デルゴシチニブ

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.4 非臨床試験の概括評価

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 4
2.4 非臨床試験の概括評価 7
2.4.1 非臨床試験計画概要 7
2.4.1.1 背景 7
2.4.1.2 薬理試験 8
2.4.1.3 薬物動態試験 8
2.4.1.4 毒性試験 9
2.4.2 薬理試験 10
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 10
2.4.2.2 副次的薬理試験 12
2.4.2.3 安全性薬理試験 13
2.4.2.4 代謝物，光学異性体及び不純物の薬理作用 14
2.4.2.5 薬物相互作用 14
2.4.3 薬物動態試験 15
2.4.3.1 分析方法 15
2.4.3.2 吸収 15
2.4.3.3 分布 16
2.4.3.4 代謝 17
2.4.3.5 排泄 19
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 20
2.4.3.7 その他の薬物動態試験 20
2.4.4 毒性試験 21
2.4.4.1 単回投与毒性試験 21
2.4.4.2 反復投与毒性試験 24
2.4.4.3 遺伝毒性試験 32
2.4.4.4 がん原性試験 33
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 39
2.4.4.6 局所刺激性試験 46
2.4.4.7 その他の毒性試験 47
2.4.4.8 安全域の計算に用いる AD 患者における推定全身曝露量 52
2.4.5 総括及び結論 54
2.4.5.1 薬理作用 54
2.4.5.2 薬物動態 54
2.4.5.3 安全性 56
2.4.5.4 まとめ 60
2.4.6 参考文献 62

表目次

表 1　マウス単回経口投与予備 TK 試験　全身曝露，一般状態及び死亡状況.....23
表 2　ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験　全身曝露，一般状態及び死亡状況.....23
表 3　イヌ単回経口投与予備 TK 試験　全身曝露及び一般状態.....24
表 4　主な反復経口投与毒性試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比.....32
表 5　ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験において発生頻度が増加した腫瘍性／前腫瘍性変化の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比.36
表 6　マウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験（用量設定試験を含む）の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比.....36
表 7　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比.....40
表 8　胚･胎児発生に関する試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比.....42
表 9　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.....43
表 10　幼若ラットを用いた試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比.....45

図目次

図 1　^{14}C-デルゴシチニブの構造及び標識位置.....15
図 2　デルゴシチニブの推定代謝経路.....19

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-デルゴシチニブ	^{14}C-labeled delgocitinib，^{14}C で標識したデルゴシチニブ
A/G 比	Albumin/globulin ratio，アルブミン／グロブリン比
AD	Atopic dermatitis，アトピー性皮膚炎
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate，アデノシン三リン酸
$AUC_{0\text{-}8}$	Area under the concentration-time curve from the time of dosing until the 8 hour time point，投与後 8 時間までの薬物血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the concentration-time curve from the time of dosing until the 24 hour time point，投与後 24 時間までの薬物血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration-time curve from the time of dosing to infinity，投与後無限大時間までの薬物血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the concentration-time curve from the time of dosing until the last time point，投与後最終測定可能時点までの薬物血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability，バイオアベイラビリティ
BCOP 試験	Bovine corneal opacity and permeability test, ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験
BCRP	Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白
BID	Twice a day (Bis in die)，1 日 2 回
BUN	Blood urea nitrogen，尿素窒素
Ca	Calcium，カルシウム
CCK	Cholecystokinin，コレシストキニン
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cell，ヒト結腸腺癌由来細胞
C_{max}	Maximum concentration，最高濃度
CRP	C-reactive protein，C 反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide，ジメチルスルホキシド
DNCB	2, 4-dinitrochlorobenzene，2, 4-ジニトロクロロベンゼン
E. coli	Escherichia coli，大腸菌
ee	Enantiomeric excess，鏡像体過剰率
EPO	Erythropoietin，エリスロポエチン
eq.	Equivalent，当量
Flt-3	FMS-like tyrosine kinase 3，FMS 様チロシンキナーゼ 3
GH	Growth hormone，成長ホルモン
GLP	Good Laboratory Practice，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GSH	Glutathione，グルタチオン
h	Human，ヒト
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293，ヒト胎児腎細胞 293

略号及び用語	定義
hERG	Human ether-a-go-go related gene，ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High-performance liquid chromatography，高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon，インターフェロン
Ig	Immunoglobulin，免疫グロブリン
IL	Interleukin，インターロイキン
JAK	Janus kinase，ヤヌスキナーゼ
Ki	Inhibition constant，阻害定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin，スカシ貝ヘモシアニン
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure，左心室拡張末期圧
M/E	Myeloid/erythroid ratio，顆粒球系細胞／赤芽球系細胞比率
M1～M5	Metabolite of delgocitinib，デルゴシチニブの代謝物
MDR1	Multidrug resistance protein 1，多剤耐性蛋白質 1
mRNA	Messenger ribonucleic acid，伝令リボ核酸
NK cell	Natural killer cell，ナチュラルキラー細胞
NP	Neuropoietin，ニューロポイエチン
OAT1	Organic anion transporter 1，有機アニオントランスポーター1
OAT3	Organic anion transporter 3，有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
OCT2	Organic cation transporter 2，有機カチオントランスポーター2
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development，経済協力開発機構
OSM	Oncostatin M，オンコスタチン M
PL	Phospholipid，リン脂質
PRL	Prolactin，プロラクチン
QD	Once a day (Quaque die)，1 日 1 回
QOL	Quality of life，生活の質
Radio-HPLC	High-performance liquid chromatography equipped with a radio-detector，ラジオ検出器付きの高速液体クロマトグラフィー
ROCK-II	Rho-associated kinase-II，Rho 関連キナーゼ-II
S_2 細胞	Mouse second portion of proximal tubule cells
S9 mix	Rat liver homogenate microsome fraction (S9) with co-factors for metabolic activation，ラット肝臓ホモジネート S9 画分及び補酵素
SD 系ラット	Sprague-Dawley 系ラット
SDH	Sorbitol dehydrogenase，ソルビトール脱水素酵素
SRBC	Sheep red blood cell，ヒツジ赤血球
STAT	Signal transducer and activator of transcription，シグナル伝達性転写因子
S. typhimurium	Salmonella typhimurium，ネズミチフス菌

略号及び用語	定義
T-CH	Total cholesterol，総コレステロール
TGL	Triglyceride，トリグリセリド
Th	T helper，ヘルパーT 細胞
TK	Toxicokinetics，トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach peak or maximum concentration following drug administration，最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor，腫瘍壊死因子
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin，胸腺間質性リンパ球新生因子
Tyk2	Tyrosine kinase 2，チロシンキナーゼ 2

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概要

2.4.1.1 背景

アトピー性皮膚炎（以下 AD）は，増悪・寛解を繰り返す，そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり，患者の多くはアトピー素因を持つとされている[1, 46]。AD は，表皮，なかでも角層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリア機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い，多彩な非特異的刺激反応及び特異的アレルギー反応が関与して生じる，慢性に経過する炎症とそう痒をその病態とする湿疹・皮膚炎群の一疾患であり，増悪・寛解を繰り返す。AD では，皮膚の外観が大きく損なわれること，そう痒による睡眠障害，抑うつ傾向や不安症などの精神不安を引き起こすことで，QOL の著しい低下を伴い社会活動が制限される場合もある[2, 3]。また，AD に認められるそう痒は強い掻破行動を惹起し，掻破により皮膚の損傷や炎症を誘発することでさらなる掻破行動を引き起こす悪循環（itch-scratch cycle）に陥ることが知られている[4, 5, 6]。

AD の病態形成や進展の要因として近年，「免疫学的異常」，「皮膚バリア機能異常」及び「そう痒」が注目を集めている[7]。免疫学的異常には，Th1 及び Th2 細胞から産生される IL-4，IL-5，IL-12，IL-13，IFN-γ，TSLP 及び GM-CSF 等のサイトカインの産生異常が[8, 9, 10]，皮膚バリア機能異常にはフィラグリン遺伝子欠損などが関与すると考えられている[11，12]。また，IL-4 及び IL-13 等のサイトカインがフィラグリンの産生を低下させるとの報告もあり，免疫学的異常が皮膚バリア機能異常に影響を及ぼしている可能性も指摘されている[13]。AD のそう痒には，IL-31 に加え，IL-4 及び IL-13 の関与が示唆されており[14, 15]，AD の病態形成に各種サイトカインの産生異常が中心的役割を担っていると考えられている。

JAK ファミリーは，JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 の 4 種類からなる非受容体型チロシンキナーゼであり，それらが種々のサイトカイン受容体直下に 5 種の組合せで会合している[16]。JAK ファミリーは，サイトカインが受容体へ結合後，細胞内で活性化され，その下流にある STAT のリン酸化を通じて各種細胞の増殖や活性化を促進する。従って，JAK ファミリーは，種々の疾患に関与するサイトカインがその生理作用を発揮するのに必須の分子である。AD の病態に関与する IL-4，IL-5，IL-12，IL-13，IL-31，IFN-γ，TSLP 及び GM-CSF[17]などは，いずれも JAK ファミリーの活性化を介してその生理作用を発揮する。これらサイトカインを標的とした生物学的製剤については臨床応用が試みられており，その一部は既に臨床適応されている。これらの事実は，JAK ファミリーが種々のサイトカインの生理作用を制御し，アレルギー疾患及び自己免疫疾患の病態形成において重要な役割を担っている可能性を示唆する。

デルゴシチニブ（化学名：3-[(3*S*,4*R*)-3-Methyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile）は，日本たばこ産業株式会社においてヒト JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 に対する阻害活性を指標として見出された新規 JAK 阻害剤である。デルゴシチニブは JAK/STAT 経路を活性化するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害する。このことより，各種サイトカイン刺激により誘発される T 細胞，B 細胞，マスト細胞及び単球の活性化を抑制する。また，ラット皮膚炎モデルにおいて，デルゴシチニブは経皮投与により炎症を抑制する。また，デルゴシチニブは低下した皮膚バリア機能を改善し，IL-31 が誘発するそう痒を抑

制する。これらの事実からデルゴシチニブ軟膏（以下，本剤）は，JAK ファミリーが病態形成に関与すると考えられる AD の主要病因（「免疫学的異常」，「皮膚バリア機能異常」及び「そう痒」）を一剤で改善し得る，新規外用薬となることが期待される。

2.4.1.2 薬理試験

薬効薬理試験では，JAK ファミリー（JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2）のキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害様式及び阻害作用，並びに JAK ファミリーキナーゼの関与するサイトカインシグナル伝達に対する阻害作用について検討した。また，サイトカインにより誘発されるヒトの各種免疫細胞及び炎症細胞（T 細胞，B 細胞，マスト細胞及び単球）の活性化に対するデルゴシチニブの作用について，細胞増殖又は炎症性サイトカイン産生を指標に検討した。ヒト角化細胞において，サイトカイン刺激により生じる皮膚バリア機能関連分子の発現低下に対するデルゴシチニブの作用を検討した。さらに，AD の特徴を有するラット皮膚炎モデルを用いて，本剤の反復経皮投与による皮膚炎症に対する作用を検討した。マウスを用いて，デルゴシチニブの単回経皮投与による IL-31 誘発の掻破行動に対する作用を検討した。非特異的作用については，23 種類の受容体結合及び 5 種類の酵素活性に対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。また，50 種類のキナーゼに対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。

安全性薬理試験では，コアバッテリーとして中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼすデルゴシチニブの影響を検討した。いずれも GLP 適用試験として，ICH ガイドラインに準拠して実施した。心血管系については，フォローアップ試験も実施した（GLP 非適用試験）。また，補足的安全性薬理試験として，胃腸管系及び腎／泌尿器系に及ぼす影響を検討した（GLP 非適用試験）。

2.4.1.3 薬物動態試験

マウス，ラット（幼若ラット含む），ウサギ，イヌ及びミニブタ（幼若ミニブタ含む）を用いてデルゴシチニブの吸収，分布，代謝及び排泄を検討した。

吸収については，静脈内並びに経皮及び経口投与後の用量比例性，性差及び反復投与による影響を検討した。さらに経皮吸収性については皮膚の損傷の影響を，経口吸収性については食餌の影響についても併せて検討した。分布については，^{14}C-デルゴシチニブを用いて，ラットでは経皮及び経口投与後に，幼若ラット及びイヌでは経口投与後に組織内濃度を測定し，さらにラットでは全身オートラジオグラフィーも実施した。また，*in vitro* で蛋白結合率及び血球移行率を評価した。代謝については，^{14}C-デルゴシチニブを経口投与したラット，幼若ラット及びイヌの生体試料と，各種動物の肝ミクロソーム及び肝細胞を用い，さらに，ヒト皮膚及び肝ミクロソーム，肝細胞，ヒト CYP 発現系酵素，並びにデルゴシチニブの経口剤を用いた国内第 I 相臨床試験［NBX1-1］（以下，NBX1-1 試験）で得たヒト血漿及び尿試料を用いて，デルゴシチニブの代謝プロファイルを検討するとともに，代謝物の構造及び代謝経路を推定した。デルゴシチニブの CYP 阻害及び誘導作用については，それぞれヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて検討した。排泄については，^{14}C-デルゴシチニブを用いて経皮（ラット）及び経口投与後（ラット，幼若ラット及びイヌ）の排泄経路を検討した。*In vitro* トランスポーターに関する評価では，Caco-2 細胞及び各種ヒトトランスポーターを発現した HEK293 細胞及び S_2 細胞を用いてデルゴシチニブが各種トランスポー

ターの基質であるかどうか及びデルゴシチニブの各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した。

2.4.1.4 毒性試験

デルゴシチニブの毒性を，ラット（2 週，3 ヵ月及び 6 ヵ月試験）及びイヌ（2 週，3 ヵ月及び 9 ヵ月試験）を用いた反復経口投与毒性試験により評価した。デルゴシチニブの遺伝毒性を，細菌を用いる復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験，ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験により評価した。デルゴシチニブのがん原性を，ラットを用いた 2 年間反復経口投与試験により評価した。デルゴシチニブの生殖発生毒性については，雄性及び雌性動物の受胎能及び着床までの初期胚発生への影響（ラット），胚・胎児発生への影響（ラット及びウサギ），出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響（ラット）を経口投与試験により評価した。デルゴシチニブの幼若動物に対する毒性（一般毒性，免疫毒性及び生殖毒性）を，幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験により評価した。デルゴシチニブの光毒性を，マウスを用いた単回経口投与光毒性試験により評価した。デルゴシチニブの免疫毒性を，ラットを用いた 1 ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験により評価した。なお，デルゴシチニブの高用量を単回経口投与したときの急性毒性は，上述のラット *in vivo* 遺伝毒性試験並びにマウス及びイヌ単回経口投与 TK 試験において評価した。

本剤の一般毒性及び皮膚塗布部位への影響を，マウスを用いた 3 ヵ月間反復経皮投与がん原性用量設定試験及びミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験（1 ヵ月及び 9 ヵ月試験）により評価した。本剤のがん原性を，マウスを用いた 2 年間反復経皮投与試験により評価した。本剤の幼若動物における一般毒性及び皮膚塗布部位への影響を，幼若ミニブタを用いた 1 ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験により評価した。本剤の皮膚一次刺激性についてはウサギ及びミニブタを用いた皮膚一次刺激性試験により，眼粘膜一次刺激性についてはウシ角膜を用いる混濁度及び透過性試験（BCOP 試験）により評価した。本剤の皮膚感作性，皮膚光感作性及び皮膚光毒性についてはモルモットを用いた皮膚感作性，皮膚光感作性及び単回経皮投与光毒性試験によりそれぞれ評価した。

以上の毒性試験は，マウス及びイヌを用いた単回経口投与試験，ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験及び，幼若ミニブタを用いた 1 ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験を除き，いずれも GLP 適用試験として，ICH ガイドライン又は OECD ガイドラインに準拠して実施した。マウス及びイヌを用いた単回経口投与試験，ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験及び幼若ミニブタを用いた 1 ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験は GLP 非適用試験として実施したが，GLP 施設において信頼性基準を満たす条件下にて実施した。

そのほか，ラット経口投与がん原性試験において認められた所見に対する検討試験，ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験において認められた末梢血リンパ球減少及び赤血球関連パラメータの軽度減少に対する検討試験，肝臓への影響に関する検討試験，クラスエフェクトに関する検討試験及び正常皮膚への影響に関する検討（いずれも GLP 非適用試験）を実施した。

2.4.2 薬理試験

効力を裏付ける試験として，2.4.2.1 項に記載した試験を実施した。副次的薬理試験として，2.4.2.2 項に記載した試験を実施した。安全性薬理試験として，2.4.2.3 項に記載した試験を実施した。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

In vitro 試験では，JAK ファミリー（JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2）のキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害様式及び阻害作用を検討した。JAK ファミリーキナーゼの関与するサイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。また，サイトカインにより誘発されるヒト，ラット及びマウス T 細胞，ヒト B 細胞，ヒトマスト細胞並びにヒト単球の活性化に対するデルゴシチニブの作用を，細胞増殖又は炎症性サイトカイン産生を指標に検討した。ヒト角化細胞を用いて，サイトカインにより発現低下する皮膚バリア機能関連分子に対するデルゴシチニブの作用を検討した。

In vivo 試験では AD の特徴を有するラット皮膚炎モデルを用いて，本剤の反復経皮投与による皮膚炎症に対する作用を検討した。マウスを用いて，デルゴシチニブの単回経皮投与による IL-31 誘発の掻破行動に対する作用を検討した。

2.4.2.1.1 *In Vitro* 作用

2.4.2.1.1.1 JAK 及びサイトカインシグナル伝達に対する作用

（評価資料：CTD4.2.1.1-1，4.2.1.1-2，4.2.1.1-3）

JAK ファミリー（JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2）のキナーゼ活性に対するデルゴシチニブの阻害様式及び阻害作用を検討した。酵素源として組換えヒト JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 精製酵素（キナーゼドメイン）を用い，基質として合成ペプチド基質及び[γ-^{33}P]ATP を用いた。その結果，デルゴシチニブは JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 を阻害し，その阻害様式はいずれの酵素においても ATP 競合阻害であった。デルゴシチニブの JAK1，JAK2，JAK3 及び Tyk2 に対する Ki 値は，それぞれ 2.08，1.71，5.45 及び 13.9 nmol/L であった。また，デルゴシチニブの各キナーゼに対する IC_{50} 値は，それぞれ 2.80，2.64，12.5 及び 57.8 nmol/L であった。

サイトカインシグナル伝達に対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。各種サイトカイン（IL-2，IL-6，IL-23，IFN-α 及び GM-CSF）を用い，ヒト末梢血単核球にサイトカインを添加することによって生成される細胞内リン酸化 STAT[1]をシグナル伝達の指標とした。その結果，デルゴシチニブは IL-2，IL-6，IL-23，IFN-α 及び GM-CSF のシグナル伝達を阻害し，その IC_{50} 値はそれぞれ 39.6，32.5，84.3，18.1 及び 304 nmol/L であった。

以上より，デルゴシチニブは JAK ファミリーのキナーゼ活性をいずれも阻害し，これらキナーゼが関与するサイトカインシグナル伝達を阻害することが示唆された。

[1] サイトカインシグナルにおいて，JAK ファミリーキナーゼの下流に存在するシグナル伝達分子。

2.4.2.1.1.2 免疫細胞及び炎症細胞に対する作用

（評価資料：CTD4.2.1.1-4，4.2.1.1-5，4.2.1.1-6，4.2.1.1-7，4.2.1.1-8，4.2.1.1-9，4.2.1.1-10）

サイトカインにより誘発される T 細胞の細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用を検討した。マイトジェンで前処理したヒト末梢血由来 T 細胞，ラット脾臓由来 T 細胞及びマウス脾臓由来 T 細胞を IL-2 で刺激し，細胞増殖に対する作用を評価した。その結果，デルゴシチニブはヒト，ラット及びマウス T 細胞の増殖を抑制し，その IC_{50} 値はそれぞれ 8.9，15.3 及び 10.9 nmol/L であった。その抑制作用に種差は確認されなかった。

サイトカインにより誘発される B 細胞の細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用を検討した。ヒト末梢血由来 B 細胞を IL-21 で刺激し，細胞増殖に対する作用を評価した。その結果，デルゴシチニブは B 細胞の増殖を抑制し，その IC_{50} 値は 49.2 nmol/L であった。

サイトカインにより誘発されるマスト細胞の炎症性サイトカイン産生に対するデルゴシチニブの作用を検討した。ヒト臍帯血由来マスト細胞を IL-4 で刺激し，その後の IgE 架橋刺激によって誘導される炎症性サイトカイン（IL-13）量を指標に評価した。その結果，デルゴシチニブは IL-13 産生を抑制し，その IC_{50} 値は 135 nmol/L であった。

サイトカインにより誘発される単球の炎症性サイトカイン産生に対するデルゴシチニブの作用を検討した。ヒト末梢血由来単球を GM-CSF で刺激し，誘導される炎症性サイトカイン（TNF-α）量を指標に評価した。その結果，デルゴシチニブは TNF-α 産生を抑制し，その IC_{50} 値は 277 nmol/L であった。

サイトカイン刺激に依存しない細胞増殖に対するデルゴシチニブの作用を検討した。ヒト線維芽細胞をサイトカイン非添加条件で培養した際の細胞増殖に対する作用を評価した。その結果，線維芽細胞の増殖に対するデルゴシチニブの IC_{50} 値は 10,000 nmol/L より大きかった。

以上より，デルゴシチニブはサイトカインによる細胞応答のみを抑制し，サイトカインにより誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を幅広く抑制することが示唆された。

2.4.2.1.1.3 角化細胞に対する作用

（評価資料：CTD4.2.1.1-11）

サイトカインにより誘発される角化細胞の皮膚バリア機能関連分子の発現低下に対するデルゴシチニブの作用を検討した。ヒト表皮角化細胞を IL-4 及び IL-13 で刺激し，皮膚バリア機能関連分子（フィラグリン及びロリクリン）[2] mRNA の発現を測定した。その結果，デルゴシチニブは添加濃度（0.01～1 μmol/L）の増加に応じて，IL-4 及び IL-13 刺激によるフィラグリン及びロリクリン mRNA の発現低下を抑制した。対照物質として用いたプレドニゾロンは，フィラグリン及びロリクリン mRNA の発現低下を抑制しなかった。

