2

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

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とメトトレキサート単独投与群との有意差）

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定（メトトレキサート単独投与群とペフィシチニブ及びメトトレキサート併用投与群との有意差）

†：メトトレキサートの投与量は，投与 49 日までは 0.2 mg/kg，投与 50 日からは 0.1 mg/kg に変更した。

‡：トキシコキネティクスパラメータは，投与 1 日は 3 例／群／時点のデータ，投与 49 日は 2 又は 3 例／群／時点のデータを用いて算出した。

§：死亡又は瀕死屠殺動物を含む。

¶：重度の貧血性変化（赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度の減少），網状赤血球比率の減少，リンパ球数の低値，血小板数の減少，及び又は凝固系パラメータの異常（フィブリノーゲンの減少及びプロトロンビン及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長）が瀕死動物にみられ，ほぼ同様な変化がメトトレキサート投与群の 5 例の生存動物で認められた。

††：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，アルカリフォスファターゼ，総ビリルビン，中性脂肪及び又は血中尿素窒素の増加及び又はグルコースの減少が瀕死動物でみられ，総コレステロール，クレアチニン，無機リン，カルシウム，ナトリウム，カリウム及び又はクロライドの増加及び又は総タンパク質及びグロブリンの減少を伴っていた。これらの変化の多くは，投与終了時の貧血動物でも認められた。

‡‡：死亡又は瀕死屠殺動物では，肝臓，脾臓，肺，下垂体及び甲状腺の蒼白化，膀胱の赤色尿貯留，腹部又は胸部の体液貯留，気管／気管支の白色泡沫状体液の貯留，肺，胸腺及び皮下組織（頸部）の浮腫，肺の赤色点，心耳の白色又は赤色点，下顎リンパ節の肥大，鼻の腫脹，精巣又は下垂体の赤色の退色及び胸腺の小型化が認められた。

§§：死亡又は瀕死屠殺動物では，心臓，肺，腎臓及び副腎重量の増加，及び胸腺，脾臓及び精嚢重量の減少が認められた。これらの変化の多くは，投与終了時の貧血動物でも認められた。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 N　　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサート（0.1 mg/kg/日）との 13 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study with ASP015K Hydrobromide and Methotrexate Hydrate (0.1 mg/kg/day) in Rats

動物種／系統：ラット／Crl:CD（SD）
投与期間：13 週間
添付資料番号：4.2.3.7.7-8

試験開始時週齢：6 週齢（投与開始時）
休薬期間：なし
併用投与物質：メトトレキサート

初回投与年月日：雄：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：経口投与
報告書番号：015K-TX-0033

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩を最初に投与し，その後 1 分間以内にメトトレキサートを投与した。

併用投与の影響： ペフィシチニブあるいはメトトレキサートの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。また，併用投与により新たな毒性も認められなかった。

トキシコキネティクス													
ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）		0/0（対照）		0/0.1		30/0		3/0.1		10/0.1		30/0.1	
動物数†		3／雄	3／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
ペフィシチニブ													
t_{max} (h)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	0.50	0.25	0.50	0.50	0.25	0.50	0.50	0.50
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	0.25
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	0.25	0.25	0.50	0.50	0.25	0.50	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	2410	3150	156	176	511	925	2730	2610
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	2990	4280	267	368	407	1170	2860	5830
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	5570	4550	278	401	622	1110	2920	5130
AUC_{24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	9158.7	7139.9	489.8	609.5	2036.3	2148.8	7742.1	7549.5
	投与 49 日	NC	NC	NC	NC	8030.0	6952.6	559.3	655.6	1998.8	1940.2	8439.7	7948.8
	投与 91 日	NC	NC	NC	NC	8793.4	7046.5	640.0	726.5	2515.3	1980.3	9681.7	6961.3

次ページに続く

2.6.7.17 N　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサート（0.1 mg/kg/日）との 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-8

トキシコキネティクス												
ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/0.1		30/0		3/0.1		10/0.1		30/0.1	
動物数†	3／雄	3／雌	9／雄	9／雌	9／雄	9／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌	12／雄	12／雌
メトトレキサート												
t_{max} (h) 投与 1 日	NC	NC	0.5	0.5	NC	NC	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
投与 49 日	NC	NC	0.5	0.25	NC	NC	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
投与 91 日	NC	NC	0.5	0.25	NC	NC	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL) 投与 1 日	NC	NC	27.6	27.8	NC	NC	25.1	21.8	23.5	23.5	21.4	18.7
投与 49 日	NC	NC	51.3	50.7	NC	NC	33.9	43.1	27.7	33.4	17.8	21.9
投与 91 日	NC	NC	62.2	51.7	NC	NC	38.7	48.5	25.1	31.8	15.4	21.0
AUC_{24} (ng·h/mL) 投与 1 日	NC	NC	99.7	73.1	NC	NC	88.1	72.3	107	69.5	85.0	80.6
投与 49 日	NC	NC	126	84.3	NC	NC	106	85.5	97.0	75.5	73.6	80.1
投与 91 日	NC	NC	114	88.7	NC	NC	107	93.1	95.2	71.3	69.7	62.1
投与期間中の特記すべき所見												
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1‡	0	0	0
体重	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
摂餌量	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
一般状態	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
眼科学的検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
動物数	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌	5／雄	5／雌
尿検査	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
次ページに続く												

