表 2.4.3-1. ウパダシチニブの薬物動態試験の一覧

Test System	Study Report
Mouse, rat, dog, monkey single dose pharmacokinetics	R&D/12/257
Mouse, rat, rabbit, dog multiple dose pharmacokinetics	R&D/17/0323
[^{14}C] rat ADME	R&D/12/255
[^{14}C] dog ADME	R&D/15/0801
[^{14}C] human ADME	R&D/15/0180; R&D/15/0181
Plasma protein binding and blood to plasma ratios	R&D/17/0325
[^{14}C] distribution in Long Evans rat (QWBA)	R&D/14/1115
[^{14}C] placental transfer, lacteal excretion, tissue distribution	R&D/16/1391
Biotransformation (in vitro)	1293543-memo-09; R&D/12/256
Metabolite ID (in vivo)	R&D/16/0480; 1293543-memo-21, R&D/16/1392
Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters for upadacitinib including (a) CYP Inhibition in Human Liver Microsomes (b) CYP Induction in Human Hepatocytes (c) Transporter Profiling Inhibition/Substrate: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, P-gp, BCRP	R&D/17/0322 (a) R&D/17/0324 (b) R&D/16/1101 (c) R&D/16/0380

ADME = 吸収，分布，代謝，排泄，BCRP = 乳癌耐性タンパク質，CYP = チトクロム P450，ID = 同定，MATE = multidrug and toxin extrusion，OAT =有機アニオントランスポーター，OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド，OCT = 有機カチオントランスポーター，P-gp = P 糖タンパク質，QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー

2.4.3.6 用いた分析法の妥当性

マウス，ラット，ウサギ及びイヌ血漿中のウパダシチニブを定量するため，特異的かつ高感度の分析法を開発し，バリデートした（表 2.4.3-2）。バリデーションは FDA ガイダンス及び社内の標準操作手順書に従って実施した [26,27]。実試料を用いた incurred samples reanalysis（以下「ISR」）の方法 [28] により，試料測定期間中に，動物種ごと / アッセイごとに少なくとも 1 回は分析の再現性があることを確認した。

バリデートされた全分析法に共通する塩析効果を利用した液-液抽出法では，少量かつ規定量の動物血漿を，規定量の安定同位体の内標準溶液（アセトニトリル溶液）及び 5 mol/L 酢酸アンモニウム水溶液と混合した。遠心分離後，上清の一部をインジェクションプレートに移し，規定量の水で希釈して，高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「HPLC-MS/MS」）に供した。マトリックス成分と共に抽出された分析対象物質は，逆相カラムを用いたクロマトグラフィーにより分離した。検出は多重反応モニタリング（以下「MRM」）モードで行った。いずれの分析法でも，バリデートされた濃度範囲で直線性が認められた（表 2.4.3-2）。

表 2.4.3-2. 血漿中ウパダシチニブの定量法

Species	Validation Range	Stability (days)	Study Report
Mouse	0.516 ng/mL to 1030 ng/mL	378 days (-20°C)	R&D/15/1224 R&D/17/1214
Rat	5.03 ng/mL to 1610 ng/mL 0.112 µg/mL to 50.1 µg/mL	748 days (-20°C)	R&D/14/0336 R&D/17/1280
Rabbit	3.97 ng/mL to 2030 ng/mL	631 days (-20°C)	R&D/17/0840
Dog	1.28 ng/mL to 2010 ng/mL	270 days (-20°C)	R&D/11/1317 R&D/17/1123

2.4.3.7 用いた動物モデルの妥当性

マウス及びサルと比較して曝露量が高いことから，ウパダシチニブの毒性試験における主要な非臨床動物種として，ラット（Sprague-Dawley）及びビーグル犬が選択された。いずれの動物種においても，24 時間の投与間隔全体を通して，ウパダシチニブの未変化体が循環血漿中の主要成分であった（ヒトでは血漿中総放射能の 79%超）。ヒト血漿中の主代謝物は，グルクロン酸抱合体の代謝物 M4 であった。FDA 2016 MIST ガイダンス[8]及び ICH M3（R2）ガイドライン[9]に従い，第 II 相代謝の抱合体である M4 に関して，更なる評価は実施しなかった。M11 はヒト血漿中における微量代謝物であり，検討したすべての非臨床動物種の血漿中でも認められた（表 2.4.3-3）。