以上より，デルゴシチニブは角化細胞において，サイトカイン刺激による皮膚バリア機能関連分子の発現低下を抑制することが確認された。

---

[2] フィラグリン：角化細胞内でケラチン繊維の重合に関与。フィラグリン分解物は天然保湿因子として皮膚バリア機能に重要な役割を果たす。ロリクリン：皮膚バリア機能に重要な役割を果たす角化細胞の細胞膜を裏打ちするタンパク質。

2.4.2.1.2 *In Vivo* 作用

2.4.2.1.2.1 皮膚炎に対する作用

（評価資料：CTD4.2.1.1-12）

ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおいて，本剤を反復経皮投与した際の皮膚炎症に対する作用を検討した。ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルは，ラットの両耳介表裏に 0.5% DNCB を 1 日目より週に 3 回，計 9 回塗布することにより作製した。本剤（0.03%，0.3%及び 3%），プラセボ又はタクロリムス軟膏 0.1%を左耳介の表裏に 10 μL ずつ 1 日目から 1 日 1 回，21 日間反復経皮投与した。初回 DNCB 塗布の前日及び各 DNCB 塗布日の塗布 6 時間後の左耳介厚を測定し，初回 DNCB 塗布の前日の耳介厚からの変化量（耳介腫脹）を算出した。また，最終耳介厚測定後に採取した左耳介について，病理組織学的検査を行った。耳介腫脹と病理組織学的変化を指標として，本剤の皮膚炎症に対する作用を評価した。その結果，本剤は耳介腫脹を濃度の増加に応じて抑制し，その作用は 0.3%以上の濃度で有意であった。また，皮膚の病理組織学的変化（表皮肥厚，表皮の細胞間浮腫及び真皮の炎症性細胞浸潤）を濃度の増加に応じて抑制した。対照物質として用いたタクロリムス軟膏 0.1%は耳介腫脹及び皮膚の病理組織学的変化を抑制した。

以上より，ラット DNCB 反復塗布誘発皮膚炎モデルにおいて，本剤は 0.3%以上の濃度で皮膚の炎症を抑制することが確認された。

2.4.2.1.2.2 掻破行動に対する作用

（評価資料：CTD4.2.1.1-13）

マウスを用いて，IL-31 誘発の掻破行動に対するデルゴシチニブの単回経皮投与による作用を検討した。マウスの右頬部皮内に IL-31 を単回投与して掻破行動を誘発した。IL-31 を投与する 15 分前に，5% DMSO / 95%アセトンに溶解したデルゴシチニブ（0.03%, 0.3%及び 3%）又は媒体 20 μL を右頬部に単回経皮投与した。IL-31 投与直後から 1 時間後までの掻破回数を測定した。デルゴシチニブは IL-31 投与により増加する掻破回数を濃度依存的に減少させ，その作用は 0.3%以上の濃度で有意であった。

以上より，デルゴシチニブは 0.3%以上の濃度でマウスにおける IL-31 誘発の掻破行動を抑制することが確認された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

23 種類の受容体結合及び 5 種類の酵素活性に対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。また，50 種類のキナーゼに対するデルゴシチニブの阻害作用を検討した。

2.4.2.2.1 非特異的作用

（評価資料，参考資料：CTD4.2.1.2-1，4.2.1.2-2）

受容体結合及び酵素活性に対するデルゴシチニブの阻害作用を 23 種類の受容体及び 5 種類の酵素について検討した。すべての受容体及び酵素に対するデルゴシチニブの IC_{50} 値は 10,000 nmol/L より大きかった。

50 種類のキナーゼに対するデルゴシチニブの阻害作用について検討した。デルゴシチニブの IC_{50} 値が 1000 nmol/L 未満のキナーゼは ROCK-II のみであり，その IC_{50} 値は 141 nmol/L であった。その他 49 種のキナーゼに対するデルゴシチニブの IC_{50} 値は 1000 nmol/L より大きかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験では，コアバッテリーとして中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼすデルゴシチニブの影響を検討した。いずれも GLP 適用試験として，ICH ガイドラインに準拠して実施した。心血管系については，フォローアップ試験も実施した（GLP 非適用試験）。また，補足的安全性薬理試験として，胃腸管系及び腎／泌尿器系に及ぼす影響を検討した（GLP 非適用試験）。すべての *in vivo* 試験において経口投与により評価した。

2.4.2.3.1 中枢神経系

（評価資料：CTD4.2.1.3-1）

デルゴシチニブの中枢神経系に対する作用を，ラット一般症状及び行動観察（Irwin 変法）により評価した。デルゴシチニブは 3 mg/kg の用量では影響を及ぼさなかったが，10 及び 30 mg/kg の用量では皮膚の赤色化が認められた。皮膚の赤色化は一過性の変化であり，後述するデルゴシチニブの血管平滑筋に対する弛緩作用に基づくものと考えられた。その他の一般症状及び行動に影響は認められなかった。

以上より，デルゴシチニブは中枢神経系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.2.3.2 心血管系

（評価資料：CTD4.2.1.3-2，4.2.1.3-3，4.2.1.3-4，4.2.1.3-5，4.2.1.3-6）

デルゴシチニブの心血管系に対する作用を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。

hERG 電流に対してデルゴシチニブは，3 μmol/L の濃度では影響を及ぼさなかったが，10 及び 30 μmol/L の濃度では対照群と比較してそれぞれ 4.7%及び 10.4%阻害した。

無麻酔イヌの血圧，心拍数及び心電図に対してデルゴシチニブは，0.3 及び 1 mg/kg の用量では影響を及ぼさなかったが，3 mg/kg の用量では血圧低下傾向及び心拍数増加作用を示した。しかしながら，これらの作用は一過性であり，投与後 4 時間以内に消失した。また，いずれの用量においても心電図に影響は認められなかった。

無麻酔ラットの血圧及び心拍数に対してデルゴシチニブは，3 及び 10 mg/kg の用量では影響を及ぼさなかったが，30 mg/kg の用量では血圧を低下させ，心拍数を増加させた。しかしながら，これらの作用は一過性であり，投与後 4 時間以内に消失した。

ラット血管平滑筋のフェニレフリン及び塩化カリウム惹起収縮に対してデルゴシチニブは，可逆的な弛緩作用を示しその IC_{50} 値は，それぞれ 3.6 及び 3.5 μmol/L であった。

ラット摘出心臓の心機能に対してデルゴシチニブは，30 μmol/L の濃度で冠灌流量を増加させたが，これは前述した血管平滑筋に対する弛緩作用に基づく変化と考えられた。一方，心拍数並びに心収縮力の指標（左心室圧及び左心室圧一次微分最大／最小値）に対しては，30 μmol/L の濃度まで影響を及ぼさなかった。

以上より，デルゴシチニブは hERG 電流に対する軽微な阻害作用を有するものの，心電図には影響を及ぼさなかった。一方，血圧及び心拍数に対して，デルゴシチニブは血圧低下及び心拍数増加作用を示したが，これらの作用は投与後 4 時間以内に消失した。デルゴシチニブは心臓に対する直接的な変時変力作用を示さないことから，血管平滑筋を弛緩させることにより血圧を低下させ，二次的に心拍数を増加させたと考えられた。

2.4.2.3.3 呼吸系

（評価資料：CTD4.2.1.3-3）

デルゴシチニブの呼吸系に対する作用を無麻酔イヌの呼吸数及び血液ガスを指標に評価した。呼吸数及び血液ガス（動脈血酸素分圧／炭酸ガス分圧／ヘモグロビン酸素飽和度）に対してデルゴシチニブは 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で影響を及ぼさなかった。以上より，デルゴシチニブは呼吸系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.2.3.4 胃腸管系

（評価資料：CTD4.2.1.3-7）

デルゴシチニブの胃腸管系に対する作用を，ラットを用いて胃腸管内輸送能を指標に評価した。デルゴシチニブは 3 及び 10 mg/kg の用量では胃腸管内輸送能に対して影響を及ぼさなかったが，30 mg/kg の用量では輸送能を抑制した。

2.4.2.3.5 腎／泌尿器系

（評価資料：CTD4.2.1.3-8）

デルゴシチニブの腎／泌尿器系に対する作用を，生理食塩液負荷ラットの尿量及び尿中電解質排泄量を指標に評価した。デルゴシチニブは，3 及び 10 mg/kg の用量では尿量及び尿中電解質（Na^+，K^+，Cl^-）排泄量に対して影響を及ぼさなかったが，30 mg/kg の用量では K^+排泄量を増加させた。

2.4.2.3.6 その他の安全性薬理試験

実施せず。

2.4.2.4 代謝物，光学異性体及び不純物の薬理作用

実施せず。

2.4.2.5 薬物相互作用

実施せず。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析方法

（参考資料：CTD4.2.2.1-1, 4.2.2.1-2, 4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4, 4.2.2.1-5, 4.2.2.1-6, 評価資料：CTD4.2.2.1-7, 4.2.2.1-8，4.2.2.1-9，4.2.2.1-10，4.2.2.1-11，4.2.2.1-12，4.2.2.1-13，4.2.2.1-14，4.2.2.1-15）

被験物質として非標識のデルゴシチニブ及び ^{14}C-デルゴシチニブを用いた。^{14}C-デルゴシチニブの標識位置，比放射能，合成時の放射化学的純度及び光学純度を図 1 に示した。放射能の測定は液体シンチレーションカウンターを用いた。

マウス，ラット，イヌ，ウサギ及びミニブタ血漿サンプル中のデルゴシチニブの測定は，液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー又はタンデムマススペクトロメトリーを用いた。定量法バリデーション試験は，すべてのバリデーション項目において許容基準を満たした。薬物動態試験におけるデルゴシチニブの定量範囲は 0.05～25 ng/mL（経皮投与）又は 0.5～250 ng/mL（経口投与）であった。トキシコキネティクス試験における定量範囲は, 0.5～1000 ng/mL（マウス），0.5～250 ng/mL（ミニブタ），2～2000 ng/mL（ウサギ）又は 10～2000 ng/mL（ラット及びイヌ）であった。

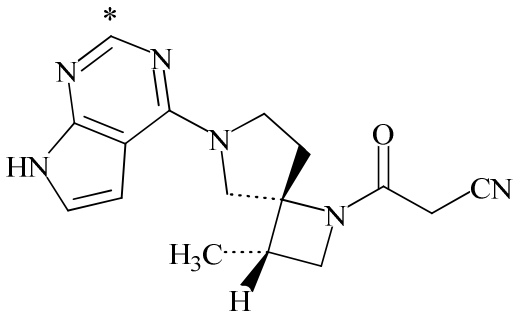


図 1 ^{14}C-デルゴシチニブの構造及び標識位置

*: ^{14}C-labeled position
Specific activity: 6.38 MBq/mg
Radiochemical purity: 99.56% (Radio-HPLC)
Optical purity: 100% ee (Radio-HPLC)

2.4.3.2 吸収

（評価資料：CTD4.2.2.2-1，4.2.3.2-7，4.2.2.2-3，4.2.2.2-4，4.2.2.2-5，4.2.2.2-6，4.2.2.2-7，4.2.2.2-8，4.2.2.2-9，4.2.3.2-8，4.2.3.5.4-2，4.2.3.2-3，4.2.3.5.4-1，4.2.3.2-6）

本剤 3%をラット背部正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の BA は，それぞれ 2.6%及び 5.4%であった。また，^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の尿及び糞への総排泄率より算出された経皮吸収率は，それぞれ 1.43%と 6.31%であった。本剤 3%を雌雄ミニブタ背部皮膚に 12 mg/kg の用量で 1 日 1 回，1 ヵ月間反復経皮投与した毒性試験において，投与 1 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度は，雌の 1 例を除き，すべての測定時点において定量下限値（0.5 ng/mL）未満であり，経皮投与した際の BA は算出できず，吸収量は極めて少ないことが示唆された。

デルゴシチニブを経口投与したマウス（3 mg/kg），ラット（1 mg/kg）及びイヌ（1 mg/kg）に

おいて，デルゴシチニブの BA がそれぞれ 70.7%，44.9%及び 76.2%であり，血漿中濃度が投与後 0.2，0.3 及び 0.7 時間に C_{max} に達したことから，デルゴシチニブは，経口吸収性が良好であり，速やかに吸収されると考えられた。また，デルゴシチニブを静脈内投与したマウス（1 mg/kg），ラット（1 mg/kg），イヌ（1 mg/kg）及びミニブタ（0.3 mg/kg）において，デルゴシチニブの血漿中濃度は，1 時間程度の半減期で速やかに低下した。

本剤 0.3%，1%及び 3%をラット正常皮膚に経皮投与すると，投与量の増加とともに $AUC_{0\text{-}24}$ の上昇が認められたが，C_{max} の上昇は認められなかった。

デルゴシチニブを 0.3～3 mg/kg の用量の範囲でラットに，0.1～1 mg/kg の用量の範囲でイヌに経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比に応じて上昇した。マウス，ラット及びイヌにおいて，摂餌により C_{max} が低下したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響は認められなかった。

本剤 1%，3%及び 5%を雌雄ミニブタに 4，12 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回，9 ヵ月間それぞれ反復経皮投与した結果，投与 1 日目と比較して，全身曝露は反復投与により上昇する傾向を示した。いずれの用量でも投与 13，28 及び 36 週の血漿中デルゴシチニブ濃度に明らかな差は認められず，ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与毒性試験（本剤 0.3%，1%及び 3%）における投与 28 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度とも明らかな差はなかったことから，投与 28 日目までに定常状態に達すると考えられた。投与 28 日目以降では用量依存的にデルゴシチニブの血漿中濃度が上昇した。デルゴシチニブの血漿中濃度に性差は認められなかった。雄性幼若ミニブタに本剤 5%を 28 日間反復投与してもデルゴシチニブの血漿中濃度は定量下限値（0.5 ng/mL）付近であり，極めて低濃度であった。

デルゴシチニブを雌雄ラットに 1 日 1 回，6 ヵ月間反復経口投与（3，10 及び 30 mg/kg），及び雌雄イヌに 1 日 1 回，9 ヵ月間反復経口投与（0.1，0.6 及び 3 mg/kg）した結果，雌雄ラット及びイヌの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ には，反復投与による影響は認められなかった。また，ラット及びイヌともに C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に性差は認められなかった。デルゴシチニブを雌雄幼若ラットに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，10 週間反復経口投与した結果，デルゴシチニブの全身曝露は，雌雄ともに最高用量である 30 mg/kg まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。

2.4.3.3 分布

（評価資料 : CTD4.2.2.3-1，4.2.2.2-4，4.2.2.2-6，4.2.2.2-7，4.2.2.3-5，4.2.2.3-6，4.2.2.3-7，4.2.2.3-8）

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与後 24 時間において，投与した放射能の 1.54%が投与部皮膚に認められた。盲腸，大腸，肝臓，膵臓及び腎臓にも放射能は検出されたが，各組織の放射能の分布率は，0.01%未満と非常に低かった。投与後 168 時間において，放射能は投与部皮膚にのみ認められ，投与した放射能の 1.61%に相当した。^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与後 1 時間において，投与した放射能の 1.14%が投与部皮膚に認められた。小脳，脳下垂体，甲状腺，骨髄及び白色脂肪以外のすべての組織で放射能が認められ，腎臓，小腸，肝臓，皮膚，副腎及び前立腺で血漿中放射能濃度（12.6 ng eq./mL）の 3.0～10.0 倍の放射能が認められた。投与後 24 時間において，投与部皮膚，盲腸及び大腸を除くすべての組織で放射能濃度は低下した。投与後 96 及び 168 時間にお

いては, 投与した放射能のそれぞれ 2.43%及び 2.92%が投与部皮膚に認められたが, 血漿をはじめ, 多くの組織で放射能は認められず，肺，肝臓，腎臓，膵臓，精巣，皮膚，胃，盲腸及び大腸でのみ放射能が認められた。投与部皮膚以外のいずれの組織においても放射能の分布率は，0.02%以下と非常に低かった。^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚又は損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与した際の全身オートラジオグラフィーでも，同様の結果が得られ，高い放射能は投与部皮膚にのみ認められた。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与すると，放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で放射能濃度が最高値を示した。腎臓，肝臓，動脈及び副腎の放射能濃度は高く，血漿中放射能濃度の 3.8～12.8 倍であった。一方，大脳及び小脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.1 倍以下と他の組織に比べて低かった。その後，各組織の放射能濃度は経時的に低下した。投与後 168 時間において，動脈，肝臓及び皮膚などで放射能が検出されたが, いずれの組織においても放射能濃度は最高濃度の 5%以下にまで低下した。なお, 高濃度の放射能が検出された組織は，損傷皮膚ラットに経皮投与した際に放射能濃度が認められた組織と同様であった。^{14}C-デルゴシチニブをラットに 1 mg/kg の用量で経口投与した際に実施した全身オートラジオグラフィーでも，同様の結果が得られた。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で幼若ラットに経口投与すると，放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で放射能濃度が最高値を示した。幼若ラットの血漿中放射能濃度の推移や，組織中放射能濃度は成熟ラットとほぼ同様であった。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量でイヌに経口投与すると，投与後 168 時間においてすべての組織で血漿と同等以上の放射能濃度を示した。なかでもメラニン含有組織である眼球及び有色皮膚の放射能濃度は高く，メラニンへの親和性が示唆された。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で妊娠 18 日目のラットに経口投与すると，放射能は胎盤を通過し胎児組織へも分布したが，胎児全身への放射能の分布率は 0.03%以下であった。

デルゴシチニブのマウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白結合率は，いずれも 29.4%以下と低く，種差は認められなかった。また，ラット，イヌ及びヒトにおける血球移行率は 55.3%～60.2%であり，種差は認められなかった。

2.4.3.4 代謝

（評価資料 : CTD4.2.2.4-1，4.2.2.4-2，4.2.2.4-3，4.2.2.4-4，4.2.2.4-5，4.2.2.4-6，4.2.2.4-7，4.2.2.4-8，4.2.2.4-9，4.2.2.4-10，4.2.2.4-11，4.2.2.4-12）

デルゴシチニブはアゼチジン環の側鎖部分が酸化を受け M1 へ，ピロロピリミジン環が酸化を受け M2 又は M3 へ，スピロ環が酸化を受け M4 へと代謝された。また，デルゴシチニブはグルクロン酸抱合され M5 へと代謝された（図 2）。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与した成熟及び幼若ラットの血漿，尿，糞及び胆汁中，イヌの血漿及び尿中ではデルゴシチニブが主成分で，成熟ラットでは投与した放射能の 42.1%が，幼若ラットでは 43.8%が，イヌでは 31.7%がデルゴシチニブとして尿中に排泄された。また，代謝物として，成熟及び幼若ラットでは M3，イヌでは M2 及び M3 が認められた。なお，幼若ラット血漿中に代謝物は認められなかった。イヌ糞中では主に，デルゴシチニブと M3 が認

められた。また，ラット及びイヌ 3 ヵ月間毒性試験時の血漿中には，それぞれデルゴシチニブと M1，M3，M4 及び M5，並びにデルゴシチニブと M1，M3 及び M4 が認められた。デルゴシチニブを 1 日 1 回，50 mg の用量でヒトに 14 日間反復経口投与した際（NBX1-1 試験）の血漿中の主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。14 日間反復経口投与後 24 時間までの血漿サンプルをハミルトン法に従ってプールした際のデルゴシチニブの平均血漿中濃度に対する M1，M3，M4 及び M5 の平均血漿中濃度の割合は 2%未満であった。14 日間反復経口投与後 24 時間までの尿中の主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められた。各代謝物の尿中排泄率は 1 日投与量の 2%未満であった。

デルゴシチニブは，ヒト皮膚ミクロソームでは代謝されなかった。デルゴシチニブの肝ミクロソームにおける代謝速度は，ミニブタで最も速く，次いでウサギ，マウス，ラット，ヒト及びイヌの順であった。代謝物として，マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びヒトにおいて M1，M2 及び M3 が，イヌにおいて M2 及び M3 が生成した。ヒト肝細胞では，デルゴシチニブは代謝されなかった。ラット肝細胞では M2 及び M3 が，マウス，ウサギ，イヌ及びミニブタ肝細胞では M3 がわずかに生成した。ヒト CYP 発現系酵素中では, CYP1A1, 2C19 及び 2D6 により M3 が, CYP3A4 により M1，M2 及び M3 が生成した。ヒト CYP 分子種同定の試験結果から，デルゴシチニブのヒト肝ミクロソームにおける酸化的代謝は，主に CYP3A4 によるものと考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 阻害試験において, デルゴシチニブは CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19，2D6 及び 3A4/5 の酵素活性を阻害せず，IC_{50} 値は 30 μmol/L より大きかった。また，いずれの CYP 分子種についても時間依存的阻害を示さなかった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* CYP 誘導試験において，デルゴシチニブは CYP1A2，2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