2.6.7.17 N　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサート（0.1 mg/kg/日）との 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-8

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/0.1		30/0		3/0.1		10/0.1		30/0.1	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
血液学的検査												
赤血球数（10^6/mm^3）	9.224	8.144	8.749§	8.106	9.073	8.078	9.207	8.157	9.058	8.248	9.048	7.984
ヘマトクリット値（%）	46.15	42.58	43.41§	42.34	45.56	43.39	46.28	42.90	45.74	42.78	45.52	42.69
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.60	14.72	14.87§	14.86	15.58	15.21	15.84	14.94	15.57	14.85	15.57	14.93
網状赤血球比率（%）	1.86	1.94	1.77§	1.80	1.65	1.89	1.85	1.91	1.66	1.69	1.81	1.90
血小板数（10^3/mm^3）	1056.5	1132.8	1183.9§	1076.5	969.4	977.7$^{\#\#}$	1030.1	1019.5	986.3	987.9	1064.8	1010.5
白血球数（10^3/mm^3）	6.825	5.052	6.550	4.134	4.312$^{\#\#}$	3.887$^{\#}$	6.037	4.490	5.553	4.035	4.289**	3.386
リンパ球数（10^3/mm^3）	5.437	3.978	5.108	3.115	2.767$^{\#\#}$	2.818$^{\#}$	4.585	3.143	4.220	2.702	2.948**	2.201
リンパ球比率（%）	79.86	78.15	77.38	75.44	66.25$^{\#}$	71.78	74.51	69.60	75.29	67.41	67.66*	65.43*
好酸球数（10^3/mm^3）	0.114	0.086	0.111	0.096	0.057$^{\#\#}$	0.073	0.108	0.087	0.102	0.078	0.077	0.063
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）	73.8	101.9	95.3§	97.0	74.3	84.7	75.4	97.1	74.2	83.4	76.8	99.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）	24.5	35.8	41.9§	29.1	23.9	21.6	27.1	35.9	23.9	36.9	25.6	29.1
剖検［動物数］	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]
器官重量												
脾臓　（mg）	906.2	644.3	865.2	578.5	661.3$^{\#\#}$	468.7$^{\#\#}$	834.8	506.6	787.3	501.7*	661.7**	449.2**
（mg/100 g 体重）	169.0	216.9	161.9	203.5	123.8$^{\#\#}$	165.8$^{\#}$	149.5	177.3	144.1	169.7*	113.9**	158.3**
胸腺　（mg）	298.3	264.6	271.8	241.8	194.9$^{\#\#}$	237.2	268.7	263.6	314.4	259.3	229.8	223.3
（mg/100 g 体重）	55.8	88.8	50.6	84.7	36.5$^{\#\#}$	83.4	48.1	92.3	57.3	87.9	40.0	78.2
前立腺　（mg）	1360.2	NA	1320.9¶	NA	1376.4	NA	1407.1	NA	1361.1	NA	1403.3	NA
（mg/100 g 体重）	253.9	NA	244.6¶	NA	260.0	NA	252.9	NA	250.9	NA	243.5	NA

次ページに続く

2.6.7.17 N　その他の毒性試験：ラットにおけるメトトレキサート（0.1 mg/kg/日）との 13 週間反復併用投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-8

ペフィシチニブ／メトトレキサート 1 日投与量（mg/kg）	0/0（対照）		0/0.1		30/0		3/0.1		10/0.1		30/0.1	
動物数	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌	10／雄	10／雌
病理組織学的検査												
［動物数］												
胸骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [1]	± [1]	[0]	± [1]	[0]	± [1]	± [2]	[0]
大腿骨髄												
細胞数減少	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]	[0]
胸腺												
萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	[0]
脾臓												
濾胞萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [1]	± [1]	[0]	[0]	[0]	[0]	± [2]	± [1]
腸間膜リンパ節												
濾胞萎縮	[0]	[0]	[0]	[0]	± [3]	± [2]	[0]	[0]	± [1]	[0]	± [3]	[0]

---：特記すべき所見なし，病理組織所見のグレード：±：軽微，+：軽度，++：中等度，+++：高度，NC：算出せず，SD：Sprague Dawley

#，##：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Student の t 検定（対照群とペフィシチニブ単独投与群との有意差，対照群とメトトレキサート単独投与群との有意差）