表 2.4.3-3. ウパダシチニブの血漿中代謝物プロファイル

Metabolite	Mouse (a)	Rat (b)	Dog (c)	Human (d)
Upadacitinib (parent drug)	**major**	**major**	**major**	**major**
M1 (monohydroxy)			minor	
M2 (monohydroxy)			minor	
M4 (monohydroxy & glucuronide)			minor	**major**
M11 (oxidation &ring opcning)	**major**	**major**	minor	minor
M21 (methylation)			minor	

Designations of major and minor reflect regulatory guidelines, where major is defined as >10% of total drug related materials in plasma and minor is defined as <10% of total drug related materials in plasma.
(**a**) 30 mg/kg PO x 5 days; (**b**) 3 mg/kg PO; (**c**) 5 mg/kg PO; (**d**) M13-548: 30 mg PO

2.4.4 毒性試験

第 III 相試験において，日本人 RA 患者へのウパダシチニブ徐放性製剤の 1 日 1 回経口投与が，7.5，15 又は 30 mg QD の用量で実施されている。日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量での定常状態の血漿中曝露量は，それぞれ 0.520 µg•h/mL（$AUC_{0\text{-}24hr}$）であった。

非臨床試験の一覧及び関連する報告書への電子的リンクを表 2.4.4-1 に示す。重要な非臨床試験の要約並びにそれに関連する 15 mg QD の用量での治療時の $AUC_{0\text{-}24hr}$（0.520 µg•h/mL）と比較した（血漿中曝露量）安全域を表 2.4.6-1 に示し，重要な所見について以下の段で考察する。すべての安全域は有効数字 2 桁に丸めた。すべての所見は，毒性試験の概要文及び概要表（2.6.6 項及び 2.6.7 項）に詳述している。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ICH M3 (R2)によると，反復投与毒性試験から最大耐量を設定するためのデータが得られるのであれば，単回投与毒性試験は一般に必要ではなく，ウパダシチニブの場合もこれに該当する [9]。ラット 4 週間反復投与毒性試験（R&D/11/1044）において，ウパダシチニブ単回投与後に，100 mg/kg（雄 1 匹）及び 200 mg/kg で死亡が発現した。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおけるウパダシチニブ関連の変化として，循環血中リンパ球減少及びリンパ系組織の細胞充実性低下並びに赤血球造血抑制による RBC 量及び / 又は網状赤血球の減少が認められた。イヌに長期投与した際には，免疫抑制に起因すると考えられる非臨床所見（ウパダシチニブ投与による二次的変化）が観察された。これらの所見は JAK 阻害作用を反映したものであるため，ウパダシチニブの試験におけるこれらの動物種の妥当性が示された。

GLP 適用のラット 4 週間反復投与毒性試験（R&D/11/1044）における用量制限毒性として，100 及び 200 mg/kg/日の用量で死亡が認められた。多巣性，小葉中間帯又はびまん性の肝壊死が 100 mg/kg/日群でみられたが，途中死亡例のみにおいてであった。軽微から顕著な腎尿細管上皮の変性 / 再生が 100 mg/kg/日群のラットで観察されたが，4 週間の休薬期間終了時には認められなかったことから，回復性が示された。血液学的パラメータにおける毒性でない変化として，対照群と比較した軽度の RBC 量減少が 100 mg/kg/日群の雌にみられ，用量依存的なリンパ球数減少がすべての用量で認められたが，いずれも回復性のエビデンスを伴っていた。100 mg/kg/日で死亡及び腎臓の所見がみられたことに基づき，このラット 4 週間反復投与毒性試験における無毒性量（以下「NOAEL」）は，雄及び雌ともに 50 mg/kg/日であり，この用量での $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は，それぞれ 16.8 及び 33.2 µg•h/mL であった。

GLP 適用のラット 26 週間反復投与毒性試験（R&D/12/544）において，腎尿細管上皮の変性 / 再生が高用量の 50 mg/kg/日のみでみられ，この用量での投与 178 日目における雄及び雌の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，それぞれ 12.1 及び 22.1 µg•h/mL であった。血液学的変化及びリンパ系の変化とし