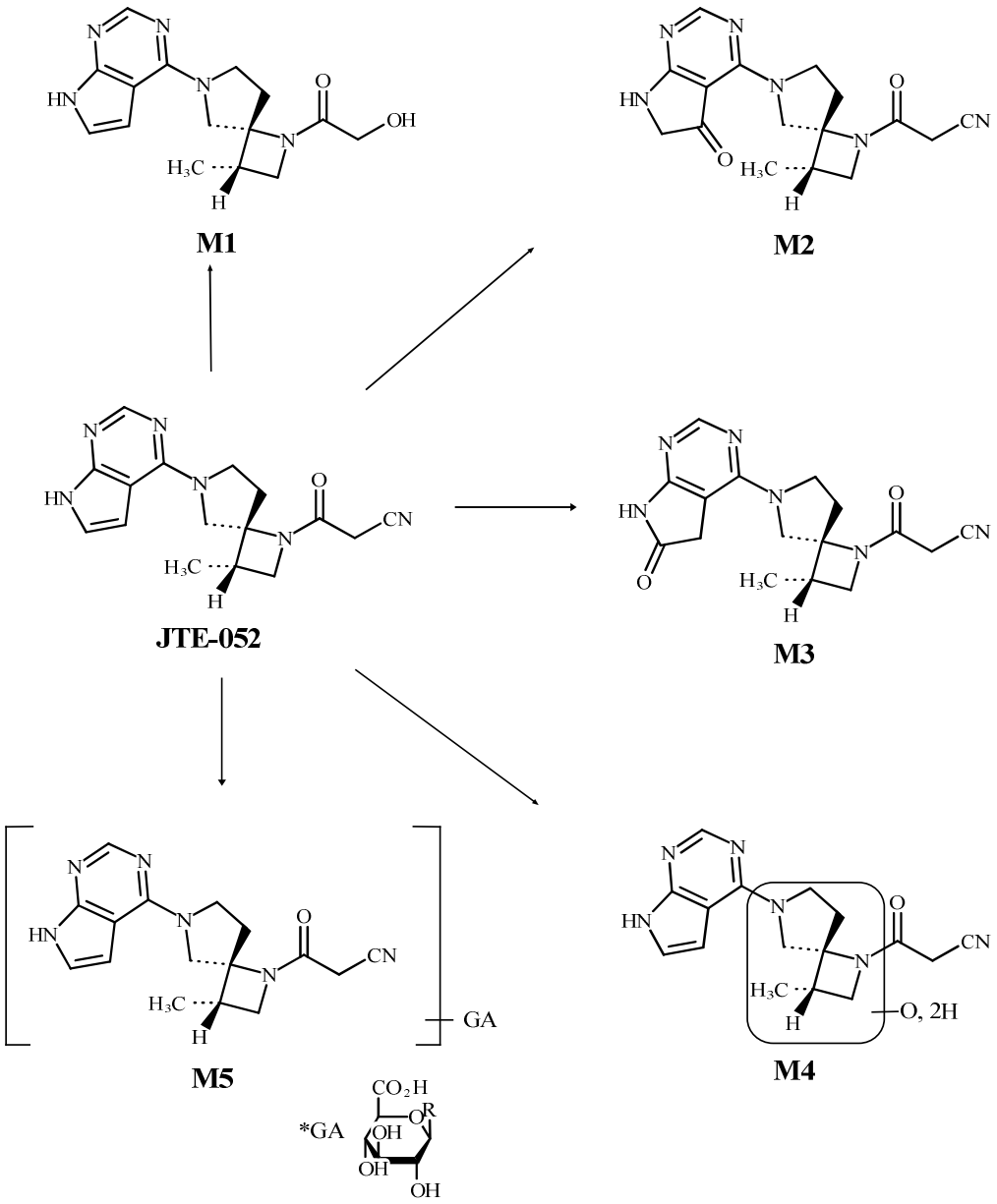


図 2　デルゴシチニブの推定代謝経路

JTE-052: Delgocitinib

2.4.3.5 排泄

（評価資料：CTD4.2.2.3-1，4.2.2.2-4，4.2.2.2-6，4.2.2.2-7，4.2.2.5-5）

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚及び損傷皮膚に約 10 mg/kg の用量で経皮投与後 168 時間までに投与放射能の 0.82%及び 0.44%（正常皮膚），4.19%及び 1.90%（損傷皮膚）がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。放射能の大部分が投与部位から軟膏として回収された。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与したラットにおいて，投与後 24 時間までに放射能の排泄がほぼ終了し, 投与後 168 時間までに投与放射能の 45.6%及び 57.1%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与した幼若ラットにおいても，投与後 48

時間までに放射能の排泄がほぼ終了し, 投与後 168 時間までに投与放射能の 52.3%及び 44.8%がそれぞれ尿及び糞中に排泄され，成熟ラットとほぼ同様であった。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したラット（投与後 168 時間まで）及び胆管瘻ラット（投与後 48 時間まで）において, それぞれ投与放射能の 65.4%及び 61.7%が尿中に排泄された。さらに, 胆管瘻ラットでは, 投与放射能の 14.1%及び 10.2%がそれぞれ胆汁及び糞中に排泄された。いずれの投与経路においても, 吸収された放射能は, 主に尿を介して排泄されると考えられた。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で経口投与したイヌにおいて，投与後 48 時間までに放射能の排泄がほぼ終了し，投与後 168 時間までに投与放射能の 61.9%及び 36.7%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したイヌにおいて，投与後 48 時間までに放射能の排泄がほぼ終了し，投与後 168 時間までに投与放射能の 68.6%が尿中に排泄された。ラット及びイヌにおいて吸収された ^{14}C-デルゴシチニブは主に尿中に排泄され，胆汁排泄及び消化管分泌により糞中にも排泄されると考えられた。

^{14}C-デルゴシチニブを 1 mg/kg の用量で授乳 12 日目のラットに経口投与したとき，乳汁中放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ は母動物血漿中放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ の 2.59 倍であった。^{14}C-デルゴシチニブ由来の放射能は乳汁に移行し，血漿中放射能濃度とほぼ同様の推移で低下した。

デルゴシチニブを 1 日 1 回, 50 mg の用量でヒトに 14 日間反復経口投与した際（NBX1-1 試験），最終投与日の投与量の 69.1%が投与後 24 時間までに尿中に排泄された（「CTD2.7.2.2.2.7.2 表 7」参照）。ヒトにおいても，吸収されたデルゴシチニブは，主に尿を介して排泄されると考えられた。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

In vitro トランスポーター試験において，デルゴシチニブは MDR1 の基質並びに hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質ではあるが，BCRP 及び hOAT1 の基質ではないと考えられた。デルゴシチニブは, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び hOCT2 に対して阻害作用を示さず, IC_{50} 値は 30 µmol/L より大きかった。一方で，hOAT1 及び hOAT3 に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 1.59 及び 6.38 µmol/L であった。

2.4.3.7 その他の薬物動態試験

実施せず。

2.4.4 毒性試験

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，局所刺激性試験及びその他の毒性試験を 2.4.4.1 ～2.4.4.7 の通り実施した。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

デルゴシチニブの高用量を経口投与した時の毒性徴候は，マウス単回経口投与予備 TK 試験（GLP 非適用試験），ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験（GLP 試験）及びイヌ単回経口投与予備 TK 試験（GLP 非適用試験）において評価した。

(1) マウス

（参考資料：CTD4.2.3.1-1）

雄性マウスを用いた単回経口投与予備 TK 試験（用量：100, 300 及び 1000 mg/kg）では，1000 mg/kg の用量で投与後 24 時間までに全例が死亡した。これらの動物では，投与後 0.5 時間より皮膚の赤色化，自発運動の低下，閉眼，死亡前の体温低下，下腹部の被毛汚染及び腹臥位が認められた。1000 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-8} は，それぞれ 2 時間，34.34 μg/mL 及び 197.39 μg·hr/mL であった。300 mg/kg の用量では，投与後 0.5～8 時間に皮膚の赤色化，自発運動の低下，閉眼及び体温低下が認められた。300 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-8} は，それぞれ 2 時間，16.49 μg/mL 及び 93.02 μg·hr/mL であった。100 mg/kg の用量では，投与後 0.5～4 時間に皮膚の赤色化及び閉眼が認められた。100 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-8} は，それぞれ 2 時間，4.32 μg/mL 及び 14.35 μg ·hr/mL であった（表 1）。

低用量（100 mg/kg）から認められた皮膚の赤色化は，デルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられた。デルゴシチニブの血漿中濃度の推移と所見の発現タイミングを比較したところ，皮膚の赤色化はデルゴシチニブの血漿中濃度がおよそ 0.5～1 μg/mL を超えると発現し，およそ 20 μg/mL に達すると動物が死亡すると考えられた。

以上，本試験条件下では，マウスにおける概略の致死量は 1000 mg/kg と判断した。

(2) ラット

（評価資料：CTD4.2.3.1-2）

雄性ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験（用量：37.5，75，150 及び 300 mg/kg）において，300 mg/kg の用量の 12 例中 6 例が投与後 48 時間までに死亡した。これらの動物では，投与直後より皮膚の赤色化，自発運動の低下及び閉眼が認められ，死亡前には不規則呼吸及び腹臥位も認められた。300 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-24} は，それぞれ 4.4 時間，20.582 μg/mL 及び 285.794 μg·hr/mL であった。150 mg/kg の用量では投与直後より皮膚の赤色化及び自発運動の低下が認められたが，いずれの所見も投与後 24 時間に消失した。150 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-24} は，それぞれ 1.8 時間，13.725 μg/mL 及び 123.529 μg·hr/mL であった。75 mg/kg の用量では投与直後より投与後 4 時間まで皮膚の赤色化が認められた。75 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-24} は，それぞれ 1.0 時間，8.536 μg/mL 及び 52.647 μg·hr/mL であった。37.5 mg/kg の用量では投与直後より投与後 2 時間まで皮膚の赤色化が認められた。37.5 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び AUC_{0-24} は，それぞれ 0.9 時間，5.237 μg/mL 及び 20.659 μg·hr/mL であった（表 2）。

低用量から認められた皮膚の赤色化は，デルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考え

られ，デルゴシチニブの血漿中濃度がおよそ 0.5～1 μg/mL を超えると発現し，およそ 20 μg/mL に達すると動物が死亡すると考えられた。以上，本試験条件下では，ラットにおける概略の致死量は 300 mg/kg と判断した。

(3) イヌ

（参考資料：CTD4.2.3.1-3）

雄性ビーグル犬を用いた単回経口投与予備 TK 試験（用量：0.3，1，3 及び 10 mg/kg）では，いずれの用量でも死亡は認められなかった。10 mg/kg の用量では投与後 0.5 時間から投与後 8 時間までに耳介及び可視粘膜の赤色化並びに眼瞼の腫張が認められた。投与後 2 時間に瞬膜の露出が，投与後 4～8 時間に下痢及び粘液便が認められた。10 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 1.7 時間，5.4931 μg/mL 及び 34.9624 μg·hr/mL であった。3 mg/kg の用量では，投与後 0.5 時間から投与後 4 時間までに耳介及び可視粘膜（結膜及び強膜）の赤色化が認められた。3 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 0.8 時間，2.0490 μg/mL 及び 9.4654 μg·hr/mL であった。0.3 及び 1 mg/kg の用量では，動物の一般状態変化は認められなかった。0.3 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 0.8 時間，0.1797 μg/mL 及び 0.6886 μg·hr/mL，1 mg/kg 投与時の t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 1.0 時間，0.5998 μg/mL 及び 2.3862 μg·hr/mL であった。

3 mg/kg 以上の用量で認められた耳介及び可視粘膜の赤色化は，デルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられ，デルゴシチニブの血漿中濃度がおよそ 0.7 μg/mL を超えると発現した。本試験で観察された所見はいずれも一過性の変化であり，動物の全身状態及び摂餌量への影響は認められなかったことから，いずれも毒性学的意義の乏しい所見と考えられた。以上，本試験条件下では，明らかな毒性徴候が発現する用量は 10 mg/kg 以上と判断した（表 3）。

(4) 全身曝露

マウス及びイヌ単回経口投与予備 TK 試験及びラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験における全身曝露を表 1，表 2 及び表 3 に示した。

表 1　マウス単回経口投与予備 TK 試験　全身曝露，一般状態及び死亡状況

用量 (mg/kg)	性	デルゴシチニブの全身曝露		一般状態（例数）	死亡状況（例数）
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-8} (μg·hr/mL)		
100	雄	4.32	14.35	投与後 0.5～4 時間：皮膚の赤色化（全例） 投与後 2 時間：閉眼（3/9），自発運動の低下（2/9）	0/9
300	雄	16.49	93.02	投与後 0.5～8 時間：皮膚の赤色化，自発運動の低下及び閉眼（全例） 投与後 2～24 時間：体温低下（8/9），下腹部の被毛汚染（4/9） 投与後 24 時間：自発運動の低下（2/9），閉眼（2/9），腹臥位（1/9）	0/9
1000	雄	34.34	197.39	投与後 0.5 時間以降：皮膚の赤色化，自発運動の低下，閉眼（全例），体温低下（8/9），下腹部の被毛汚染（6/9）及び腹臥位（6/9） 投与後 24 時間まで：死亡（全例）	9/9

表 2　ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験　全身曝露，一般状態及び死亡状況

用量 (mg/kg)	性	デルゴシチニブの全身曝露		一般状態（例数）	死亡状況（例数）
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)		
37.5	雄	5.237	20.659	投与直後～2 時間：皮膚の赤色化（全例）	0/12
75	雄	8.536	52.647	投与直後～4 時間：皮膚の赤色化（全例）	0/12
150	雄	13.725	123.529	投与直後～8 時間：皮膚の赤色化（全例） 投与後 8 時間：自発運動の低下（1/12）	0/12
300	雄	20.582	285.794	投与直後～24 時間：皮膚の赤色化（全例） 投与後 2～24 時間：自発運動の低下（全例），閉眼（9/12） 投与後 8 時間：不規則呼吸（2/12） 投与後 24 時間：排便量の減少（7/12），鼻端周囲被毛汚染（2/12），不規則呼吸（4/12），腹臥位（2/12）及び死亡（6/12）	6/12

表 3　イヌ単回経口投与予備 TK 試験　全身曝露及び一般状態

用量 (mg/kg)	性	デルゴシチニブの全身曝露		一般状態（例数）
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	
0.3	雄	0.1797	0.6886	著変なし
1	雄	0.5998	2.3862	著変なし
3	雄	2.0490	9.4654	投与 0.5～4 時間：耳介及び可視粘膜（結膜及び強膜）の赤色化（全例）
10	雄	5.4931	34.9624	投与 0.5～8 時間：耳介及び可視粘膜（結膜及び強膜）の赤色化及び眼瞼腫張（全例） 投与後 2 時間：瞬膜露出（1/3） 投与後 4～8 時間：下痢／粘液便（2/3）

2.4.4.2 反復投与毒性試験

デルゴシチニブの全身曝露による毒性プロファイルを調べるため，デルゴシチニブのラットを用いた反復経口投与毒性試験（2 週間，3 ヵ月間及び 6 ヵ月間）及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（2 週間，3 ヵ月間及び 9 ヵ月間）を実施した。また，本剤のミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験（1 ヵ月間及び 9 ヵ月間）を実施した。

(1) ラット 2 週間反復経口投与毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-1）

デルゴシチニブを雌雄ともに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，2 週間反復経口投与し，その影響を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，最高用量である 30 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。t_{max} は雌雄いずれの用量においても 0.5 又は 0.6 時間であり，各用量間で明らかな差はなかった。

雌雄いずれの用量においても死亡は認められなかった。雌雄の中間用量（10 mg/kg）以上で，試験期間を通じて，投与後一過性に皮膚の赤色化が認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられ，t_{max} 付近である投与後 0.5 時間に発現し，投与後 8 時間までに消失した。雌の 3 mg/kg の用量においても同様の所見が認められたが，その発現は投与初日のごく少数例に限られた。この変化は動物の全身状態悪化を伴うものではないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が，末梢血，胸腺，脾臓及び骨髄に認められた。末梢血では，雌雄とも 3 mg/kg の用量からリンパ球数の減少に起因する白血球数の減少が用量依存的に認められた。胸腺では，雌雄とも 3 mg/kg の用量から胸腺重量の減少が用量依存的に認められ，皮質及び髄質領域のリンパ球数の減少がごく軽度～軽度に認められた。また，雌雄とも主に 30 mg/kg の用量で核片食食マクロファージの増加がごく軽度に認められた。脾臓では，雌雄とも 3 mg/kg の用量から末梢血の白血球数の減少を反映すると考えられる脾臓重量の用量依存的な減少が認められた。骨髄では，骨髄塗抹検査において雄の 30 mg/kg 及び雌の 10 mg/kg 以上

の用量で赤芽球系/骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の減少が認められた。なお，胸腺，脾臓及び骨髄に臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。雄の 30 mg/kg 及び雌の 10 mg/kg 以上の用量で網状赤血球比率の減少が認められ，雄の 30 mg/kg の用量では脾臓における髄外造血の減少が認められた。また，雌の 10 mg/kg 以上の用量で血小板数の減少が認められた。しかし，赤血球数又はヘモグロビン濃度等の赤血球関連パラメータにデルゴシチニブ投与の影響は認められず，出血を示唆する所見も認められなかったことから，いずれも毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。白血球，赤血球及び血小板の分化・増殖には，GM-CSF，EPO 及びトロンボポエチンが関与し，それらの受容体には JAK が会合していることから，以上の変化はデルゴシチニブの薬理作用に起因した変化と考えられた。

その他の変化として，雌雄のすべての用量で骨髄中の脂肪浸潤の増加が認められたが，軽度な変化であり，骨髄毒性を示唆する所見は認められなかった。また，体重，体重増加量，摂水量及び眼科学的検査においてデルゴシチニブ投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

以上，本試験条件下では，最高用量である 30 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性（精巣，精巣上体，精嚢及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。

(2) ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-2）

デルゴシチニブを雌雄ともに 3, 10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回, 3 ヵ月間反復経口投与し，その影響並びに回復性を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，最高用量である 30 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。t_{max} は雌雄いずれの用量においても 0.5～0.7 時間であり，各用量間で明らかな差はなかった。

雌雄いずれの用量においても死亡は認められなかった。雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で試験期間を通じて，投与後一過性に皮膚の赤色化が認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用によるものと考えられ, t_{max} 付近である投与後 0.5 時間に発現し, 投与後 8 時間までに消失した。この変化は，動物の全身状態悪化を伴うものではないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

体重増加抑制が雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量で認められたが, 軽度な変化であり, その発現は投与期間の前半に限られ，また動物の全身状態の悪化を伴わなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が，末梢血，胸腺，脾臓，腸間膜リンパ節及び骨髄で認められた。末梢血では，主にリンパ球数の減少に起因する白血球数の減少並びに好塩基球数及び大型非染色性球数の減少が雌雄の 3 mg/kg の用量から用量依存的に認められた。また，好酸球数は雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で，好中球数及び単球数は雄の 30 mg/kg の用量で減少が認められた。赤血球数, ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度減少が雌雄の 30 mg/kg の用量で認められた。剖検では，臓器重量の減少を伴う胸腺及び脾臓の小型化が雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で認められ，脾臓重量の減少は雌雄の 3 mg/kg の用量でも認められた。病理組織学的

検査では，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で胸腺の皮質及び髄質面積又はリンパ球系細胞の密度の減少並びに脾臓のリンパ濾胞及び動脈周囲リンパ鞘の面積の減少がいずれも軽度に認められた。さらに雌雄の 30 mg/kg の用量で脾臓の濾胞辺縁帯の面積の減少並びに腸間膜リンパ節のリンパ濾胞及び傍皮質の面積の減少が軽度に認められた。骨髄塗抹検査では，雌雄すべての投与群で赤芽球系/骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の用量依存的な減少が認められた。また，雌雄の 30 mg/kg の用量で赤芽球系細胞数の増加及び骨髄芽球系細胞数の減少が認められ，M/E 比が低下した。以上の変化はデルゴシチニブの薬理作用に起因した変化と考えられた。

病理組織学的検査では，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量において，骨髄中の脂肪浸潤の増加が軽度に認められたが，骨髄毒性を示唆する変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

雄の 30 mg/kg の用量で血中 T-CH 濃度及び PL 濃度が増加したが，軽度な変化であり，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

その他の変化として，雌雄の 30 mg/kg の用量で摂餌量の増加，雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量で摂餌効率の低下，雄の 30 mg/kg の用量で顎下腺重量，腎臓重量及び副腎重量の減少が認められたが，いずれも軽度又は一時的な変化であり，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

上記のデルゴシチニブに起因した変化は，回復期間終了時までにすべて消失又は消失傾向が認められた。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化が最低用量である 3 mg/kg の用量から認められたが，最高用量である 30 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性（精巣，精巣上体，精嚢及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかった。投与期間及び投与期間終了時に認められたデルゴシチニブ投与に起因する変化は，すべて回復性のある変化であった。本試験における無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。

(3) ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-3）

デルゴシチニブを雌雄ともに 3, 10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回, 6 ヵ月間反復経口投与し，その影響を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，最高用量である 30 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，明らかな性差及び反復投与の影響は認められなかった。

雌雄のいずれの用量においても死亡は認められなかった。雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で試験期間を通じて，投与後一過性に皮膚の赤色化が認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用によるものと考えられ，動物の全身状態悪化を伴うものではないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。また，同用量でごく軽度の副腎球状帯の肥大が認められたが，これはデルゴシチニブの血管弛緩作用に対する二次的な変化と考えられた。

体重増加抑制及び摂餌効率の減少が雄の 10 mg/kg 以上の用量で認められた。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が，末梢血，胸腺，脾臓，腸間膜リンパ

節及び骨髄で認められた。末梢血では，主にリンパ球数の減少に起因する白血球数の減少及び好塩基球数の減少が雌雄の 3 mg/kg の用量から用量依存的に認められた。また，単球数の減少が雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で，好酸球数の減少が雄の 10 mg/kg 以上及び雌のすべての用量で，好中球数の減少が雄の 30 mg/kg の用量で認められた。赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度な減少が雌雄の 30 mg/kg の用量で認められた。脾臓重量の減少が雌雄すべての用量で，胸腺重量の減少が雄の 30 mg/kg の用量で認められた。病理組織学的検査では，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で胸腺の皮質及び髄質面積の減少，脾臓のリンパ濾胞，動脈周囲リンパ鞘及び濾胞辺縁帯の面積の減少並びに腸間膜リンパ節のリンパ濾胞及び傍皮質の密度又は面積の減少がいずれもごく軽度～軽度に認められた。骨髄塗抹検査では，雌雄すべての用量で赤芽球系/骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の用量依存的な減少が認められた。以上の変化はデルゴシチニブの薬理作用に起因するものと考えられた。

その他，雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量において，前胃境界縁の上皮細胞のごく軽度～中等度の変性が，雄の 30 mg/kg の用量において腺胃のごく軽度の糜爛が認められたが，これは，デルゴシチニブの消化管への直接作用によるものと考えられた。