*，**：P<0.05，P<0.01（統計学的有意水準），Dunnett 検定（メトトレキサート単独投与群とペフィシチニブ及びメトトレキサート併用投与群との有意差）

†：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。

‡：投与 78 日の投与前に死亡状態で見つかった。死因は肺への誤投与によるものと判断された。

§：雄 1 例に認められた異常：赤血球数低値（$4.59\times10^6/mm^3$），ヘマトクリット値低値（21.9%），ヘモグロビン濃度低値（7.8 g/dL），網状赤血球比率低値（0.0%），血小板数高値（$2273\times10^3/mm^3$），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（273 IU/L）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ高値（201 IU/L）

¶：雄 1 例に認められた異常：前立腺重量低値（666 mg）及び前立腺相対重量低値（148 mg/100 g 体重）

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 O　　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

報告書の表題：A Phototoxicity Study of ASP015K Hydrobromide in Balb/c 3T3 Cells

試験の種類：Balb/c マウス胎児由来線維芽細胞を用いる光毒性試験

独立して実施した試験数：2

細胞の種類：Balb/c マウス胎児由来線維芽細胞

溶媒：ペフィシチニブ臭化水素酸塩：ジメチルスルホキシド，陽性対照：エタノール

照射条件：UV-A 1.7 mW/cm^2 50 分間（UV-A 5 J/cm^2）

測定／培養条件：ニュートラルレッドの吸光度（540 nm）

細胞毒性：UV 照射下で細胞生存率の用量依存的な減少がみられたが，析出しない最高用量まで 50%より高い細胞毒性がみられなかった。

特記事項：なし

光毒性：なし

添付資料番号：4.2.3.7.7-9

報告書番号：015K-TX-0043

GLP 適用：適

プレート数：6

分析細胞数／培養：－

処理日：第 1 回アッセイ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び第 2 回アッセイ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

次ページに続く

2.6.7.17 O　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-9

第 1 回アッセイ（用量設定試験）					
処理条件	被験物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）
照射なし	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	0	0.9501	100	ND
		0.781	0.9299	97.9	
		1.56	0.9248	97.3	
		3.13	0.9689	102.0	
		6.25	0.9677	101.9	
		12.5	1.0128	106.6	
		25	0.9711	102.2	
		50	0.9372	98.6	
		100†	0.8233	86.7	
照射あり	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	0	0.9374	100	ND
		0.781	0.9105	97.1	
		1.56	0.9130	97.4	
		3.13	0.8989	95.9	
		6.25	0.8797	93.8	
		12.5	0.8507	90.8	
		25	0.7903	84.3	
		50	0.6909	73.7	
		100†	0.4223	45.1	

次ページに続く

2.6.7.17 O　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-9

第 2 回アッセイ（主試験）

処理条件	被験物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE
照射なし	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	0	0.9282	100	ND	ND	0.011
		3.35	0.9385	101.1			
		5.36	0.9444	101.7			
		8.58	0.9418	101.5			
		13.7	0.8731	94.1			
		22.0	0.8898	95.9			
		35.2	0.8980	96.7			
		56.3	0.7946	85.6			
		90†	0.7597	81.8			
照射あり	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	0	0.8856	100	ND		
		3.35	0.8880	100.3			
		5.36	0.8935	100.9			
		8.58	0.8911	100.6			
		13.7	0.8582	96.9			
		22.0	0.8133	91.8			
		35.2	0.7801	88.1			
		56.3	0.6710	75.8			
		90†	0.5646	63.8			

判定‡：光毒性なし

次ページに続く

2.6.7.17 O　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-9

第 2 回アッセイ（主試験）							
処理条件	被験物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE
照射なし	CPZ（陽性対照物質）	0	0.9072	100	36.151	20.862	0.421
		0.391	0.8939	98.5			
		0.781	0.9007	99.3			
		1.56	0.8938	98.5			
		3.13	0.8901	98.1			
		6.25	0.8676	95.6			
		12.5	0.8366	92.2			
		25	0.7292	80.4			
		50	0.1050	11.6			
照射あり	CPZ（陽性対照物質）	0	0.8554	100	1.733		
		0.391	0.8462	98.9			
		0.781	0.8017	93.7			
		1.56	0.5423	63.4			
		3.13	0.0590	6.9			
		6.25	0.0611	7.1			
		12.5	0.0577	6.7			
		25	0.0566	6.6			
		50	0.0588	6.9			

CPZ：塩酸クロルプロマジン，MPE：Mean photo effect，ND：算出できず，PIF：Photo irritation factor

†：処理開始時には 100 μg/mL まで処理混液中に被験物質の析出はみられなかったが，処理終了時には 90 μg/mL 以上で析出が認められたため，90 μg/mL 以上での細胞生存率は評価しなかった。

‡：照射下及び非照射下における細胞生存率の IC50 を算出できなかったため，MPE に基づき試験結果を判定した。