て，中等度の用量に関連した総白血球（主にリンパ球）の減少が，5 mg/kg/日以上の群の雌雄で，13 及び 26 週目に観察された。50 mg/kg/日群では，中等度のリンパ球数減少が雌雄ともにみられ，これに対応するリンパ系器官の重量減少並びに胸腺，脾臓及びリンパ節におけるリンパ球数減少が認められた。対照群と比較した RBC 量及び網状赤血球の軽度の減少が，20 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌雄で観察された。このラットを用いた長期投与試験における NOAEL は 20 mg/kg/日に設定され，この用量での雄及び雌における曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は，それぞれ 3.83 及び 6.84 µg•h/mL であった。

GLP 適用のイヌ 4 週間反復投与毒性試験（R&D/11/1001）における毒性変化として，RBC 量減少が 3 及び 5 mg/kg/日群でみられ，それに伴って網状赤血球の減少が認められた。1.5 mg/kg/日群の雄における RBC 量の減少は，その程度（ベースライン値と比較して 20%未満）に基づき非毒性変化と考えられた。更なる所見として，軽度の循環血中リンパ球減少，胸腺，脾臓並びに下顎，腸間膜及び / 又は気管気管支リンパ節のリンパ球数減少並びに胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量減少が認められた。RBC 量及び循環血中リンパ球の減少は，休薬期間終了時に回復性が示された。したがって，イヌ 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL は 1.5 mg/kg/日に設定され，この用量での $AUC_{0\text{-}24hr}$（雌雄併合値）は 1.20 µg•h/mL であった。

この GLP 適用のイヌ 4 週間反復投与毒性試験（R&D/11/1001）において，3 及び 5 mg/kg/日群でみられた膝窩リンパ節の炎症性病変は，ウパダシチニブ投与に起因する毒性所見と考えられた。これらの病変の所見として，膝窩リンパ節の被膜下洞及び被膜における軽微から中等度の混合細胞浸潤が観察され，被膜周囲組織への進展を伴っていた。類似しているがより重症度の低い炎症性病変が，0.5 mg/kg/日群の 1 匹及び 1.5 mg/kg/日群の 1 匹に認められた。いずれの用量においても，変化がみられた膝窩リンパ節は，肉眼的には正常で（腫大などはみられず），病理組織学的検査を実施した他のリンパ節（下顎，腸間膜及び気管気管支）には，これらの炎症性病変は認められなかった。所見がみられた動物の血液学的パラメータには，全身性の炎症反応を示唆する明らかな変化が認められなかったことから，膝窩リンパ節の所見は局所作用を反映したものであることがさらに証拠づけられた。この試験の 5 mg/kg/日までの用量では，すべてのイヌが臨床的に正常で，ウパダシチニブ関連の一般状態の変化や摂餌量及び体重の変化はみられず，全体的な健康状態への影響のエビデンスも認められなかった。更なるデータがないため，膝窩リンパ節の所見は，3 及び 5 mg/kg/日の用量では毒性変化と考えられた。

膝窩リンパ節にこれらの炎症性病変がみられたことから，GLP 適用のイヌ 39 週間反復投与毒性試験（R&D/12/324）では，全例について，胸部及び骨盤肢のリンパ節（前肩甲リンパ節及び膝窩リンパ節など）並びに足の指間領域の皮膚についての詳細な観察を生存期間中に行った後，病理組織学的検査を実施した。この 39 週間試験において，以下の所見はウパダシチニブ関連の免疫抑制に起因すると考えられたが，変化がみられた動物の全体的な健康には影響が認められなかったことから，毒性変化ではないと判断された：0.5 及び 1.5 mg/kg/日群の雄並びに 0.5 mg/kg/日群の雌における対照群と比較した足の指間嚢胞の発現頻度増加，全投与群の雄及び 0.5 mg/kg/日群の雌における足の皮膚の混合細胞性炎症の重症度増加，0.5 及び 1.5 mg/kg/日群の雄及び / 又は雌における前肩甲リンパ節及び膝窩リンパ節の混合細胞性炎症の発現頻度及び重

症度増加（足の炎症に関連）並びに 1.5 mg/kg/日群における毛包虫症の発現（特徴は口唇周囲及び足指の皮膚の局所的腫脹，紅斑又は脱毛並びに皮膚上のニキビダニの存在）。指間皮膚及び排出リンパ節の炎症が，対照群を含むすべての群でみられたが，ウパダシチニブ投与群で発現頻度及び / 又は重症度が増加した。