病理組織学的検査では，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量において，骨髄中の脂肪浸潤の増加が軽度に認められたが，骨髄毒性を示唆する変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

雄の 10 mg/kg 以上の用量で血中 T-CH 濃度及び PL 濃度の増加，雌の 10 mg/kg 以上の用量で血中グルコース濃度の増加及び PL 濃度の減少，雌の 30 mg/kg の用量で血中 TGL 濃度の減少が認められたが，軽度な変化であり，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから，これらの変化の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

上記の変化の他に，摂餌量，尿検査，臓器重量測定及び血液生化学的検査において変化が認められたが，いずれも軽度であり，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。また，摂水量及び眼科学的検査においてデルゴシチニブ投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化が最低用量である 3 mg/kg の用量から認められた。体重増加抑制，摂餌効率の低下及び胃の病理組織学的変化を基に，本試験における無毒性量は，雄では 3 mg/kg，雌では 10 mg/kg と判断した。

(4) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-4）

デルゴシチニブを雌雄ともに 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回，2 週間反復経口投与し，その影響を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，最高用量である 3 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。t_{max} は雌雄いずれの用量においても 0.7～1.3 時間の範囲にあり，各用量間で明らかな差はなかった。

いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。雌雄ともに 3 mg/kg の用量で投与期間中に皮膚又は可視粘膜の赤色化が t_{max} 付近である投与後 0.5 時間に発現し，投与後 4 時間には消失

した。これらはデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられ，動物の全身状態悪化を伴うものではないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が，末梢血，リンパ節，脾臓及び骨髄に認められた。雌雄の 1 mg/kg 以上の用量でリンパ節胚中心の軽度な発達抑制が，雄の 3 mg/kg の用量で脾臓の濾胞面積のごく軽度な減少が認められたが，これらの臓器に臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。雌雄の 1 mg/kg 以上の用量で骨髄中の赤芽球系細胞数の減少傾向が認められ，それに伴う M/E 比の増加傾向が雄の 1 mg/kg 以上及び雌の 3 mg/kg の用量で認められた。雄の 1 mg/kg 以上の用量で末梢血中の赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値及び網状赤血球数の減少が，雌の 3 mg/kg の用量で網状赤血球数の減少が認められた。しかし，これらの変化はいずれも軽度であり，骨髄抑制を示唆する病理変化は認められなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。以上の変化はデルゴシチニブの薬理作用によるものと考えられた。

雄の 1 mg/kg 以上及び雌の 3 mg/kg の用量で血中カルシウム, 総蛋白及びアルブミン濃度の減少傾向，雄の 3 mg/kg の用量で A/G 比の減少傾向が認められたが，関連する臓器に臓器毒性を示唆する変化は認められなかったことから，いずれも毒性学的意義の低い変化と考えられた。体重及び摂餌量測定，尿検査，眼科学的検査，血圧測定，心電図検査，剖検及び臓器重量において，デルゴシチニブ投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化が 1 mg/kg 以上の用量で認められたが，最高用量である 3 mg/kg の用量まで全身毒性又は臓器毒性（精巣，精巣上体及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は 3 mg/kg 以上と判断した。

(5) イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-5）

デルゴシチニブを雌雄ともに 0.3, 1 及び 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回, 3 ヵ月間反復経口投与し，その影響及び回復性を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，最高用量である 3 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。t_{max} は雌雄いずれの用量においても 0.6～1.4 時間の範囲にあり，各用量間で明らかな差はなかった。

いずれの用量においても死亡例は認められなかった。投与期間中に雌雄の 3 mg/kg の用量で皮膚又は可視粘膜の赤色化が t_{max} 付近である投与後 0.5～1 時間に発現し，投与後 8 時間には消失した。これらはデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられ，動物の全身状態悪化を伴うものではないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。投与期間中の体重の推移は雌雄ともに各用量間で同等であった。雌のすべての用量で摂餌量の軽度増加がおよそ投与 9 週まで認められた。回復期間中，3 mg/kg の用量の雌雄各 1 例で体重及び摂餌量の軽度な減少が認められたが，動物の全身状態に影響は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と判断した。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が，末梢血及び末梢リンパ組織に認められた。投与 13 週の雌雄の 1 mg/kg 以上の用量で，赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度な減少を示す個体が認められた。これらの個体では投与 4 又は 13 週の網状赤血球数が

投与開始前の値に比較して低かった。また，投与 4 及び 13 週の雌雄の 1 mg/kg 以上の用量で，好酸球数が投与開始前の値に比較して低値を示した。病理組織学的検査では，雌雄の 3 mg/kg の用量で末梢リンパ組織（腸間膜リンパ節，回腸パイエル板及び口蓋扁桃）の胚中心の発達抑制が軽度に認められた。これらはいずれもデルゴシチニブの薬理作用によるものと考えられ，いずれも軽度な変化であり，骨髄抑制を示唆する病理変化は認められなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。以上の変化は，回復期間終了時までにすべて消失した。

投与 4 又は 13 週の雄の 3 mg/kg の用量において，好中球数及び単球数の増加を主体とした白血球数の増加が認められた。血液生化学検査では，雌雄の 1 mg/kg 以上の用量で血中 CRP 濃度の増加，血中アルブミンの減少及びグロブリン濃度の増加に起因する A/G 比の減少が認められた。蛋白分画検査では，α2 及びγグロブリン画分が増加した。これらの変化は回復期間終了時点においても認められた。CRP 濃度の増加や蛋白分画の結果より，デルゴシチニブの薬理作用に基づく免疫抑制に関連し動物体内において日和見感染等に伴う炎症性変化が起きていた可能性が考えられたが，病理組織学的検査では全身の各臓器又は組織に炎症や感染を示す所見は認められなかった。

投与及び回復期間中の摂水量，尿検査，眼科学的検査及び心電図検査並びに投与及び回復期間終了時の骨髄検査，剖検及び臓器重量において，デルゴシチニブ投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に起因すると考えられる変化が 1 mg/kg 以上の用量で認められたが，いずれも 4 週間の休薬により消失する可逆性の変化であった。その他の投与に関連する変化として，1 mg/kg 以上の用量で炎症又は感染を示唆する変化が投与及び回復期間中に認められた。これらはデルゴシチニブの薬理作用に基づく免疫抑制に関連すると考えられた。なお，最高用量である 3 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性（精巣，精巣上体及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は 3 mg/kg 以上と判断した。

(6) イヌ 9 ヵ月間反復経口毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-6）

デルゴシチニブを雌雄ともに 0.1，0.6 及び 3.0/1.5 mg/kg の用量で 1 日 1 回，9 ヵ月間反復経口投与し，その影響及び回復性を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，最高用量である 3.0 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，性差は認められなかった。また，0.1 及び 0.6 mg/kg の用量における全身曝露に反復投与の影響はなかった。最高用量群では，下記の理由により投与 24 週に 3.0 mg/kg から 1.5 mg/kg に用量を変更したが，用量変更後の全身曝露は，投与 1 日の 0.6 mg/kg の用量よりも高く，3.0 mg/kg の用量よりも低かった。

3.0 mg/kg の用量では，投与 16 週以降，雌雄の一部の動物で皮膚所見が認められ，全身状態の顕著な悪化を伴わなかったものの，皮膚所見の悪化に伴い，投与 21 週に動物福祉の観点から 3 例を安楽殺し，投与 24 週に投与用量を 1.5 mg/kg に変更したが，皮膚所見はなお改善せず，投与 25 週に更に 2 例を安楽殺した。本群では，投与 26 週（回復 1 週）以降 13 週間休薬し，回復性を検討した。回復 1 週にも皮膚炎が悪化した 1 例を安楽殺した。また，雄 1 例については，皮膚所見

は認められなかったものの, 投与 19 週以降, 体重及び摂餌量の著しい減少が認められたことから, 回復期間開始日に安楽殺した。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が, 末梢血に認められた。投与 13 週以降, リンパ球数の減少が 0.1 mg/kg 以上の用量で，好酸球数の減少が 0.6 mg/kg 以上の用量で認められた。また，投与 13 週以降，赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が 0.1 mg/kg 以上の用量で認められたが，0.1 及び 0.6 mg/kg の用量では投与初期にのみ認められた一過性の変化であった。以上の変化はデルゴシチニブの薬理作用によるものと考えられた。

投与 16 週以降に皮膚所見又は体重及び摂餌量の著しい減少が認められた 3.0/1.5 mg/kg 投与群の個体では，投与 22 週以降に体温上昇，好中球数，単球数及び血小板数の増加並びに血中 CRP 濃度，グロブリン及びフィブリノーゲン濃度の増加が認められ，炎症が示唆された。3.0/1.5 mg/kg の用量で認められた皮膚所見は，指間部，耳介，頭部，腹部表面，鼻口部及び下顎などにおける脱毛，面皰，膿疱，発疹，四肢の湿性潰瘍及び腫脹であり，これら肉眼所見部位を含めた有毛部皮膚の病理組織学的検査において，ニキビダニの増殖に関連した中等度～重度の化膿性肉芽腫性炎（ニキビダニ症）が認められた。これら動物の皮膚近傍のリンパ節及び顎下腺においても，ニキビダニ症に関連すると思われる炎症性変化が認められた。また，体重及び摂餌量の著しい減少に伴い安楽殺した 3.0/1.5 mg/kg の用量の雄 1 例では，回腸の炎症が認められた。これらニキビダニ症及び回腸炎は，デルゴシチニブの薬理作用の過剰発現に基づく免疫抑制に関連したニキビダニの日和見感染又は腸内常在病原体の増殖によるものであると考えられた。その他の病理組織変化として，ニキビダニ症の一部の個体と，回腸炎が認められた個体において，脾臓の髄外造血，骨髄における未熟な骨髄系前駆細胞の増加及び肝臓の形質細胞浸潤が認められた。これらの変化は，皮膚炎又は回腸炎に対する反応性変化と考えられた。

ニキビダニ症の治療のため，回復期間の間，3.0/1.5 mg/kg の用量の全例に抗ダニ薬を含む複数の獣医学的治療を施したところ，回復 13 週には，上記のいずれの変化も回復又は回復傾向を示した。一部の回復動物の有毛部皮膚では病理組織学的検査でニキビダニ症が認められたものの，その程度は途中解剖動物に比較して軽度であった。なお，イヌのニキビダニ症は，治療に抗ダニ薬などが用いられるが，治癒・緩解に時間を要する疾患であることが知られている[18, 19]。

投与 13 週以降，血中 AST 活性の軽度増加を示す個体が 3.0/1.5 mg/kg の用量で認められた。関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と判断した。この変化は休薬により消失した。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化が 0.1 mg/kg 以上の用量で認められ，デルゴシチニブの薬理作用の過剰発現に基づく免疫抑制が関連すると考えられるニキビダニ症及び回腸炎が 3.0/1.5 mg/kg の用量で認められたが, いずれも 13 週間の休薬及び獣医学的治療により回復又は回復傾向の認められる変化であった。本試験における無毒性量は 0.6 mg/kg と判断した。

(7) ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-7）

本剤 0.3%，1%及び 3%を，雌雄とも体表面積の約 10%の背部皮膚に 400 mg/kg の容量（デルゴシチニブとしての用量はそれぞれ 1.2，4 及び 12 mg/kg）で 1 日 1 回（1 日あたり 24 時間塗布）半閉塞条件下で 1 ヵ月間反復経皮投与し，その影響を検討した。

雌雄ともにいずれの用量においても死亡は認められなかった。プラセボ群を含めて雌雄いずれの用量においても投与部皮膚に軽度の紅斑及び発赤が散見されたが，それらの発現頻度はプラセボ群に比較して本剤 1%以上の投与群で減少する傾向が認められた。

動物の一般状態観察，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，眼科学的検査，剖検，臓器重量及び病理組織学的検査において本剤投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

投与 1 日のデルゴシチニブの血漿中濃度は，高用量群の雌 1 例を除き，いずれの用量でもすべての測定時点において定量下限値（0.5 ng/mL）未満であった。投与 28 日では，デルゴシチニブの血漿中濃度が定量下限値を上回る個体がすべての用量で認められ，デルゴシチニブの血漿中濃度は反復投与により上昇するものと考えられたが，いずれの測定時点においても低濃度であった（最大値：3.769 ng/mL，3%の雌 1 例）。また，投与 28 日のデルゴシチニブの血漿中濃度は用量依存的に上昇する傾向が認められ，性差はなかった。

以上，本試験条件下では，最高用量である本剤 3%（デルゴシチニブとして 12 mg/kg）まで全身又は臓器毒性（精巣，精巣上体及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度として 3%（デルゴシチニブとして 12 mg/kg）以上と判断した。

(8) ミニブタ 9 ヵ月間反復経皮投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（評価資料：CTD4.2.3.2-8）

本剤 1%，3%及び 5%を，雌雄とも体表面積の約 10%の背部皮膚に 400 mg/kg の容量（デルゴシチニブとしての用量はそれぞれ 4，12 及び 20 mg/kg）で 1 日 1 回（1 日あたり 20 時間塗布）半閉塞条件下で 9 ヵ月間反復経皮投与し，その影響及び回復性を検討した。

雌雄ともにいずれの用量においても死亡は認められなかった。投与部皮膚では，プラセボ群を含めて雌雄いずれの用量においても軽度の紅斑が散見されたが，その程度及び発生頻度はすべての本剤投与群で明らかに減少した。これはデルゴシチニブの薬理作用（抗炎症作用）に関連するものと考えられた。プラセボ群を含めて雌雄いずれの用量においても投与部皮膚にその他皮膚所見（斑点，結節，色調の変化など）が軽度に散見されたが，これは長期に及ぶ半閉塞塗布などの試験条件や軟膏の粘度や硬度等の性状による影響と考えられ，毒性学的意義のない変化であった。臓器重量測定において，下垂体重量（絶対値及び相対値）の軽度な増加が本剤 5%群で認められた。しかしながら，下垂体に病理組織学的変化は認められず，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査等においても下垂体機能に関連した変化は認められなかった。よって，この変化の毒性学的意義は乏しいと考えられた。以上の変化以外は，一般状態観察，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査（骨髄検査を含む），血液生化学的検査，眼科学的検査，心電図検査，剖検，臓器重量及

び病理組織学的検査において本剤投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

デルゴシチニブの血漿中濃度は最高用量まで用量依存的に上昇し，性差は認められなかった。デルゴシチニブの全身曝露は，いずれの用量においても投与 1 日と比較して投与 13 週で高値を示したが，投与 13 週以降はほぼ同等であったことから，投与 13 週目までに定常状態に達したと考えられた。なお，本剤投与群において，同一用量の他の個体に比較してデルゴシチニブの血漿中濃度が高い個体が数例認められた。これらの個体ではデルゴシチニブの血漿中濃度の測定時点において投与部皮膚に上述の皮膚所見を伴っていたことから，これがデルゴシチニブの血漿中濃度の上昇に関連したと考えられた。

以上，本試験条件下では，最高用量である本剤 5%（デルゴシチニブとして 20 mg/kg）まで全身毒性（精巣，精巣上体及び前立腺を含む）及び皮膚毒性を示唆する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度として 5%（デルゴシチニブとして 20 mg/kg）以上と判断した。

(9) 無毒性量における全身曝露と安全域

反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 4）に示す。

表 4　主な反復経口投与毒性試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比

試験 (Report/Study Number)	性	無毒性量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24}$ [a)] (μg·hr/mL)	C_{max} [a)] (μg/mL)	曝露量比(倍) [b)]	
					$AUC_{0\text{-}24}$	C_{max}
ラット 6 ヵ月，経口 (JTE052-TX-031/[redacted]7688)	雄	3	1.190	0.390	85.6	454.5
	雌	10	4.289	1.802	308.6	2100.2
イヌ 9 ヵ月，経口 (JTE052-TX-033/[redacted]0013)	雄	0.6	1.536	0.269	110.5	313.5
	雌	0.6	1.508	0.314	108.5	366.0
ミニブタ 9 ヵ月，経皮 (JTE052-TX-037/[redacted]057)	雄	> 20 (5%) *	0.02226 ~ 0.61838	0.00132 ~ 0.04124	> 1.6 ~ > 44.5	> 1.5 ~ > 48.1
	雌	> 20 (5%) *	0.00618 ~ 0.21769	0.00159 ~ 0.01250	> 0.4 ~ > 15.7	> 1.9 ~ > 14.6

*：括弧内は軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度
a)：各試験の最終測定値
b)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

(1) *In Vitro* 遺伝毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.3.1-1，4.2.3.3.1-2）

細菌を用いる復帰突然変異試験において，デルゴシチニブは，*S. typhimurium* 4 菌株，*E. coli* 1 菌株に対して S9 mix の有無に関わらず，処理用量の範囲（313～5000 μg/plate）で復帰変異原性を示さなかった。

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において，染色体の数的異常（倍数体）の有意な

増加が, S9 mix 非存在下 3 時間処理の 125 μg/mL 以上及び S9 mix 非存在下 24 時間処理の 50 μg/mL 以上の用量で認められた。一方，構造異常の誘発は，各処理法のいずれの用量においても認められなかった。

以上の結果から，本試験条件下ではデルゴシチニブはヒト末梢血リンパ球に対して染色体の構造異常は誘発しないが，倍数体誘発能を有すると判断した。無影響量のデルゴシチニブ濃度 25 μg/mL は，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（C_{max}：0.858 ng/mL）の約 29,138 倍であった。

(2) *In Vivo* 遺伝毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.1-2，参考資料：4.2.3.3.2-2）

ラット骨髄細胞を用いる経口投与染色体異常試験（用量：37.5，75，150 及び 300 mg/kg）において，デルゴシチニブは 150 mg/kg までのいずれの用量においても骨髄細胞に対する染色体異常（構造異常及び数的異常）誘発作用を示さなかった。本試験では 300 mg/kg の用量において，死亡例が多数認められたことから，評価対象から除外した（2.4.4.1 (2)項参照）。以上の結果から，デルゴシチニブのラット骨髄細胞における染色体異常誘発能は陰性と判断した。150 mg/kg 投与時のデルゴシチニブの C_{max} は，13.725 μg/mL であり，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（C_{max}：0.858 ng/mL）の約 15,997 倍であった。

ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験において，本剤 5%（非臨床用軟膏製剤として調製可能な最高濃度[20]）及びデルゴシチニブの 5%溶液（媒体：エタノール・水・アセトン混液，5%は溶液として調製可能な最高濃度[21]）いずれも，皮膚細胞に対して小核誘発作用を示さなかった。以上の結果から, デルゴシチニブのマウス皮膚細胞における小核誘発能は陰性と判断した。なお，別途実施した予備検討において，本剤 5%又はデルゴシチニブの 5%溶液を本試験と同条件にてヘアレスマウスに経皮投与した時のデルゴシチニブの最高皮膚中濃度は, 18.35 μg/g tissue（本剤 5%）及び 65.40 μg/g tissue（デルゴシチニブ 5%溶液）であった。

2.4.4.4 がん原性試験

2.4.4.4.1 用量設定試験

(1) マウス 3 ヵ月間反復経皮投与がん原性用量設定試験

（評価資料：CTD4.2.3.4.1-1）

雌雄マウスの体表面積の約 10%の背部皮膚に本剤 1%，3%及び 5%（5%は非臨床用製剤として調製可能な最高濃度[20]）を約 600 mg/kg の容量（デルゴシチニブとしての用量はそれぞれ約 6，18 及び 30 mg/kg）で 1 日 1 回，3 ヵ月間反復経皮投与し，2 年間の経皮がん原性試験の用量を検討した。なお，エリザベスカラーによる投与部位の保護及び翌日の投与前の投与部位洗浄は行わなかった。そのため，皮膚に塗布した軟膏製剤をマウスが経口摂取したと考えられる，高曝露条件での試験実施となった。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，最高用量である約 30 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，明らかな性差及び反復投与の影響は認められなかった。

雌雄いずれの用量においても本剤投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。

投与部皮膚の観察では，雌雄のすべての用量で投与期間を通して皮膚反応は認められなかった。

リンパ球数及び好酸球数の減少傾向に起因する白血球数の減少傾向が，雌雄のすべての用量で認められた。脾臓では，重量の減少傾向が雌雄のすべての用量で認められ，この減少は末梢血白血球数の減少に関連したものと推定されたが，脾臓に関連する病理組織所見は認められなかった。脾臓では，髄外造血の減少が最高用量群の雌で観察された。以上の変化はデルゴシチニブの薬理作用に起因するものと考えられた。

病理組織学的検査では，大腸粘膜の炎症性変化及び再生性変化が雌雄の各投与群の数例に観察された。本所見の病変の程度や頻度に用量依存性は無く，他に炎症を示唆する変化は認められなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

雌雄のいずれの用量においても，一般状態，体重，体重増加量，摂餌量，眼科学的検査及び血液生化学的検査に本剤投与の影響は認められなかった。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に関連した変化が低用量である本剤 1%（デルゴシチニブとして約 6 mg/kg）から認められたが，最高用量である本剤 5%（デルゴシチニブとして約 30 mg/kg）まで 3 ヵ月間の反復経皮投与に対し忍容性が認められた。

2.4.4.4.2 がん原性試験

(1) ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験

（評価資料：CTD4.2.3.4.1-2）

デルゴシチニブを雌雄ともに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，2 年間反復経口投与し，催腫瘍性を検討した。

デルゴシチニブの血漿中濃度は，雌雄ともに 30 mg/kg まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。

デルゴシチニブ投与に関連した腫瘍性／前腫瘍性変化として，胸腺腫及び過形成がそれぞれ雌の 10 mg/kg 以上及び 30 mg/kg で，ライディッヒ細胞腫及び過形成がそれぞれ雄の 30 mg/kg 及び 10 mg/kg 以上で，膵臓の腺房細胞腺腫及び過形成並びに皮下の脂肪腫が雄の 3 mg/kg 以上で認められた。