要約すると，イヌ 39 週間反復投与毒性試験でみられたこれらの所見は，ウパダシチニブ長期投与後の免疫抑制による二次的変化と考えられた。これらの結果によると，4 週間試験では肉眼的には指間嚢胞は確認されなかったが，この試験のイヌにおける膝窩リンパ節の混合細胞性炎症は足の炎症に関連する可能性があり，ウパダシチニブの直接的な毒性に起因するものではないと考えられた。これらの所見は，1.5 mg/kg/日群では毒性変化ではないと考えられた。それは毛包虫症及び足の腫脹の他には顕著な一般状態の変化はみられず，摂餌量及び体重にはウパダシチニブ関連の変化は認められなかったからである。イヌにおけるこれらの所見は免疫調節の結果と予想される。

イヌ 39 週間反復投与毒性試験でみられたウパダシチニブ投与による直接的な変化は，0.5 及び 1.5 mg/kg/日群における軽微から軽度の非毒性的な RBC 量減少のみであったことから，NOAEL は 1.5 mg/kg/日に設定された。この用量での曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 0.888 µg•h/mL（雌雄併合値）であり，日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量での臨床曝露量と比較すると，1.7 倍であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

in vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果に基づくと，ウパダシチニブには遺伝毒性はないと考えられる。細菌を用いる復帰突然変異（Ames）試験（R&D/11/1293）において，ウパダシチニブは変異原性を示さなかった。ウパダシチニブは，*in vitro* 染色体異常試験においても，染色体構造異常に関して陰性であった。倍数性（数的異常）の有意な増加が，代謝活性化非存在下条件での 4 時間曝露又は 20 時間連続曝露後に認められた（R&D/11/1294）。倍数性細胞の増加は *in vitro* 試験において普通にみられる所見であり，それ自体は数的異常誘発能を示すものではない[29]。その後に実施した GLP 適用の *in vivo* ラット小核試験において陰性の結果が得られたことから，染色体損傷作用及び数的異常誘発能はないことが確認され，ヒトへの遺伝毒性リスクはないことが示された（R&D/12/350）。

2.4.4.4 がん原性試験

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた 26 週間がん原性試験の用量設定をサポートするため，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）を用いた GLP 非適用の 7 日間反復経口投与用量設定毒性試験（R&D/15/0789）及びそれに続く GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験（R&D/15/1235）を実施した。GLP 適用の 4 週間試験では，ウパダシチニブを 10，20，30 又は 40 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。用量は，7 日間試験において 50 mg/kg/日以上の用量で忍容性がみられなかったことに基づいて設定した（2.6.6.3.1 項）。4 週間試験で

は全例が計画剖検時まで生存し，いずれの用量においても毒性所見は認められなかった。ウパダシチニブ関連の変化は，30 mg/kg/日以上で雄にみられた軽微なリンパ球減少及び 10 mg/kg/日以上で雌にみられた軽度のリンパ球減少のみであった（2.6.6.3.2 項）。したがって，この試験における NOAEL は 40 mg/kg/日であり，この用量での投与 28 日目における $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 2.02 µg•h/mL（雌雄併合値）であった。

ウパダシチニブのがん原性試験を，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス（R&D/16/0988）及び Sprague-Dawley ラット（R&D/15/0464）を用いて実施した。CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた 26 週間強制経口投与がん原性試験の用量は，4 週間試験（R&D/15/1235）の結果に基づいて 5，10 及び 20 mg/kg/日に設定した。これらの用量は FDA がん原性評価委員会（以下「CAC」）により承認された（更なる詳細は 2.4.1.1 項参照）。この試験において，ウパダシチニブは CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスに対してがん原性を示さなかった。非腫瘍性所見として，軽度の門脈周囲肝細胞単細胞壊死が，20 mg/kg/日群の雌 25 匹中 2 匹で観察された。高用量の 20 mg/kg/日でがん原性はみられず，最高のウパダシチニブ曝露量が得られており，この用量での 13 週目における全体の平均 $AUC_{0\text{-}6hr}$ は 1.14 µg•h/mL（雌雄併合値）であった。