デルゴシチニブ投与に関連したその他の変化として，デルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した皮膚の赤色化が雌雄の 30 mg/kg で投与後一過性に認められた。体重減少及び摂餌量の軽度な減少が雄の 10 mg/kg 以上で認められた。血中 T-CH 濃度の減少が雄の 30 mg/kg で，血中 TGL 濃度の減少が雌の 30 mg/kg で，鼠径部皮膚の脂肪組織の増加が雄の 10 mg/kg 及び雌の 3 mg/kg 以上で認められ，これらは JAK 阻害に起因した脂質代謝変化によるものと考えられた。肺胞蛋白症が雌雄の 3 mg/kg 以上で，角膜の炎症が雄の 30 mg/kg で，皮膚／皮下の化膿性肉芽腫性炎が雌雄の 30 mg/kg で認められ，これらはデルゴシチニブの薬理作用に起因した免疫抑制によるものと考えられた。肝臓の明細胞性変異肝細胞巣が雌の 3 mg/kg 以上で，精嚢の拡張が雄の 10 mg/kg 以上で，腎臓の管腔内鉱質沈着が雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 3 mg/kg 以上で認められた。さらに，デルゴシチニブの薬理作用に起因する変化として，白血球数，リンパ球数，好酸球数，好塩基球数及び非染色性大型リンパ球数の減少が雌雄の 3 mg/kg 以上で，赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマ

トクリット値の軽度な減少が雄の 3 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg で，血小板数の軽度な増加が雌の 30 mg/kg で，リンパ系組織（脾臓，パイエル板，腸間膜／顎下リンパ節及び胸腺）の萎縮性変化が雌雄の 10 mg/kg 以上で認められた。

雌雄いずれの用量においても，生存率，腫瘤の触診，眼科学的検査，尿検査，飲水量にデルゴシチニブ投与の影響又は毒性学的意義のある変化は認められなかった。

(2) マウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験

（評価資料：CTD4.2.3.4.1-3）

雌雄マウスの体表面積の約 10%の背部皮膚に本剤 1%，3%及び 5%（5%は非臨床用製剤として調製可能な最高濃度[20]）を約 600 mg/kg の容量（デルゴシチニブとしての用量はそれぞれ約 6，18 及び 30 mg/kg）で 1 日 1 回，2 年間反復経皮投与し，催腫瘍性を検討した。なお，3 ヵ月間用量設定試験と同様にエリザベスカラーによる投与部位の保護及び翌日の投与前の投与部位洗浄は行わなかった。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，最高用量である約 30 mg/kg まで用量依存的に上昇し，明らかな性差及び反復投与の影響は認められなかった。

雌雄いずれの臓器・組織においても，本剤投与に起因したと考えられる腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。

生存率の軽度な増加が雌の本剤 3%以上で認められた。本剤投与に起因したと考えられる非増殖性変化として，胸骨及び大腿骨骨髄の脂肪細胞の増加がそれぞれ雌の本剤 5%及び雌雄の本剤 3%以上で，鼠径部皮膚（非投与部位）及び背部皮膚（投与／非投与部位）の脂肪組織の増加がそれぞれ雌の本剤 5%及び雌の本剤 3%以上で認められた。また，血中グルコース濃度及び TGL 濃度の増加が雌雄の本剤 3%以上で認められた。糖・脂質代謝の制御に JAK/STAT を介したシグナル伝達は重要な役割を果たすことが知られていることから，これらの変化はデルゴシチニブの JAK 阻害に起因した変化であると考えられた。そのほか，デルゴシチニブの薬理作用に起因する変化として，白血球数及びリンパ球数の減少が雌雄の本剤 1%以上で，好酸球数及び大型非染色性球数の減少が雄の本剤 3%以上及び雌の本剤 5%で，網状赤血球数の減少が雌の本剤 5%で認められた。

雌雄いずれの投与群においても，一般状態，腫瘤の触診，体重，摂餌量，眼科学的検査，精巣及び肩甲骨間褐色脂肪組織の重量（投与 28 週目）及び剖検で，本剤投与に起因したと考えられる所見又は毒性学的意義のある所見は認められなかった。

(3) 無毒性量における全身曝露と安全域

ラット経口投与がん原性試験において発生頻度が増加した腫瘍性／前腫瘍性変化の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 5）に示す。

また，マウス経皮投与がん原性試験（用量設定試験を含む）の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 6）に示す。

表 5　ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験において発生頻度が増加した腫瘍性／前腫瘍性変化の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比

腫瘍性／前腫瘍性変化	性	無毒性量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24}$ [a)] (μg·hr/mL)	C_{max} [a)] (μg/mL)	曝露量比(倍) [b)]	
					$AUC_{0\text{-}24}$	C_{max}
胸腺腫 [c)]	雄	> 30	> 13.831	> 2.896	> 995.0	> 3375.3
	雌	3	1.168	0.547	84.0	637.5
胸腺過形成	雄	> 30	> 13.831	> 2.896	> 995.0	> 3375.3
	雌	10	4.289	1.802	308.6	2100.2
ライディッヒ細胞腫，良性	雄	10	4.473	1.472	321.8	1715.6
ライディッヒ細胞過形成	雄	3	1.190	0.390	85.6	454.5
膵腺房細胞腺腫	雄	< 3	< 1.190	< 0.390	< 85.6	< 454.5
	雌	> 30	> 16.827	> 6.377	> 1210.6	> 7432.4
膵腺房細胞過形成	雄	< 3	< 1.190	< 0.390	< 85.6	< 454.5
	雌	> 30	> 16.827	> 6.377	> 1210.6	> 7432.4
皮下脂肪腫	雄	< 3	< 1.190	< 0.390	< 85.6	< 454.5
	雌	> 30	> 16.827	> 6.377	> 1210.6	> 7432.4

a)： ラット 6 ヵ月間経口投与試験（[redacted]7688）の測定値を使用
b)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。
c)：雌の高用量の 1 例のみ悪性，他は良性

表 6　マウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験（用量設定試験を含む）の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比

試験 (Report/Study Number)	性	無毒性量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24}$ [a)] (μg·hr/mL)	C_{max} [a)] (μg/mL)	曝露量比(倍) [b)]	
					$AUC_{0\text{-}24}$	C_{max}
マウス 3 ヵ月，経皮 (JTE052-TX-034/42772[redacted])	雄	> 30 (5%) [*, c)]	> 4.495 [c)]	> 2.219 [c)]	> 323.4	> 2586.2
	雌	> 30 (5%) [*, c)]	> 7.473 [c)]	> 2.857 [c)]	> 537.6	> 3329.8
マウス 2 年がん原性，経皮 (JTE052-TX-039/[redacted]7982)	雄	> 30 (5%) [*]	> 4.789	> 1.864	> 344.5	> 2172.5
	雌	> 30 (5%) [*]	> 4.365	> 1.189	> 314.0	> 1385.8

*：括弧内は軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度
a)：各試験の最終測定値
b)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。
c)：投与可能な最大量

2.4.4.4.3 がん原性に関する検討試験

(1) トリプシン阻害作用に関する検討

（参考資料：CTD4.2.3.4.3-1）

デルゴシチニブのラット経口投与がん原性試験で，雄性動物において発現頻度が増加した膵腺房細胞腺腫／過形成の発現メカニズムを検討するため，デルゴシチニブのトリプシン阻害作用の有無を評価した。

その結果，デルゴシチニブのトリプシン阻害作用の IC_{50} 値は 6.44 mg/mL であり，デルゴシチニブは弱いトリプシン阻害作用を有することが確認された。

(2) ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験における血漿中 CCK 濃度の測定

（参考資料：CTD4.2.3.4.3-2）

デルゴシチニブのラット経口投与がん原性試験で，雄性動物において発現頻度が増加した膵腺房細胞腺腫／過形成の発現メカニズムを検討するため，ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験の定期解剖時に，雄性動物より非絶食条件下で採取した血漿試料を用いて，血中 CCK 濃度を測定した。

その結果，すべての雄の投与群で血中 CCK 濃度の増加が認められた。

2.4.4.4.4 がん原性試験で認められた所見に関する考察

本剤のマウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験（用量：本剤 1%，3%及び 5%）では，投与部皮膚を含めて，デルゴシチニブ投与に関連する腫瘍性／前腫瘍性変化の発生は認められなかった。最高用量群での曝露量は AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$: 13.9 ng·hr/mL）の 300 倍を上回った。一方，ラット 2 年間反復経口投与がん原性試験（用量：3, 10 及び 30 mg/kg）では，デルゴシチニブ投与に関連した腫瘍性／前腫瘍性変化として，胸腺腫／過形成が雌の 10 mg/kg 以上で，ライディッヒ細胞腫／過形成が雄の 10 mg/kg 以上で，膵臓の腺房細胞腺腫／過形成及び皮下の脂肪腫が雄の 3 mg/kg 以上で認められた。

これら腫瘍性／前腫瘍性変化の発生には雌雄差が認められたが，デルゴシチニブの全身曝露に性差は認められなかった。デルゴシチニブの Ames 試験の結果より，本化合物に変異原性は認められないことから，ラット経口投与がん原性試験において認められた腫瘍性／前腫瘍性変化は非遺伝毒性メカニズムによるものであると考えられた。膵腺房細胞腺腫を除く，ラットで認められた腫瘍性／前腫瘍性変化の発生機序には，デルゴシチニブの薬理作用（JAK 阻害）の直接的又は二次的な作用（JAK/STAT が関与する，PRL を含むホルモンやサイトカインのシグナル伝達の阻害）の関連が疑われた。

胸腺腫は，非げっ歯類及びヒトのいずれにおいても発生は稀で，その発生機序は知られていないが, JAK 阻害剤のトファシチニブを含めた他の免疫抑制剤のがん原性試験で報告がある[22-24]。PRL のレセプターが胸腺上皮やリンパ球に発現しており，PRL が PRL レセプターから JAK2 シグナル伝達を介して免疫調節に関わることや[25], デルゴシチニブのラット経口投与がん原性試験における胸腺腫の発生に性差が認められ，血中 PRL 濃度には性差があることを考慮すると，デルゴシチニブによる PRL シグナル伝達の阻害が胸腺腫の発生機序に関連した可能性が考えられた。胸腺腫及び過形成が認められなかった 3 mg/kg 投与時の雌のラットの全身曝露は，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL）に対し，84 倍であり，広い安全域が得られていることから，胸腺腫がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

ライディッヒ細胞腫及び過形成は，ラットにおいてドパミンアゴニストによる血中 PRL レベルの低下により誘発される[26]。トファシチニブのラット経口投与がん原性試験においても，ライディッヒ細胞腫及び過形成が誘発されるが，これはトファシチニブが JAK2/STAT5 阻害を介し PRL シグナル伝達を阻害することで，ライディッヒ細胞に対してドパミンアゴニストと同様の影響を

示した結果であると考えられている[26]。デルゴシチニブもトファシチニブと同様に，JAK2 阻害を通じて PRL シグナル伝達を阻害することでライディッヒ細胞腫及び過形成を誘発したと推察された。本病変の発生に重要な PRL やライディッヒ細胞については，その種差の観点から，ヒトへの外挿性は乏しいとされる[26]。さらには，ライディッヒ細胞の増殖性変化が認められなかった 3 mg/kg 投与時の雄のラットの全身曝露は，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL）に対し，86 倍であり，広い安全域が得られていることから，ライディッヒ細胞腫がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

ラットにおける膵腺房細胞の増殖性変化は，直接又は間接的なトリプシン阻害に関連した血中 CCK の増加によって誘発される[27,28]。*In vitro* の検討ではデルゴシチニブは弱いトリプシン阻害作用を有することが明らかとなり，また，デルゴシチニブのラット経口投与がん原性試験の雄の血漿サンプルを用いた検討では，3 mg/kg 以上で CCK の増加が確認された。膵腺房細胞における CCK レセプターの発現や感受性にヒトとラットで明らかな種差があることが知られており，血中 CCK の増加が重要な要因となるラットの膵腺房細胞の増殖性変化は，その発生機序の観点から，ヒトへの外挿性は乏しいとされている[29,30]。また，本剤のマウス経皮投与がん原性試験において，膵腺房細胞の増殖性変化の増加は認められず，本剤 5%をマウスに塗布時の全身曝露は，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL）に対し，300 倍を上回り，広い安全域が得られていることから，膵腺房細胞腺腫がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

デルゴシチニブのラット経口投与がん原性試験で認められた脂肪腫の増加については，JAK 阻害との関連が示唆された。脂肪細胞において，ホルモンやサイトカインは JAK1 又は JAK2 シグナル伝達を介して種々の作用を引き起こす。これらホルモンやサイトカインのうち，IFN-γ，OSM 及び NP は adipogenesis を阻害し，GH は脂肪組織容積を減少させることから[31]，JAK 阻害は adipogenesis を促進し脂肪組織容積を増大させる可能性があると考えられた。また，JAK/STAT を介したシグナル伝達は糖・脂質代謝の制御に重要な役割を要するが[31,32]，デルゴシチニブのラット反復経口投与試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）においても，血中 T-CH，PL，グルコース及び TGL への影響など，糖・脂質代謝への影響を示唆する変化が認められた。以上のことから，デルゴシチニブのラット経口投与がん原性試験で認められた脂肪腫の増加について，デルゴシチニブの JAK 阻害作用による，ホルモン又はサイトカインのシグナル伝達阻害による脂肪細胞の増殖亢進や，糖・脂質系への影響に関連している可能性が考えられた。また，ラット経口投与がん原性試験では，非腫瘍性病変として皮膚の脂肪組織の増加が認められたが，本変化はびまん性変化であり，脂肪細胞の結節性増殖や有糸分裂像といった前腫瘍性変化を示唆する所見を伴わず，脂肪腫とは組織学的発生部位や発現性差が一致しなかった。すなわち，病理組織学的検査の結果，脂肪腫は皮筋より深部に主座する皮下脂肪組織（subcutaneous adipose tissue）から発生したと考えられ，発現頻度の増加は雄のみに認められたのに対し，皮膚の脂肪組織の増加は皮筋より上部の脂肪組織（dermal adipose tissue）に認められ，雌でより顕著であった。また，subcutaneous adipose tissue と dermal adipose tissue には発生学的に種々の相違があることが知られている[33]。以上のことから，両病変の発生に直接的な関係は無いと考えられた。本剤のマウス経皮投与がん原性試験では，鼠径部皮膚（非投与部位）及び背部皮膚（投与／非投与部位）において脂肪組織（dermal adipose

tissue）の増加が認められたが，脂肪腫は認められず，本剤 5%をマウスに塗布時の全身曝露は，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$: 13.9 ng·hr/mL）に対し 300 倍を上回り，広い安全域が得られている。さらに，ヒト，イヌ及びミニブタを含めた非げっ歯類においてデルゴシチニブの糖・脂質代謝への影響を示唆する変化が認められなかったことから，ヒトにおいて外用剤使用で脂肪腫が発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

(1) 雄性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（評価資料：CTD4.2.3.5.1-1）

デルゴシチニブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，交配前 14 日間と交配期間を通して剖検前日まで約 6 週間反復経口投与し，雄の生殖能及び初期胚の発生に及ぼす影響について検討した。

いずれの用量においても死亡は認められなかった。一般状態観察では，投与期間を通じて 10 mg/kg 以上の用量で皮膚の赤色化が投与後一過性に認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用によるものと考えられ，動物の全身状態の悪化を伴わなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。10 mg/kg 以上の用量で投与期間初期に体重増加抑制，30 mg/kg の用量で摂餌量の増加がいずれも軽度かつ一過性に認められた。また，10 mg/kg 以上の用量で摂餌効率の低下が認められた。剖検では 10 mg/kg 以上の用量で胸腺の小型化及び 30 mg/kg の用量で脾臓の小型化が認められた。胸腺及び脾臓の小型化はデルゴシチニブの薬理作用に起因するものと考えられた。以上，雄動物で認められたいずれの変化も毒性学的意義に乏しいと考えられた。

最高用量の 30 mg/kg まで交尾所要日数，交尾率，受胎率，着床数，着床前胚死亡率，着床後胚死亡率及び生存胎児数にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

以上，本試験条件下における雄動物の一般毒性及び生殖能並びに初期胚の発生に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg 以上と判断した。

(2) 雌性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（評価資料：CTD4.2.3.5.1-2）

デルゴシチニブを 3，10，30 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回，交配前 14 日間と交配期間を通して妊娠 7 日まで約 4 週間反復経口投与し，雌の生殖能及び初期胚の発生に及ぼす影響について検討した。

いずれの用量においても死亡は認められなかった。一般状態観察では，投与期間を通じて 10 mg/kg 以上の用量で皮膚の赤色化が投与後一過性に認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化であり，動物の全身状態の悪化を伴わなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。100 mg/kg の用量では体重の増加抑制及び摂餌量の減少が軽度に認められた。帝王切開時の剖検ではデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

100 mg/kg の用量で妊娠黄体数，着床数の減少，着床前胚・胎児死亡率の増加及び受胎率の低下が認められた。交尾所要日数，性周期及び交尾率にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかっ

た。

10 mg/kg 以上の用量で着床後胚・胎児死亡率の増加及び 30 mg/kg 以上の用量で生存胎児数の減少が認められた。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，用量に依存して上昇した。また，30 mg/kg 以下では全身曝露に反復投与の影響は認められなかった。100 mg/k 投与時の全身曝露については，投与 1 日が 14 日以降と比較してやや高値を示したものの，14 日以降はほぼ同等の値であり定常状態に達しているものと考えられた。

以上，雌動物では 100 mg/kg の用量で体重増加抑制，摂餌量減少，妊娠黄体数の減少，着床数の減少及び受胎率の低下が認められた。初期胚については，10 mg/kg 以上の用量で着床後胚死亡率の増加が認められた。よって，本試験条件下における無毒性量は，雌動物の一般毒性及び雌の生殖能に関しては 30 mg/kg，初期胚の発生に関しては 3 mg/kg と判断した。

(3) 無毒性量における全身曝露と安全域

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 7）に示す。

表 7 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比

試験 (Report/Study Number)	性	無毒性量 (mg/kg)	AUC_{0-24} [a)] (μg·hr/mL)	C_{max} [a)] (μg/mL)	曝露量比(倍) [b)]	
					AUC_{0-24}	C_{max}
ラット雌雄生殖能/初期胚発生，経口 (JTE052-TX-038/[redacted]1179, JTE052-TX-015/[redacted]0952)	雄	＞30	＞13.831	＞2.896	＞995.0	＞3375.3
	雌	30 [c)]	8.050 [c)]	3.030 [c)]	579.1	3531.5
		3 [d)]	0.817 [d)]	0.396 [d)]	58.8	461.5

a)：各試験の最終測定値（ただし，[redacted]1179 試験はラット 6 ヵ月間経口投与試験［[redacted]7688 試験］の測定値を使用）
b)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（AUC_{0-24}：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。
c)：生殖能に関する NOAEL
d)：初期胚発生に関する NOAEL

2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験

(1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

（評価資料：CTD4.2.3.5.2-1）

デルゴシチニブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，妊娠 7 日から妊娠 17 日にかけて反復経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。

いずれの用量においても死亡は認められなかった。一般状態観察では，投与期間を通じて 10 mg/kg 以上の用量で皮膚の赤色化が投与後に認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した一過性の変化であり動物の全身状態の悪化を伴わなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。30 mg/kg の用量では妊娠 8 日（投与 2 日）に体重の増加抑制が認められたが，一過性の軽度な変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。摂餌量及び帝王切開時の剖検ではデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

10 mg/kg 以上の用量で胎児体重の減少，30 mg/kg の用量で着床後胚・胎児死亡率の増加傾向が認められた。妊娠黄体数，着床数，着床前胚・胎児死亡率，生存胎児数，性比，胎盤重量，胎盤所見及び胎児の外表検査において，デルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

内臓検査では，30 mg/kg の用量で胸腺の頸部残留の増加が認められた。骨格検査では，骨格変異として 10 mg/kg 以上の用量で波状肋骨の増加，30 mg/kg の用量で胸骨の不対称，胸骨の分離，胸椎体の分離及び 7 腰椎の頻度の増加が認められた。また，30 mg/kg の用量では，骨化進行度の指標である胸骨数の減少が認められた。10 mg/kg 以上の用量で胎児体重の減少が認められていることから，内臓及び骨格検査で認められた所見は胎児の発育抑制に関連した変化と考えられた。なお，いずれの投与群も催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，用量に依存して上昇した。また，3 及び 10 mg/kg の用量の全身曝露に反復投与の影響は認められなかった。30 mg/kg の用量では，投与 11 日の全身曝露は投与 1 日に比べやや低かった。

以上，母動物では 30 mg/kg の用量で体重増加抑制が認められたが，一過性の軽度な変化であった。胚・胎児については 10 mg/kg 以上の用量で胎児体重の減少及び骨格変異である波状肋骨の増加，30 mg/kg の用量では着床後胚・胎児死亡率の増加傾向，骨格変異の増加，胸骨の骨化遅延及び胸腺の頸部残留の増加が認められた。よって，本試験条件下における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg 以上，胚・胎児発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

(2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

（評価資料：CTD4.2.3.5.2-2）

デルゴシチニブを 1，3 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回，妊娠 6 日から妊娠 18 日にかけて反復経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。

いずれの投与群においても死亡は認められなかった。一般状態観察では，投与期間を通じて 10 mg/kg の用量で耳介の赤色化及び耳介血管の明瞭化が投与後に認められた。これらの変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化で，動物の全身状態の悪化を伴わなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。体重，摂餌量及び帝王切開時の剖検においてデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

10 mg/kg の用量で着床後胚・胎児死亡率の増加，生存胎児数の減少及び胎児体重の減少傾向が認められた。妊娠黄体数，着床数，着床率，胎盤重量及び胎盤所見にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。胎児の外表，骨格及び内臓検査では，デルゴシチニブ投与の影響はみられず催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，10 mg/kg の用量まで用量に依存して上昇し，反復投与の影響は認められなかった。

以上，母動物では 10 mg/kg の用量まで体重及び摂餌量にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。胚・胎児については，10 mg/kg の用量で着床後胚・胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少傾向が認められた。よって，本試験条件下における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg 以上，胚・胎児発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

(3) 無毒性量における全身曝露と安全域

胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 8）に示す。

表 8 胚・胎児発生に関する試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比

試験 (Report/Study Number)	性	無毒性量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	曝露量比(倍) [a)]	
					$AUC_{0\text{-}24}$	C_{max}
ラット胚・胎児発生，経口 (JTE052-TX-016/[redacted]0949)	雌	3	0.888 [b)]	0.338 [b)]	63.9	393.9
ウサギ胚・胎児発生，経口 (JTE052-TX-017[redacted]0951)	雌	3	1.4336 [c)]	0.4356 [c)]	103.1	507.7

a)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。
b)：妊娠 17 日目の測定値
c)：妊娠 18 日目の測定値

2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

(1) ラットにおける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

（評価資料：CTD4.2.3.5.3-1）

デルゴシチニブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で雌性ラットに 1 日 1 回，妊娠 7 日から分娩後 20 日にかけて約 5 週間反復経口投与し，妊娠/授乳期の雌動物及び出生児の発生に及ぼす影響を検討した。

母動物では，いずれの用量においても死亡はなく，10 mg/kg 以上の用量で皮膚の赤色化が妊娠及び哺育期間中に投与後一過性に認められた。本変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられた。30 mg/kg の用量で哺育期間中の摂餌量が減少したが，体重にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。また同用量群では，妊娠期間の延長，出生率の低下，出生児数の減少及び死産児数の増加が認められ，1 例では分娩時間が延長し分娩完了の翌日までに当動物のすべての児が死亡した。哺育行動にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。分娩後 21 日の母動物の剖検では 30 mg/kg の用量で胸腺及び脾臓の小型化が認められ，本所見はデルゴシチニブの薬理作用に起因する変化と考えられた。

出生児では，30 mg/kg の用量で生後 4 日生存率が低下した。また同用量群では出生児の体重が出生日から生後 70 日まで低値を示したが，離乳（生後 21 日）以降は対照群との体重差は縮小した。この出生児体重の低値は胎生期における影響によるものと考えられた。離乳時の剖検では 30 mg/kg の用量で体重の低値に関連した脾臓の小型化が認められたが，行動検査終了後の剖検において本所見は認められなかった。出生時の外表検査，出生後の発育分化検査，感覚・反射検査，行動検査，生殖能検査，妊娠期間中の体重推移，妊娠中期の帝王切開時検査，行動/生殖能検査終了後の剖検，並びに生後 70 日での胸腺及び脾臓重量においてデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

以上，母動物では，30 mg/kg の用量で哺育期間中の摂餌量減少，並びに分娩及び胎児の生存性への影響を示唆する変化が認められた。出生児では，30 mg/kg の用量で生存率の低下及び出生後

早期における発育抑制が認められたが，行動及び生殖能にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。よって，本試験条件下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おける無毒性量は 10 mg/kg と判断した。出生児の行動発達及び生殖能における無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。

本試験の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 9）に示す。

表 9　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

試験 (Report/Study Number)	性	無毒性量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24}$ a) (μg·hr/mL)	C_{max} a) (μg/mL)	曝露量比(倍) b)	
					$AUC_{0\text{-}24}$	C_{max}
ラット出生前後の発生並びに母動物の機能，経口 (JTE052-TX-047[redacted]1208)	雌	10	3.789	1.084	272.6	1263.4

a)：ラット胚・胎児発生に関する試験（[redacted]0949 試験）の妊娠 17 日目の測定値を使用
b)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。

2.4.4.5.4 幼若動物を用いた試験

(1) 幼若ラット 10 週間反復経口投与毒性試験及び 12 週間回復性試験

（評価資料：CTD4.2.3.5.4-1）

デルゴシチニブを雌雄の幼若ラット（21 日齢）に 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回，10 週間反復経口投与し，その影響並びに回復性を検討した。

デルゴシチニブの全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，最高用量である 30 mg/kg の用量まで用量依存的に上昇し，性差及び反復投与の影響は認められなかった。

雌雄いずれの用量においてもデルゴシチニブ投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。

投与後一過性の皮膚の赤色化が投与期間を通じて，雌雄の主に 10 mg/kg 以上の用量で認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用によるものと考えられ，動物の全身状態悪化を伴うものではなく，毒性学的意義は低いと考えられた。また，雌雄の 30 mg/kg の用量において，ごく軽度の副腎球状帯の肥大が認められたが，これはデルゴシチニブの血管弛緩作用に対する二次的な変化と考えられた。

体重増加抑制，摂餌量の減少及びそれらに関連した尺骨の伸長抑制が雌雄のすべての用量で認められたが，いずれも軽度な変化であり，動物の全身状態の悪化を伴わず，雌雄の性成熟時期にも影響を及ぼさなかったことから，いずれも毒性学的意義の低い変化と考えられた。

白血球系細胞及び赤血球系細胞に関連する以下の変化が，末梢血，胸腺，脾臓及び骨髄で認められた。末梢血では，主にリンパ球数の減少に起因する白血球数の減少並びに好塩基球数及び大型非染色性球数の減少が雌雄の最低用量から用量依存的に認められた。また，好酸球数の減少が雄のすべての用量及び雌の 30 mg/kg の用量で，単球数の減少が雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で，好中球数の減少が雄の 30 mg/kg の用量で認められた。赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリ

ット値の軽度な減少が雌の 30 mg/kg の用量で，ヘモグロビン濃度の低値が雄のすべての用量で，赤血球容積粒度分布幅の増加が雌雄のすべての用量で認められた。臓器重量測定では，脾臓重量の減少が雌雄のすべての用量で，胸腺重量の減少が雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で認められた。病理組織学的検査では，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で胸腺の皮質及び髄質面積又はリンパ球系細胞の密度の軽度な減少並びに脾臓の動脈周囲リンパ鞘及び濾胞辺縁帯の面積の軽度な減少が認められた。骨髄塗抹検査では，赤芽球系細胞比率の増加及び赤芽球系細胞及び骨髄芽球系細胞以外の有核細胞の比率及び M/E 比の低下が雄の 10 mg/kg 以上及び雌のすべての用量で認められた。末梢血のリンパ球サブセット検査では，主に $CD8^+$T 細胞数の減少に起因した T 細胞数の減少，B 細胞数及び NK 細胞数の減少並びに $CD8^+$T 細胞比率及び NK 細胞比率の低下が，T 細胞依存性抗体産生検査では，一次応答における抗 KLH 特異抗体価（IgM）及び二次応答における抗 KLH 特異抗体価（IgM 及び IgG）の減少がいずれも雌雄のすべての用量で認められた。以上の変化はいずれもデルゴシチニブの薬理作用に起因するものと考えられた。

病理組織学的検査では，雄のすべての用量及び雌の 10 mg/kg 以上の用量において，骨髄中の脂肪浸潤の増加が軽度に認められたが，骨髄毒性を示唆する変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

雌の 30 mg/kg の用量で血中 T-CH 濃度の増加が認められたが，変化の程度は軽度であり，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから，毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

そのほか，尿検査，臓器重量測定及び血液生化学的検査において変化が認められたが，いずれも軽度であり，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

上記のデルゴシチニブ投与に起因した変化は，12 週間の回復期間終了時までにすべて消失又は消失傾向が認められた。

生殖毒性試験群では，投与期間中，いずれの用量においても雌雄の性成熟時期及び雌の性周期にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。また，6 週間の回復期間終了後，いずれの用量においても雌の性周期，雌雄の生殖能（交尾率及び受胎率）及び初期胚の発生にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。

以上，本試験条件下では，デルゴシチニブの薬理作用に起因した変化（リンパ球サブセット及び T 細胞依存性抗体産生に与える影響を含む）が最低用量である 3 mg/kg の用量から認められたが，最高用量である 30 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。投与期間及び投与期間終了時に認められたデルゴシチニブ投与に起因する変化は，すべて回復性のある変化であった。本試験におけるラットの無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。また，30 mg/kg の用量まで雌雄の性成熟時期及び雌の性周期に影響は認められず，6 週間の回復期間終了後，雌雄とも生殖毒性は認められなかった。

本試験の無毒性量における曝露量と AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量との比較を下表（表 10）に示す。

表 10　幼若ラットを用いた試験の無毒性量と臨床試験におけるデルゴシチニブの曝露量比

試験 (Report/Study Number)	性	無毒性量 (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24}$ a) (μg·hr/mL)	C_{max} a) (μg/mL)	曝露量比(倍) b)	
					$AUC_{0\text{-}24}$	C_{max}
幼若ラット 10 週，経口	雄	> 30	> 9.599	> 2.530	> 690.6	> 2948.7
(JTE052-TX-036/[redacted])	雌	> 30	> 12.550	> 3.916	> 902.9	> 4564.1

a)：最終測定値
b)：AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL，C_{max}：0.858 ng/mL）を用いて算出した（「CTD2.4.4.8 」参照）。

(2) 幼若ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与毒性予備試験

（参考資料：CTD4.2.3.5.4-2）

雄性幼若ミニブタ（30 日齢）に，薬物動態の検討を目的として，デルゴシチニブを 0.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（Day 1）。また一般毒性の検討を目的として，Day 3 に，同一個体（32 日齢）の体表面積の約 10%の背部皮膚に本剤 3%を 400 mg/kg の容量（デルゴシチニブとしての用量は 12 mg/kg）で半閉塞条件下にて単回経皮投与し，さらに，Day 6 以降，同一個体（35 日齢）の体表面積の約 10%の背部皮膚に本剤 5%を 400 mg/kg の容量（デルゴシチニブとしての用量は 20 mg/kg）で 1 日 1 回半閉塞条件下で 28 日間反復経皮投与（Day 6～33）した。投与期間中，一般状態及び皮膚の観察，体重測定，血液学的検査及び血液生化学的検査を行った。反復投与期間終了時に投与部皮膚を採取し病理組織学的検査を行った。Day 1（単回静脈内投与日），Day 3（本剤 3%の単回経皮投与日），Day 6（本剤 5%の反復経皮投与初日）及び Day 33（本剤 5%の反復経皮投与 28 日）にデルゴシチニブの血漿中濃度を測定した。

本試験において，単回静脈内投与時の $AUC_{0\text{-}last}$ は，134.2 ng·hr/mL であった。本剤 3%の単回経皮投与時のデルゴシチニブの血漿中濃度は，投与 24 時間まで定量下限値（0.5 ng/mL）未満若しくはその付近であり，極めて低濃度であった。本剤 5%の 28 日間反復投与後のデルゴシチニブの血漿中濃度も同様に，定量下限値（0.5 ng/mL）未満若しくはその付近であり，極めて低濃度であった。

一般状態観察，体重測定，血液学的検査，血液生化学的検査，投与部皮膚の観察及び病理組織学的検査のいずれにおいても，デルゴシチニブ又は本剤投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

以上，生後 30 日齢の幼若ミニブタにデルゴシチニブを 0.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与，本剤 3%を単回経皮投与，さらにその後，本剤 5%を 1 ヵ月間反復経皮投与しても，デルゴシチニブ及び本剤投与の影響を示唆する変化は認められなかった。本試験における無毒性量は，軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度として 5%（デルゴシチニブとして 20 mg/kg）以上と判断した。

2.4.4.6 局所刺激性試験

2.4.4.6.1 皮膚一次刺激性試験

(1) ウサギ

（評価資料：CTD4.2.3.6-1）

雄性ウサギを用いて，本剤 3%及びプラセボの皮膚に対する一次刺激性を検討した。

その結果，本剤 3%及びプラセボともに，塗布後 24 時間の健常皮膚でごく軽度～明らかな紅斑が，損傷皮膚でごく軽度の紅斑が認められたが，これらの皮膚反応は塗布後 72 時間までに消失又は減弱した。

以上の結果から，本剤 3%及びプラセボは，いずれもウサギ皮膚に対して弱い刺激性を有すると判断した。

(2) ミニブタ

（評価資料：CTD4.2.3.6-2）

雄性ミニブタを用いて，本剤 1%及び 3%並びにプラセボの皮膚に対する一次刺激性を検討した。

その結果，観察期間を通していずれの投与検体の投与皮膚においても，投与の影響と考えられる皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から，本剤 1%及び 3%並びにプラセボは，いずれもミニブタ皮膚に対して刺激性はないと判断した。

2.4.4.6.2 眼粘膜一次刺激性試験

（評価資料：CTD4.2.3.6-3）

本剤 1%及び 3%並びにプラセボの眼粘膜一次刺激性を，BCOP 試験により評価した。その結果，ウシ角膜の混濁度及び透過性から算出した *in vitro* 刺激性スコア（IVIS）はいずれも 3 未満であった（IVIS ≤ 3：刺激性なし，3 < IVIS ≤ 55：予測不可，IVIS > 55：刺激性あり）。

以上の結果から，本剤 1%及び 3%並びにプラセボの眼粘膜一次刺激性はないと判断した。

2.4.4.6.3 皮膚感作性試験

(1) モルモット

（評価資料：CTD4.2.3.6-4）

雄性モルモットを用いた皮膚感作性試験において，本剤 3%で感作後，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボのいずれの誘発においても，皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボは，いずれも皮膚感作性は陰性と判断した。

2.4.4.6.4 皮膚光感作性試験

(1) モルモット

（評価資料：CTD4.2.3.6-5）

雄性モルモットを用いた皮膚光感作性試験において，本剤 3%で光感作後，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボのいずれの誘発においても，皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボは，いずれも皮膚光感作性は陰性と判断した。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 光毒性試験

(1) マウス単回経口投与光毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.7.7-1）

デルゴシチニブを雄性マウスに 25，50 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 30 分以内から，紫外線を約 4 時間照射し，光毒性を検討した。100 mg/kg 投与時のデルゴシチニブの t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は，それぞれ 0.5～1 時間，12.501 μg/mL 及び 27.588 μg·hr/mL であり，紫外線照射はいずれの用量でもデルゴシチニブの血漿中濃度が C_{max} 値に達した時点を含めた時間帯に実施された。その結果，耳介の紅斑又は浮腫等の光毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上の結果から，デルゴシチニブのマウスにおける光毒性は陰性と判断した。

(2) モルモット単回経皮投与光毒性試験

（評価資料：CTD4.2.3.7.7-2）

雄性モルモットの背部皮膚に，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボを単回経皮投与し，塗布後 30 分から，紫外線を約 2 時間照射し，光毒性を検討した。その結果，紫外線照射による皮膚反応等の光毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上の結果から，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボはいずれもモルモットにおける光毒性は陰性と判断した。

2.4.4.7.2 免疫毒性試験

(1) ラット

（評価資料：CTD4.2.3.7.2-1）

デルゴシチニブを雌雄ラットに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で，1 日 1 回，1 ヵ月間反復経口投与し，デルゴシチニブの免疫機能（末梢血及び胸腺のリンパ球サブセット及び SRBC を用いた T 細胞依存性抗原に対する特異抗体産生能）への影響を検討した。

雌雄ともにいずれの投与群においても死亡は認められなかった。雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で試験期間を通じて，投与後一過性に皮膚の赤色化が認められた。この変化はデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した変化と考えられ，動物の全身状態の悪化を伴わなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

雄の 10 mg/kg 以上の用量で投与 15 日以降に体重増加抑制が認められたが，その程度は軽度であり，30 mg/kg の用量における投与終了時の体重は対照群に比較して 9%低値であった。

血液学的検査では，雌雄の 3 mg/kg 以上の用量で白血球数，リンパ球数及び好酸球数の用量依存的な減少が，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で好中球数の用量依存的な減少が認められた。剖検では，雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で胸腺及び脾臓の小型化が認められた。臓器重量測定では，雌雄の 3 mg/kg 以上の用量で胸腺及び脾臓重量の用量依存的な減少が認められた。副腎重量は雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量で軽度に減少した。T 細胞依存性抗体産生検査では，雌雄の 3 mg/kg 以上の用量で抗 SRBC 特異抗体価が用量依存的に減少し，30 mg/kg の用量では，雌雄いずれも検出下限付近まで顕著な減少を示した。

末梢血のリンパ球サブセット検査では，雌雄の 3 mg/kg 以上の用量で末梢血リンパ球数の減少に伴う T 細胞数，$CD4^+$T 細胞数，$CD8^+$T 細胞数，B 細胞数及び NK 細胞数の用量依存的な減少が認められた。また, 雌雄の 3 mg/kg の用量から NK 細胞比率の低下が, 10 mg/kg 以上の用量で $CD8^+$T 細胞比率の低下が認められた。

胸腺のリンパ球サブセット検査では，雌雄の 3 mg/kg の用量から胸腺リンパ球数が減少し，これに伴い $CD4^+CD8^-$細胞（成熟胸腺細胞）数，$CD4^-CD8^+$細胞（成熟胸腺細胞）数，$CD4^+CD8^+$細胞（未熟胸腺細胞）数及び $CD4^-CD8^-$細胞（未熟胸腺細胞）数の用量依存的な減少が認められた。各サブセットの比率には変化はなかった。

以上，本試験条件下において，雌雄ともに最低用量の 3 mg/kg の用量から，T 細胞依存性抗体産生能の用量依存的な抑制，末梢血のすべてのリンパ球サブセット（主に $CD8^+$T 細胞及び NK 細胞）並びに胸腺中の未熟及び成熟胸腺細胞数の用量依存的な減少が認められた。これらはデルゴシチニブの薬理作用に起因した変化と考えられた。

2.4.4.7.3 その他の試験

2.4.4.7.3.1 骨髄への影響に関する検討

(1) ラット血漿中 Flt-3 リガンド濃度の測定

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-3）

デルゴシチニブの骨髄への影響を調べる目的で, ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（用量:3, 10 及び 30 mg/kg）で得られた血漿試料中の Flt-3 リガンド濃度を測定した。その結果，雌雄いずれの用量においても血中 Flt-3 リガンド濃度の増加は認められなかった。

以上の結果から，ラット 2 週間反復経口投与毒性試験では雌雄いずれの用量においてもデルゴシチニブは骨髄の機能に影響を及ぼさないと判断した。

2.4.4.7.3.2 赤血球関連パラメータへの影響に関する検討

(1) イヌ血漿中エリスロポエチン濃度の測定

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-4）

イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（用量：0.3，1 及び 3 mg/kg）では，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値及び網状赤血球数の軽度減少が認められた。これらの変化の機序を調べ

る目的で，イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験で得られた血漿試料中の EPO 濃度を測定した。その結果，投与 14 日の血漿中 EPO 濃度は，雌雄のすべての投与群において投与開始前に比較して軽度に増加した。

以上，イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験で認められた赤血球関連パラメータの減少は，EPO の分泌減少によるものではなく，デルゴシチニブの JAK 阻害作用による EPO 受容体下流のシグナル伝達抑制によると考えられた。

(2) イヌにおける赤血球関連パラメータ等の変化の回復性の検討

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-5）

イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（用量：0.3，1 及び 3 mg/kg）で認められた赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値及び網状赤血球数の減少等の変化の回復性を調べる目的で，同様の投与条件下でデルゴシチニブを 3 mg/kg の用量でイヌに 2 週間反復経口投与し，その後，2 週間の休薬期間を設けた。網状赤血球数，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，血中総蛋白，アルブミン及びカルシウム濃度の測定は投与開始前，投与 8 及び 15 日並びに回復 7 及び 14 日に実施した。

網状赤血球数は，投与開始前に比較して投与 8 日に減少した。投与 15 日の網状赤血球数は投与 8 日とほぼ同等であり，反復投与による減少の程度の増強はなかった。この変化は，回復 7 日には消失した。なお，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，血中総蛋白，アルブミン及びカルシウム濃度に変化はなかった。

以上，デルゴシチニブをイヌに反復経口投与した際に認められた網状赤血球数の軽度減少は，休薬により消失する可逆的なものであった。

2.4.4.7.3.3 ラット 1 ヵ月間反復経口投与後に認められる変化とその回復性に関する検討

(1) ラット 1 ヵ月間反復経口投与後に認められる変化の回復性の検討

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-6）

ラット 2 週間反復経口投与毒性試験で用いた TK サテライト群の動物に，引き続き，デルゴシチニブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回 2 週間（計 4 週間）反復経口投与した。その後，3 週間の回復期間を設け，4 週間の投与期間終了時までに認められた変化の回復性について検討した。

投与及び回復期間中に，雌雄いずれの用量においても死亡は認められず，摂水量，尿検査及び眼科学的検査においてもデルゴシチニブ投与に起因した変化は認められなかった。

雌雄の 10 mg/kg 以上の用量で，投与期間を通じて，投与後一過性に皮膚の赤色化が認められた。投与期間終了時に雄の 10 mg/kg 以上の用量で対照群と比較して，軽度に体重が減少し，雄の 30 mg/kg の用量では投与期間中の摂餌効率の軽度減少も認められた。投与期間終了時に白血球数及びリンパ球数が雌雄ともに最低用量から用量依存的に減少し，好酸球数，好中球数及び好塩基球数は雌雄ともに 10 mg/kg 以上の用量で減少した。白血球数の減少はリンパ球数の減少に起因する変化であった。また，網状赤血球数比率が雄の 10 mg/kg 以上の用量で減少した。

投与期間中又は投与期間終了時に認められた変化は，回復期間終了時までに消失又は消失傾向

が認められた。

以上のことから，デルゴシチニブを 4 週間反復経口投与した時に認められた変化は，いずれも休薬により消失する可逆的なものであった。

(2) ラット 1 ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験における血液生化学検査及び病理組織学的検査

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-7）

デルゴシチニブを 1 ヵ月間反復経口投与したラットにおける血液生化学検査値及び臓器/組織への影響を調べる目的で，ラット 1 ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）の定期解剖時にリンパ球サブセット群から採取した血漿及び臓器/組織（胸腺を除く：免疫毒性試験で使用済みのため）を用いて，血液生化学検査及び病理組織学的検査を実施した。

血液生化学検査では，雌雄いずれもデルゴシチニブ投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査では，脾臓において，雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量で白脾髄領域（動脈周囲リンパ鞘，リンパ濾胞及び濾胞辺縁帯）の面積減少が，雄のすべての用量で赤脾髄における髄外造血の減少傾向が認められた。骨髄（大腿骨）において，雌雄のすべての用量で脂肪浸潤の増加傾向が認められた。

脾臓の白脾髄領域の面積減少は，2 週間反復経口投与毒性試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）では認められず，投与期間の延長により顕在化したものと考えられた。本変化は，デルゴシチニブの薬理作用に起因するリンパ球系細胞の減少に関連した変化と考えられた。赤脾髄の髄外造血の減少傾向は，2 週間投与試験と同程度であり，投与期間延長による病変の増強は認められらなかった。骨髄の脂肪浸潤は，2 週間投与試験と比較して投与期間延長による増強はなく，浸潤した脂肪細胞の形態も対照群と差はなかった。骨髄中の脂肪浸潤は，ラットにおける加齢性変化として一般的に認められることや，骨髄毒性を示唆する変化は伴わなかったことから，毒性学的意義の乏しい変化であると考えられた。

2.4.4.7.3.4 肝臓への影響に関する検討

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-8，4.2.3.7.7-9，4.2.3.7.7-10，4.2.3.7.7-11，4.2.3.7.7-12，4.2.3.7.7-13）

デルゴシチニブの経口剤を健康成人男性志願者に 14 日間反復経口投与した際(NBX1-1 試験)，25 mg QD 群及び 25 mg BID 群のそれぞれ 6 名中 1 名において，副作用として ALT 及び AST の増加が認められた（「CTD2.7.6.2.5.3.2 項」参照）一方，デルゴシチニブ及び本剤の一般毒性試験（最長投与期間：ラット経口投与試験は 6 ヵ月，イヌ経口投与試験及びミニブタ経皮投与試験は 9 ヵ月）において，肝機能パラメータの変化や肝臓の障害性変化は認められていない。

本剤の国内第 I 相臨床試験［QBX1-2］（以下，QBX1-2 試験），国内第 II 相臨床試験［QBA2-1］（以下，QBA2-1 試験）及び国内第 III 相臨床試験［QBA4-1 及び QBA4-2］（以下，QBA4-1 試験及び QBA4-2 試験）において，肝臓への影響を示唆する変化は認められていないものの，デルゴシチニブの肝毒性ポテンシャルを精査する目的で, 高脂肪食負荷ラット, GSH 欠乏モデルラット，制限給餌ラット並びにヒト及びラット初代培養肝細胞を用いた試験を行った。その結果，いずれの試験においてもデルゴシチニブの肝毒性を示唆する所見は認められなかった。

2.4.4.7.3.5 クラスエフェクトの検討

(1) デルゴシチニブ及びトファシチニブの雄性マウス 3 週間反復経口投与試験

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-14）

雄性マウスにデルゴシチニブを 100 mg/kg の用量又はトファシチニブクエン酸塩を 350 mg/kg の用量で 1 日 1 回，3 週間反復経口投与し，毒性学的影響を比較した。投与期間中，一般状態観察並びに体重及び摂餌量測定を行った。投与期間終了時に血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

デルゴシチニブの 100 mg/kg の用量における投与 21 日の t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 0.5 時間，11.82 μg/mL 及び 23.27 μg·hr/mL であり，トファシチニブクエン酸塩の 350 mg/kg の用量におけるそれは，それぞれ 0.5 時間，4.79 μg/mL 及び 9.22 μg·hr/mL であった。

両化合物投与群で投与に起因した死亡は認められず，体重，体重増加量又は摂餌量への影響や剖検所見も認められなかった。

両化合物投与群で投与期間終了時にリンパ球数，好酸球数及び好塩基球数の減少に関連した白血球数の減少，脾臓及び胸腺重量の減少，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素量の軽度な減少が認められたが，これらは両化合物の薬理作用に関連した変化と考えられた。両化合物投与群でごく軽度～軽度の脂肪浸潤が大腿骨の骨髄に認められたが，骨髄毒性を示唆する変化は認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた。この所見は両化合物の薬理作用に関連した二次的変化と考えられた。トファシチニブクエン酸塩投与群でのみ網状赤血球数及び脾臓の髄外造血の軽度な減少が認められ，これらの変化もまたトファシチニブの薬理作用に関連した二次的変化と考えられた。

両化合物投与群で血中総蛋白及びアルブミン濃度の増加が認められたが，肝臓又は腎臓など関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織所見は認められなかったことから，いずれも毒性学的意義の低い変化と考えられた。

デルゴシチニブ投与群でのみ投与期間を通じて一過性（投与後 0.5～2 時間）の皮膚の赤色化が認められたが，これは同化合物の血管弛緩作用に起因した変化と考えられた。動物の全身状態悪化を伴わなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。

トファシチニブクエン酸塩投与群でのみ投与期間を通じて一過性（投与後 0.25～0.5 時間）の自発運動の低下，腹臥位及び／又は閉眼が認められた。これらの所見はいずれもトファシチニブの t_{max} 付近で発現したことから，同化合物の高い血漿中濃度に関連した変化と考えられた。加えて，トファシチニブクエン酸塩投与群でのみ血中 ALP 及び SDH 活性の増加，血中 T-CH 及び BUN の増加並びに肝臓重量の増加が認められたが，関連する臓器に臓器毒性を示唆する病理組織所見は認められなかったことから，いずれも毒性学的意義の低い変化と考えられた。

以上，両化合物投与群で薬理作用に関連したと考えられるリンパ球数，好酸球数及び好塩基球数の減少に関連した白血球数の減少，脾臓及び胸腺重量の減少並びに軽度な赤血球関連パラメータの減少が認められた。また，両化合物投与群で大腿骨骨髄中の脂肪浸潤が認められた。デルゴシチニブ投与群でのみ，デルゴシチニブの血管弛緩作用に起因したと考えられる一過性の皮膚の赤色化が認められた。トファシチニブクエン酸塩投与群でのみ，薬理作用に関連すると考えられ

る網状赤血球数及び脾臓の髄外造血の減少並びに高い血漿中薬物濃度に関連すると考えられる自発運動の低下，腹臥位及び閉眼が認められた。加えて，トファシチニブクエン酸塩投与群でのみ血中 ALP 及び SDH 活性の増加, 血中 T-CH 及び BUN の増加並びに肝臓重量の増加が認められた。

2.4.4.7.3.6 デルゴシチニブの皮膚中濃度の検討

(1) ヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核予備試験におけるデルゴシチニブの皮膚中濃度の測定

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-15）

デルゴシチニブのヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核予備試験において, 本剤 5%又はデルゴシチニブの 5%溶液をマウスの背部に 1 日 1 回，3 日間反復経皮投与して採取したデルゴシチニブの皮膚中濃度を測定した。

その結果，本剤 5%投与群及びデルゴシチニブの 5%溶液投与群におけるデルゴシチニブの最高皮膚中濃度はそれぞれ 18.35 及び 65.40 μg/g tissue であり, デルゴシチニブの 5%溶液投与群では本剤 5%投与群のおよそ 3 倍高い値を示した。

2.4.4.7.3.7 皮膚毒性に関する検討

(1) マウス正常皮膚における菲薄化作用の検討

（参考資料：CTD4.2.3.7.7-16）

本剤 0.5%の正常皮膚における菲薄化作用を評価するため，マウスの左耳介の両面に 1 日 1 回，2 週間反復経皮投与し，一般状態観察，体重測定，耳介厚測定及び耳介の病理組織学的検査を実施した。また，比較対象として，ステロイド軟膏（プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏 0.3%，ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 0.12%又はジフルプレドナート軟膏 0.05%）を投与する群を設けた。

その結果，すべてのステロイド軟膏群で耳介皮膚の菲薄化が認められたが，本剤 0.5%群では耳介皮膚の菲薄化は認められなかった。

2.4.4.8 安全域の計算に用いる AD 患者における推定全身曝露量

アトピー性皮膚炎（以下，AD）患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は以下のように推定し，安全域の計算に用いた。

国内臨床試験（QBX1-2 試験）の結果，AD 患者に本剤 3%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した際の Day 1 の AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 30.4 ng·hr/mL 及び 3.745 ng/mL であった（「CTD2.7.2.2.2.2.2 表 3」参照）。1 日当たりの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は，AUC_{tau} を 2 倍した 60.8 ng·hr/mL と算出した。国内臨床試験（QBA2-1 試験並びに QBA4-1 及び QBA4-2 試験）結果の併合解析の結果，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回最大 5 g，1 日 2 回反復塗布した際の平均血漿中濃度は 0.296 ng/mL（投与 4 週後）であった（「CTD2.7.2.3.1 表 9」参照）。QBA2-1 試験の結果，AD 患者に本剤 3%を 1 回最大 5 g，1 日 2 回反復塗布した際の平均血漿中濃度は 1.292 ng/mL（投与 4 週後）であった（「CTD2.7.2.2.2.3 表 5」参照）。本剤 0.5%塗布時と 3%塗布時の血漿中濃度比は 0.296/1.292 であ

り，この比を先に記載した QBX1-2 試験の本剤 3%塗布時の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} に乗じ，得られた 13.9 ng·hr/mL 及び 0.858 ng/mL をそれぞれ AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定 $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} とした。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理作用

近年，AD の病態形成や進展の要因として，免疫系の異常に伴う炎症反応，皮膚バリア機能の低下及びそう痒が注目を集めている[34, 35]。AD では，IL-4, IL-5, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, IL-31, GM-CSF 及び TSLP 等の種々のサイトカイン経路の亢進が認められており，[36-41]，JAK ファミリーキナーゼの活性化に関与するサイトカインがその病態に重要な役割を果たすと考えられている。これらのサイトカインは，AD 病態に関わる要因のうち，皮膚における炎症のみならず，バリア機能関連分子の発現低下（IL-4 及び IL-13）やそう痒（IL-4，IL-13 及び IL-31）をも引き起こすことが知られている[13, 36-40, 42-45]。

デルゴシチニブは，JAK ファミリーのキナーゼ活性をいずれも ATP 競合的に阻害し，JAK ファミリーキナーゼの関与するサイトカインシグナル伝達を阻害した。デルゴシチニブはサイトカインにより誘発されるヒトの T 細胞，B 細胞，マスト細胞及び単球の活性化を抑制し，AD の特徴を有するラット皮膚炎モデルにおいて本剤の反復経皮投与は皮膚の炎症を抑制した。ヒト角化細胞において，デルゴシチニブは IL-4 及び IL-13 刺激による皮膚バリア機能関連分子の発現低下を抑制した。さらに，マウスにおいて，デルゴシチニブの単回経皮投与は IL-31 により誘発される掻破行動を抑制した。

以上のことから，本剤は JAK ファミリーのキナーゼ活性を阻害し，サイトカインによる免疫細胞，炎症細胞及び角化細胞等の様々な細胞の活性化及び修飾を幅広く抑制することで，皮膚の炎症状態を改善し，低下した皮膚バリア機能を回復すると考えられた。さらに，本剤はサイトカインによって生じるそう痒も直接的に抑制すると考えられた。

2.4.5.2 薬物動態

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット背部正常皮膚及び損傷皮膚に塗布した際の放射能の全身血への移行は少なく，経皮吸収率は，それぞれ 1.43%と 6.31%と低かった。また，本剤 3%を雌雄ミニブタ背部皮膚に 1 日 1 回，1 ヵ月間反復経皮投与した毒性試験において，投与 1 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度は，雌の 1 例を除き，すべての測定時点において定量下限値（0.5 ng/mL）未満であり，経皮投与した際の BA は算出できず，吸収量は極めて少ないことが示唆された。

本剤 0.3%，1%及び 3%をラット正常皮膚に経皮投与すると，投与量の増加とともに $AUC_{0\text{-}24}$ の上昇は認められたが，C_{max} の上昇は認められなかった。本剤 1%，3%及び 5%を雌雄ミニブタに 4，12 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回，9 ヵ月間それぞれ反復経皮投与した結果，血漿中濃度は反復投与により上昇する傾向を示したが，ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与毒性試験（本剤 0.3%，1%及び 3%）における投与 28 日目のデルゴシチニブの血漿中濃度と明らかな差はなく，投与 28 日目までに定常状態に達すると考えられた。投与 28 日目以降では用量依存的に血漿中デルゴシチニブ濃度が上昇した。デルゴシチニブの血漿中濃度に性差は認められなかった。

ラット及びイヌへ経口投与されたデルゴシチニブの吸収性は良好であり，血漿からのデルゴシチニブの消失は速やかであった。ラット及びイヌともに吸収量への食餌の影響は小さいと考えられた。デルゴシチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は投与量に比例して上昇し，ラット及びイヌでは，性差及び反復投与による影響は認められなかった。

^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%をラット正常皮膚に経皮投与した際の各組織の放射能の分布率は，投与部皮膚を除くと 0.01%未満と非常に低かった。また，^{14}C-デルゴシチニブ軟膏 3%を損傷皮膚ラットに経皮投与すると放射能は各組織に分布し，投与部皮膚以外の放射能濃度は経時的に低下した。投与後 168 時間において，投与部皮膚では，2%前後と比較的高い放射能の分布率を示したが，その他のいずれの組織においても分布率は，0.02%以下と非常に低かった。

^{14}C-デルゴシチニブをラットに経口投与すると放射能は速やかに各組織に分布し，投与後 0.5 時間においてほぼすべての組織で放射能濃度が最高値を示した後，放射能濃度は経時的に低下した。また，高濃度の放射能が検出された組織は，損傷皮膚ラットに経皮投与した際に放射能濃度が認められた組織と同様であった。^{14}C-デルゴシチニブを幼若ラットに経口投与すると放射能は速やかに各組織に分布し，血漿中放射能濃度の推移や，組織中放射能濃度は成熟ラットとほぼ同様であった。^{14}C-デルゴシチニブをイヌに経口投与すると，メラニン含有組織である眼球及び有色皮膚の放射能濃度は高く，メラニンへの親和性が示唆された。また，^{14}C-デルゴシチニブを妊娠ラットに投与すると放射能は胎盤を通過して胎児に移行したが，ほとんどの胎児臓器で最高濃度を示した投与後 0.5 時間での胎児全身への分布率は 0.03%以下と非常に低かった。

デルゴシチニブのマウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト血漿蛋白結合率は，いずれも 29.4%以下と低かった。また，ラット，イヌ及びヒトにおける血球移行率は 55.3%～60.2%であった。

デルゴシチニブはアゼチジン環の側鎖部分が酸化を受け M1 へ，ピロロピリミジン環が酸化を受け M2 又は M3 へ，スピロ環が酸化を受け M4 へと代謝された。また，デルゴシチニブはグルクロン酸抱合され M5 へと代謝された。

^{14}C-デルゴシチニブを経口投与した成熟及び幼若ラットの血漿，尿，糞及び胆汁中，イヌの血漿及び尿中ではデルゴシチニブが主成分であった。代謝物として成熟及び幼若ラットでは M3，イヌでは M2 及び M3 が認められた。なお，幼若ラット血漿中に代謝物は認められなかった。イヌ糞中では主に，デルゴシチニブと M3 が認められた。ラット及びイヌ 3 ヵ月間毒性試験時の血漿中には，それぞれデルゴシチニブと M1，M3，M4 及び M5 並びにデルゴシチニブと M1，M3 及び M4 が認められた。また，デルゴシチニブをヒトに経口投与した際の血漿及び尿中の主な成分はデルゴシチニブで，代謝物として M1，M3，M4 及び M5 が認められたが，いずれの代謝物も量は少なかった。

デルゴシチニブは，ヒト皮膚ミクロソームでは代謝されなかった。デルゴシチニブの肝ミクロソームにおける代謝速度は，ミニブタで最も速く，次いでウサギ，マウス，ラット，ヒト及びイヌの順であった。代謝物として，マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びヒトにおいて M1，M2 及び M3 が，イヌにおいて M2 及び M3 が生成した。デルゴシチニブは，ラット肝細胞では M2 及び M3 が，マウス，ウサギ，イヌ及びミニブタ肝細胞では M3 がわずかに生成したが，ヒト肝細胞では代謝されなかった。ヒト CYP 発現系酵素中では，CYP1A1，2C19 及び 2D6 により M3 が，CYP3A4 により M1，M2 及び M3 が生成した。ヒト CYP 分子種同定試験の結果から，デルゴシチニブのヒト肝ミクロソームにおける酸化的代謝は，主に CYP3A4 によるものと考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 阻害試験において，デルゴシチニブは CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5 の酵素活性を阻害せず（IC_{50} 値>30 μmol/L），時間依存的阻害

を示さなかった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* CYP 誘導試験において，デルゴシチニブは CYP1A2, 2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

ラット及びイヌにおいて吸収されたデルゴシチニブ及びその代謝物は，経皮投与及び経口投与いずれにおいても主に尿中に排泄され，胆汁排泄及び消化管分泌により糞中にも排泄されると考えられた。^{14}C-デルゴシチニブを経口投与した幼若ラットにおいても，成熟ラットと排泄経路はほぼ同様であった。また，ヒトにおいても吸収されたデルゴシチニブは，主に尿を介して排泄されると考えられた。^{14}C-デルゴシチニブを経口投与した授乳ラットでは放射能が乳汁へ移行し，その濃度は血漿中放射能濃度と同様の推移で低下した。

In vitro トランスポーター試験において，デルゴシチニブは MDR1 の基質並びに hOAT3 及び hOCT2 の弱い基質ではあるが，BCRP 及び hOAT1 の基質ではないと考えられた。デルゴシチニブは，MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び hOCT2 に対して阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 30 µmol/L より大きかった。一方で，hOAT1 及び hOAT3 に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 1.59 及び 6.38 µmol/L であった。

臨床推奨用量である本剤 0.5%塗布時のデルゴシチニブの血漿中濃度は全治験を通じて低かったことから，臨床上重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.5.3 安全性

安全性薬理試験において，デルゴシチニブは中枢神経系に対して影響を及ぼさなかった。一般症状観察で認められた一過性の皮膚の赤色化は，血管平滑筋に対する弛緩作用に基づく変化と考えられた。心血管系に対して，デルゴシチニブは hERG 電流に対する軽微な阻害作用を有するものの，イヌの心電図に対して影響を及ぼさなかった。一方，血圧及び心拍数に対して，デルゴシチニブは血圧低下及び心拍数増加作用を示したが，これらの作用は投与後 4 時間以内に消失した。デルゴシチニブは心臓に対する直接的な変時変力作用を示さないことから，血管平滑筋を弛緩させることにより血圧を低下させ，二次的に心拍数を増加させたと考えられた。呼吸系に対して，デルゴシチニブは影響を及ぼさなかった。胃腸管系に対して，デルゴシチニブは胃腸管内輸送能を抑制した。腎／泌尿器系に対して，デルゴシチニブは尿中 K^+排泄量を増加させたが，尿量及び他の電解質（Na^+，Cl^-）排泄量には影響を及ぼさなかった。

マウスの単回経口投与における概略の致死量は 1000 mg/kg であった。ラットの単回経口投与における概略の致死量は 300 mg/kg であった。また，マウス，ラット及びイヌへの単回経口投与後にデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した皮膚の赤色化が認められた。この変化は，デルゴシチニブの血漿中濃度が 0.5～1 µg/mL を超えた時に認められた。また，動物の死亡も高用量で顕著に発現するデルゴシチニブの血管弛緩作用に起因した血圧低下によるものであり，血漿中濃度がおよそ 20 µg/mL に達すると動物が死亡すると考えられた。なお，ミニブタ経皮毒性試験では，他の動物種の経口投与試験に比較しデルゴシチニブの全身曝露は著しく低く，血管弛緩作用を示唆する変化が認められなかったことから，経皮投与では同様の変化が発現する可能性は低いと考えられる。

ラット反復経口投与毒性試験（2 週，3 ヵ月及び 6 ヵ月試験，用量 : 3，10 及び 30 mg/kg）では，急性症状である皮膚の赤色化が 10 mg/kg 以上の用量で，軽度の体重増加抑制及び摂餌効率の減少

が 3 ヵ月試験及び 6 ヵ月試験において雄の 10 mg/kg 以上の用量で認められた。デルゴシチニブの薬理作用に基づく変化と考えられる白血球数の減少及びそれに関連したリンパ系器官の萎縮性変化が 3 mg/kg 以上の用量で，骨髄脂肪浸潤の増加が 2 週試験では 3 mg/kg 以上の用量で，3 ヵ月試験では 10 mg/kg 以上の用量で，赤血球関連パラメータの軽度減少が 3 ヵ月及び 6 ヵ月試験では 30 mg/kg の用量で認められたが，骨髄抑制を示唆する変化は認められなかった。また，投与期間初期における軽度の摂餌量の増加が 3 ヵ月及び 6 ヵ月試験の 30 mg/kg の用量で，軽度の体重増加抑制及び摂餌効率の減少が主に 6 ヵ月試験の雄の 10 mg/kg 以上の用量で，血中 T-CH 及び PL 濃度の増加が 3 ヵ月試験の雄の 30 mg/kg 及び 6 ヵ月試験の雄の 10 mg/kg 以上の用量で認められた。いずれの変化も休薬により消失する可逆的なものであった。また 6 ヵ月試験においては，上記所見に加え，ごく軽度の副腎球状帯の肥大が雌雄とも 10 mg/kg 以上の用量で，ごく軽度～中等度の前胃の境界縁の上皮細胞の変性が雄の 10 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量で，また，ごく軽度の腺胃糜爛が雄の 30 mg/kg の用量で，血中グルコース濃度の増加及び血中 PL 濃度の減少が雌の 10 mg/kg 以上の用量で，血中 TGL 濃度の減少が雌の 30 mg/kg の用量で認められた。副腎球状帯の変化は，デルゴシチニブの血管弛緩作用に対する二次的な変化，胃の変化は，デルゴシチニブの高濃度かつ長期曝露による消化管への直接作用による変化と考えられた。以上，2 週及び 3 ヵ月試験では，最高用量である 30 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性（精巣，精巣上体，精嚢及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかったことから，無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。また，6 ヵ月試験における無毒性量は，体重増加抑制，摂餌効率の低下及び胃の病理組織学的変化が認められなかった用量として，雄では 3 mg/kg，雌では 10 mg/kg と判断した。

イヌ反復経口投与毒性試験（2 週及び 3 ヵ月試験 : 用量 ; 0.3, 1 及び 3 mg/kg，9 ヵ月試験 : 用量 ; 0.1, 0.6 及び 3.0/1.5 mg/kg : 投与 24 週に用量を 3.0 mg/kg から 1.5 mg/kg に変更）では，デルゴシチニブの薬理作用に関連する変化が認められた。好酸球数ないしリンパ球数の軽度減少が 3 ヵ月試験では 1 mg/kg 以上の用量で，9 ヵ月試験では 0.1 mg/kg 以上の用量で，リンパ系器官の軽度の萎縮性変化が 2 週において 1 mg/kg 以上の用量で，3 ヵ月試験では 3 mg/kg 以上の用量で，赤血球関連パラメータの軽度な減少が 2 週及び 3 ヵ月試験では 1 mg/kg 以上の用量で，9 ヵ月試験では 0.1 mg/kg 以上の用量で認められた。いずれも，一過性の変化又は休薬により回復する可逆的な変化であった。また 9 ヵ月試験では，デルゴシチニブの薬理作用の過剰発現に基づく免疫抑制に関連する日和見感染症又はそれを疑う変化として，ニキビダニ症及び回腸炎が 3.0/1.5 mg/kg の用量で認められた。これら炎症性病変に関連する変化として好中球数，単球数，血小板数，血中フィブリノーゲン，グロブリン及び CRP 濃度の増加が認められた。また同様の炎症又は感染を示唆する血液・血液生化学的変化が 3 ヵ月試験の 1 mg/kg 以上の用量でも認められたが，3 ヵ月試験では病理組織学的検査で全身の臓器又は組織に炎症を示唆する変化は認められなかった。なお，イヌでは，糖・脂質パラメータに変化は認められなかった。以上，2 週及び 3 ヵ月試験では，最高用量である 3 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性（精巣，精巣上体及び前立腺を含む）を示唆する変化は認められなかったことから，無毒性量は 3 mg/kg 以上と判断した。また，9 ヵ月試験における無毒性量は，ニキビダニ症及び回腸炎が認められなかった用量である 0.6 mg/kg と判断した。

ミニブタ反復経皮投与毒性試験（1 ヵ月試験：本剤 0.3%，1%及び 3%［デルゴシチニブとしての用量：1.2, 4 及び 12 mg/kg］，9 ヵ月試験：本剤 1%，3%及び 5%［デルゴシチニブとしての用

量：4, 12 及び 20 mg/kg］）では，プラセボ群を含むすべての群で，投与部皮膚において紅斑や発赤が散見されたが，その程度及び発生頻度は本剤投与群で減少した。これはデルゴシチニブの薬理作用（抗炎症作用）に関連するものと考えられた。9 ヵ月試験では，プラセボ群を含む雌雄いずれの用量においても投与部皮膚に軽度のその他皮膚所見（斑点，結節，色調の変化など）が散見されたが，これは半閉塞塗布などの試験条件や軟膏の粘度や硬度等の性状による影響と考えられ，毒性学的意義のある変化はなかった。ミニブタもイヌと同様に糖・脂質パラメータに変化は認められなかった。ミニブタ 9 ヵ月試験における無毒性量は，軟膏製剤中のデルゴシチニブ濃度として 5%（デルゴシチニブとして 20 mg/kg）以上と判断した。

遺伝毒性試験では，細菌を用いる復帰突然変異試験において，復帰変異原性を示さなかった。*In vitro* 染色体異常試験では，ヒト末梢血リンパ球に対し染色体の構造異常は誘発しないが，倍数体誘発能を示した。無影響量のデルゴシチニブ濃度 25 µg/mL は, AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（C_{max}：0.858 ng/mL）の 29,138 倍であった。一方で，十分に高い全身曝露条件で実施された *in vivo* ラット骨髄細胞染色体異常試験並びに十分に高い皮膚局所曝露条件（18.35 µg/g tissue［本剤 5%］及び 65.40 µg/g tissue［デルゴシチニブの 5%溶液］）で実施されたヘアレスマウスを用いる経皮投与皮膚小核試験の結果は陰性であった。以上より，デルゴシチニブが *in vivo* において遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

デルゴシチニブのラット 2 年間経口投与がん原性試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）では，デルゴシチニブ投与に関連した腫瘍性／前腫瘍性変化として，胸腺腫／過形成が雌の 10 mg/kg 以上で，ライディッヒ細胞腫／過形成が雄の 10 mg/kg 以上で，膵臓の腺房細胞腺腫／過形成及び皮下の脂肪腫が雄の 3 mg/kg 以上で認められた。ライディッヒ細胞腫／過形成及び膵腺房細胞腺腫／過形成はその発生メカニズムの観点からヒトへの外挿性は乏しいと考えられた。胸腺腫／過形成は，その無毒性量（3 mg/kg）での雌のラットの全身曝露が，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL）に対し，84 倍であり，広い安全域が得られていることから，胸腺腫がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。脂肪腫は，マウス経皮投与がん原性試験（本剤 1%，3%及び 5% [デルゴシチニブとしての用量：約 6，18 及び 30 mg/kg]）では認められず，本剤 5%をマウスに塗布時の全身曝露は，AD 患者の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：13.9 ng·hr/mL）に対し，300 倍を上回り，広い安全域が得られていることから，外用剤使用でヒトに脂肪腫が発現する可能性は低いと判断した。本剤のマウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験においては，投与部皮膚を含めて，本剤投与に関連する腫瘍性／前腫瘍性変化の発生は認められなかった。

雄性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（用量：3, 10 及び 30 mg/kg）では，雄性ラットにおいてデルゴシチニブの薬理作用に基づく変化と考えられる脾臓の小型化が 30 mg/kg の用量で，胸腺の小型化が 10 mg/kg 以上の用量で認められたが，雄の生殖能及び初期胚の発生に対する影響は認められなかった。よって，本試験条件下において，雄の生殖能及び初期胚の発生に関する無毒性用量は 30 mg/kg 以上と判断した。雌性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（用量：3, 10, 30 及び 100 mg/kg）では, 雌性ラットにおいて 100 mg/kg の用量で体重増加抑制，摂餌量減少，妊娠黄体数の減少，着床数の減少及び受胎率の低下が認められた。初期胚については，10 mg/kg 以上の用量で着床後胚死亡率の増加が認められた。本試験

条件下における雌の生殖能に関する無毒性量は 30 mg/kg，初期胚の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）では，いずれの用量でも催奇形性は認められなかった。母動物において 30 mg/kg の用量で体重増加抑制が認められたが，一過性の軽度な変化であった。胚・胎児については 10 mg/kg 以上の用量で胎児体重の減少及び波状肋骨の増加，30 mg/kg の用量では着床後胚・胎児死亡率の増加傾向，骨格変異の増加，胸骨の骨化遅延及び胸腺の頸部残留の増加が認められた。よって，本試験条件下における胚・胎児発生に対する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（用量：1，3 及び 10 mg/kg）では，いずれの用量でも催奇形性は認められなかった。母動物については，10 mg/kg の用量まで体重及び摂餌量にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。胚・胎児については，10 mg/kg の用量で着床後胚・胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少傾向が認められた。よって，本試験条件下における胚・胎児発生に対する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。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関する試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）では，母動物において，30 mg/kg の用量で哺育期間中の摂餌量減少並びに分娩及び胎児の生存性への影響を示唆する変化が認められた。出生児において，30 mg/kg の用量で生存率の低下及び出生後早期における発育抑制が認められたが，行動及び生殖能にデルゴシチニブ投与の影響は認められなかった。よって，本試験条件下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おける無毒性量は 10 mg/kg と判断した。出生児の行動発達及び生殖能における無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。

幼若ラット 10 週間反復経口投与毒性試験（投与開始時 21 日齢，用量：3，10 及び 30 mg/kg）では，体重増加抑制及び摂餌量の減少とそれらに関連した尺骨の伸長抑制が 3 mg/kg 以上の用量で認められたが，その程度はごく軽度であり，雌雄の性成熟遅延や一般状態の悪化を伴わなかった。デルゴシチニブの薬理作用に基づく変化と考えられる白血球数の減少及びそれに関連したリンパ系器官の萎縮性変化が 3 mg/kg 以上の用量で，赤血球数及びヘマトクリット値の軽度減少が雌の 30 mg/kg の用量で，ヘモグロビン濃度の軽度な減少が雄の 3 mg/kg 以上及び雌の 30 mg/kg の用量で認められたが，骨髄抑制を示唆する変化は認められなかった。また，デルゴシチニブの血管弛緩作用に対する二次的な変化と考えられるごく軽度の副腎球状帯の肥大が 30 mg/kg の用量で，血中 T-CH 濃度の増加が雌の 30 mg/kg の用量で認められた。免疫毒性の評価では，デルゴシチニブの薬理作用に基づく変化と考えられる T 細胞依存性抗体産生の抑制及び末梢血中のすべてのリンパ球サブセット（主に $CD8^+$T 細胞及び NK 細胞）数の減少が 3 mg/kg 以上の用量で認められた。幼若ラットに認められた上記の変化はいずれも，成熟ラットにおいても同程度の用量・曝露量で認められており，成熟ラットに比較し幼若ラットにおいて所見の明らかな増強や新規所見の発現は認められなかった。本試験条件下では，最高用量である 30 mg/kg の用量まで全身又は臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。上記の変化は，すべて回復性のある変化であった。よって，本試験における無毒性量は 30 mg/kg 以上と判断した。また，30 mg/kg の用量まで雌雄の性成熟時期及び雌の性周期に影響は認められず，6 週間の回復期間終了後，雌雄生殖能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。

幼若ミニブタ 1 ヵ月間反復経皮投与予備毒性試験では，幼若ミニブタ（35 日齢）に本剤 5%（デルゴシチニブとして 20 mg/kg）を 28 日間反復経皮投与したところ，本剤投与の影響を示唆する変

化は認められなかった。反復投与後 24 時間までのデルゴシチニブの血漿中濃度は，成熟ミニブタへの 1 ヵ月間反復経皮投与後と同様，定量下限値（0.5 ng/mL）付近であり，極めて低濃度であった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では，本剤 3%及びプラセボのいずれもウサギ皮膚に対して弱い刺激性を有すると考えられた。これは本剤の主な基剤である白色ワセリンによるウサギ皮膚に限られた影響と考えられ，本剤がヒト皮膚で刺激性を示す可能性は極めて低いと考えられた。ミニブタを用いた皮膚一次刺激性試験では，本剤 1%及び 3%並びにプラセボのいずれもミニブタ皮膚に対して刺激性はなかった。

BCOP 試験では，本剤 1%及び 3%並びにプラセボの眼粘膜一次刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性及び皮膚光感作性試験では，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボのいずれも皮膚感作性は認められなかった。

マウスを用いた単回経口投与光毒性試験（用量：25，50 及び 100 mg/kg）では，光毒性は認められなかった。モルモットを用いた単回経皮投与光毒性試験では，本剤 0.3%，1%及び 3%並びにプラセボのいずれも，光毒性は認められなかった。

ラットを用いた免疫毒性試験（用量：3，10 及び 30 mg/kg）では，デルゴシチニブの薬理作用に基づく変化と考えられる T 細胞依存性抗体産生の用量依存的な抑制，末梢血中のすべてのリンパ球サブセット（主に $CD8^+$T 細胞及び NK 細胞）数の減少及び胸腺中の未熟及び成熟胸腺細胞数の減少が雌雄ともに 3 mg/kg の用量から認められた。

デルゴシチニブの肝毒性ポテンシャルを精査する目的で，高脂肪食負荷ラット，GSH 欠乏モデルラット，制限給餌ラット並びにヒト及びラット初代培養肝細胞を用いた検討試験を行った。その結果，いずれの試験においても肝毒性を示唆する所見は認められなかった。

デルゴシチニブ及びトファシチニブの雄性マウス 3 週間反復経口投与試験（用量：デルゴシチニブ；100 mg/kg，トファシチニブクエン酸塩；350 mg/kg）では，両化合物投与群で，薬理作用に基づく変化と考えられる白血球数の減少（主にリンパ球数，好酸球数及び好塩基球数の減少），脾臓及び胸腺重量の減少及び軽度な赤血球関連パラメータの減少が認められた。また，両化合物投与群で大腿骨骨髄中の脂肪浸潤が認められた。

マウス正常皮膚における菲薄化作用の検討において，比較対象としたステロイド軟膏（プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏 0.3%，ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 0.12%及びジフルプレドナート軟膏 0.05%）群で耳介皮膚の菲薄化が認められたが，本剤 0.5%群では耳介皮膚の菲薄化は認められなかった。

2.4.5.4 まとめ

本剤は，JAK ファミリーのキナーゼ活性を阻害することにより種々のサイトカインシグナル伝達を阻害するという，AD 治療薬として新規作用機序を有する。本作用機序により，サイトカインによって誘発される各種免疫細胞及び炎症細胞の活性化を幅広く抑制して皮膚の炎症を抑制すること，サイトカインによって誘発される角化細胞における皮膚バリア機能関連分子の発現低下を抑制すること，さらに，サイトカインによって誘発されるそう痒を直接的に抑制することが示唆されている。本剤は，皮膚の炎症及び皮膚バリア機能の低下に対する改善作用だけでなく，速や

かな止痒作用も有する新規作用機序の AD 治療薬となることが期待される。

本剤を用いて，実施したウサギ及びミニブタを用いた皮膚一次刺激性試験，*in vitro* 眼粘膜一次刺激性試験，モルモットを用いた皮膚感作性試験，皮膚光感作性試験及び経皮光毒性試験のいずれの試験でも，問題となる所見は認められなかった。本剤を用いたミニブタの反復経皮投与毒性試験（1 ヵ月間及び 9 ヵ月間）でも問題となる所見は認められず，血漿中濃度は低値であり，全身曝露に基づく毒性所見も確認されなかった。本剤を用いたマウス 2 年間反復経皮投与がん原性試験では，投与部皮膚含めて，本剤投与に関連した腫瘍性／前腫瘍性変化の発生は認められなかった。本剤 5%塗布時のマウスでの全身曝露は，アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g で 1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量に対して 300 倍を上回り，広い安全域が得られている。

デルゴシチニブの経口投与毒性試験では，デルゴシチニブの薬理作用に関連すると考えられる変化として，ラット反復投与毒性試験において白血球数の減少，イヌ反復投与毒性試験において白血球数の減少及び日和見感染症，ラットを用いた免疫毒性試験においてリンパ球数の減少及び抗体産生の抑制が認められた。また，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において，胎児に対して催奇形性は認められていないものの，着床後胚・胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少傾向が認められた。さらに，デルゴシチニブの経口投与にて実施した安全性薬理試験及び各種毒性試験において，デルゴシチニブの血管平滑筋に対する弛緩作用に基づくと考えられる一過性の変化として，皮膚の赤色化，血圧の低下及び二次的な心拍数の増加が認められた。デルゴシチニブの経口投与にて実施した安全性薬理試験及び各種毒性試験の無毒性量における曝露量は，アトピー性皮膚炎患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g, 1 日 2 回反復塗布した場合のデルゴシチニブの推定曝露量をいずれも上回り，広い安全域が得られている。デルゴシチニブのラット 2 年間経口投与がん原性試験では，デルゴシチニブ投与に関連した腫瘍性／前腫瘍性変化として，胸腺腫／過形成及び皮下の脂肪腫が認められた。胸腺腫／過形成については，その無毒性量でのラットの全身曝露が，AD 患者に本剤 0.5%を 1 回 5 g，1 日 2 回反復塗布した場合の推定曝露量に対し，84 倍であり，広い安全域が得られている。また皮下の脂肪腫については，マウス経皮投与がん原性試験では認められず，本剤 5%をマウスに塗布時の全身曝露は，AD 患者の推定曝露量に対し，300 倍を上回り，広い安全域が得られている。

以上のことから，本剤の皮膚塗布により，非臨床試験で経口投与時に認められた毒性所見を発現するリスク及び発がんリスクは低いと考えた。

2.4.6 参考文献

1. 加藤則人，佐伯秀久，中原剛士，田中暁生，椛島健治，菅谷誠ほか：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版．日本皮膚科学会雑誌. 2016;126(2):121-55.（CTD5.4-12）

2. Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology. Semin Cutan Med Surg. 1998 Dec;17(4): 291-6.（CTD5.4-13）

3. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):428-33.（CTD5.4-14）

4. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg. 2011 Jun; 30(2):71-86.（CTD5.4-15）

5. 加茂敦子, 富永光俊, 高森健二．アトピー性皮膚炎と皮膚感覚受容器．顕微鏡. 2011;46(4):233-7.（CTD5.4-16）

6. 首藤剛．新規ダニ誘発性掻痒自然発症モデルマウスの病態解析．生化学．2012;84(5):352-55.（CTD5.4-17）

7. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. J Dermatol Sci. 2013 Apr;70(1):3-11.（CTD5.4-3）

8. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. J Clin Invest. 2004 Mar;113(5):651-7.（CTD5.4-4）

9. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. JAKSTAT. 2013 Jul 1;2(3):e24137.（CTD5.4-5）

10. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. Immunol Res. 2012 Jun;52(3):211-23.（CTD5.4-6）

11. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. J Clin Invest. 2012 Feb 1;122(2):440-7.（CTD5.4-7）

12. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1315-27.（CTD5.4-8）

13. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007 Jul;120(1):150-5.（CTD5.4-9）

14. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Oct;118(4):930-7. （CTD5.4-10）

15. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):411-7.（CTD5.4-11）

16. Pesu M, Candotti F, Husa M, Hofmann SR, Notarangelo LD, O'Shea JJ. Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs. Immunol Rev. 2005 Feb;203:127-42.（CTD5.4-1）

17. Bieber T. Atopic detmatitis. N Engl J Med. 2008. Apr;358(14):1483-94（CTD5.4-2）

18. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckeroth AR, Frénais R. Efficacy of orally

administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. Parasit Vectors. 2015 Mar 28;8:187.（CTD4.3-1）

19. Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. Vet Dermatol. 2014 Oct;25(5):427-e65.（CTD4.3-2）

20. [redacted]. Formulation and Manufacturing Process Development of High-Concentration JTE-052 Ointment for Non-clinical Toxicity Studies. 最終報告書. 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所；[redacted] 年. 試験番号：PDR-JTE052-007.（CTD4.3-3）

21. [redacted]. JTE-052 の雄性マウス単回経皮投与予備検討. 最終報告書. 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所；[redacted] 年. 試験番号：[redacted]192.（CTD4.3-4）

22. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ錠 5 mg（トファシチニブクエン酸塩）に関する資料. CTD 2.6.6 毒性試験の概要文.（CTD4.3-5）

23. Mycophenolic Acid. USFDA Pharmacology review. NDA 50-791.（CTD4.3-6）

24. Elidel Cream. USFDA Pharmacology review. NDA 21-302.（CTD4.3-7）

25. Leite De Moraes MC, Touraine P, Gagnerault MC, Savino W, Kelly PA, Dardenne M. Prolactin receptors and the immune system. Ann Endocrinol (Paris). 1995;56(6):567-70.（CTD4.3-8）

26. Chapin RE, Ball DJ, Radi ZA, Kumpf SW, Koza-Taylor PH, Potter DM,et al. Effects of the Janus Kinase Inhibitor, Tofacitinib, on Testicular Leydig Cell Hyperplasia and Adenoma in Rats, and on Prolactin Signaling in Cultured Primary Rat Leydig Cells. Toxicol Sci. 2017 Jan;155(1):148-156.（CTD4.3-9）

27. Douglas BR, Woutersen RA, Jansen JB, de Jong AJ, Rovati LC, Lamers CB. Modulation by CR-1409 (lorglumide), a cholecystokinin receptor antagonist, of trypsin inhibitor-enhanced growth of azaserine-induced putative preneoplastic lesions in rat pancreas. Cancer Res. 1989 May 1;49(9):2438-41.（CTD4.3-10）

28. Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. Crit Rev Toxicol. 2003;33(6):655-780.（CTD4.3-11）

29. Jensen RT. Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. Pharmacol Toxicol. 2002 Dec;91(6):333-50.（CTD4.3-12）

30. Ji B, Bi Y, Simeone D, Mortensen RM, Logsdon CD. Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1380-90.（CTD4.3-13）

31. Richard AJ, Stephens JM. Emerging roles of JAK-STAT signaling pathways in adipocytes. Trends Endocrinol Metab. 2011 Aug;22(8):325-32.（CTD4.3-14）

32. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT - Emerging Players in Metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2018 Jan;29(1):55-65.（CTD4.3-15）

33. Driskell RR, Jahoda CA, Chuong CM, Watt FM, Horsley V. Defining dermal adipose tissue. Exp Dermatol. 2014 Sep;23(9):629-31.（CTD4.3-16）

34. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. Immunol Rev. 2017 Jul;278(1):246-62.（CTD4.3-17）

35. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis:

barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. Inflamm Regen. 2017 Jun 5;37:14.（CTD4.3-18）

36. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4S):S65-76.（CTD4.3-19）

37. Lee J, Noh G, Lee S, Youn Y, Rhim J. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis--part I: cytokines in atopic dermatitis. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2012 Sep;6(3):222-47.（CTD4.3-20）

38. Costanzo A, Chimenti MS, Botti E, Caruso R, Sarra M, Monteleone G. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases. J Dermatol Sci. 2010 Nov;60(2):61-6.（CTD4.3-21）

39. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. Adv Immunol. 2009;102:135-226.（CTD4.3-22）

40. Lee DE, Clark AK, Tran KA, Shi VY. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2018 Jun;29(4):364-74.（CTD4.3-23）

41. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. J Clin Cell Immunol. 2011 Aug 10;2(3).（CTD4.3-24）

42. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. Clin Immunol. 2008 Mar;126(3):332-7.（CTD4.3-25）

43. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):826-35.（CTD4.3-26）

44. Bağci IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2018 Mar;141(3):858-66.（CTD4.3-27）

45. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):633-43.（CTD4.3-28）

46. 加藤則人，大矢幸弘，池田政憲，海老原全，片山一朗，佐伯秀久ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. 日本皮膚科学会雑誌. 2018; 128(12): 2431-502.（CTD5.4-31）