Sprague-Dawley ラットを用いた 104 週間（2 年間）強制経口投与がん原性試験の用量は，ラット 26 週間反復投与毒性試験（R&D/12/544）の結果に基づいて設定した。がん原性試験において，雄ラットには 4，7.5 及び 15 mg/kg/日，雌ラットには 3，7.5 及び 20 mg/kg/日の用量で，それぞれ投与を実施した。これらの用量は FDA CAC により承認された（更なる詳細は 2.4.1.1 項参照）。いずれの用量においても，雌雄のラットでウパダシチニブ関連の腫瘍発現頻度増加は認められなかった。生存率は全体的に良好で，低用量群の雄は 99 週目に，他の群の残りの雄は 101 週目に，それぞれ屠殺した。雌の群はいずれも 100 週目まで生存し，その時点で低用量群の生存動物数が 15 匹となったためすべての群を屠殺した。高用量群（15 mg/kg/日）の雄ラットにおける投与 92 日目の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1.67 µg•h/mL，高用量群（20 mg/kg/日）の雌ラットにおける投与 92 日目の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 4.17 µg•h/mL であった。高用量群の雄ラットにおける曝露量（AUC に基づく）は，日本人 RA 患者における 15 mgQD の用量での臨床曝露量と比較して，3.2 倍であり，高用量群の雌ラットにおける曝露量（AUC に基づく）は， 8.0 倍であった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた GLP 適用の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（R&D/13/1006）において，雌雄の受胎能に対するウパダシチニブの影響は，雄では 50 mg/kg/日まで，雌では 75 mg/kg/日までの用量で認められなかった。25 及び 75 mg/kg/日群でみられた着床後胚・胎児死亡率増加を伴う胎児吸収の用量に関連した増加は，以下に述べる重要な胚・胎児発生に関する試験（R&D/12/1109）でのウパダシチニブの発生に対する影響 / 催奇形性に起因すると考えられた。卵巣及び子宮のパラメータへの影響は，低用量の 5 mg/kg/日ではみられなかったが，25 及び 75 mg/kg/日では認められた。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する（以下「EFD」）試験を実施し，ウパダシチニブを器官形成期に妊娠動物に投与したときの催奇形性を含む発生毒性及びトキシコキネティ

クスを検討した。これらの試験の結果によると，ウパダシチニブはいずれの動物種においても催奇形性を示す。ウパダシチニブ投与に関連して，ラットでは母動物毒性のみられない 4 mg/kg/日以上の用量で骨格奇形が認められ，ウサギでは母動物毒性のみられる用量（高用量の 25 mg/kg/日のみ）で心臓奇形が観察された。ラットでは NOAEL を得るために 2 つの試験が必要であった。最初の試験では，5 mg/kg/日（妊娠 16 日目の母動物曝露量［$AUC_{0\text{-}24hr}$］は 0.680 µg•h/mL）の用量で骨格奇形がみられたため，胎児への影響に関する NOAEL を設定できなかった（R&D/12/1109）。ラットの骨格奇形に関する NOAEL を設定するため，ラットを用いた 2 番目の GLP 適用 EFD 試験を，より低い用量で実施した（R&D/17/0574）。4 mg/kg/日群の 1 胎児で，最初のラットを用いた重要な試験でみられたのと同様の数種類の骨格奇形が観察された。1.5 mg/kg/日では骨格奇形が認められなかったことから，この用量がラットにおける NOAEL に設定された。この用量での妊娠 17 日目における母動物の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}9hr}$）である 0.115 µg•h/mL は，日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量での臨床曝露量と比較して，約 0.22 倍であった。

ウサギでは，母動物毒性のみられる 25 mg/kg/日の用量（妊娠 18 日目における母動物の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 5.95 µg•h/mL）のみで，心臓奇形が観察された（R&D/13/335）。このため，ウサギにおける NOAEL は 10 mg/kg/日に設定され，この用量での母動物の AUC 曝露量である 0.881 µg•h/mL は，日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量での臨床曝露量と比較して，1.7 倍であった。

トファチニブ及びバリシチニブの非臨床試験においても，ラット及びウサギで同様の結果が示されていることから，JAK 阻害作用に関連するクラス効果と考えられる [30,31]。

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（R&D/16/1460）において，ウパダシチニブは，妊娠中及び授乳中の母動物の体重及び摂餌量に影響を及ぼさず，検討したいずれの用量においても，分娩，授乳及び母動物行動の変化は認められなかった。したがって，母動物及び生殖に関する NOAEL は 10 mg/kg/日であり，この用量での母動物における $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1.09 µg•h/mL であった。ウパダシチニブは出生児（以下「F1」）で測定したいずれの評価項目にも影響を及ぼさなかったことから，生後発達への影響はないと考えられた。したがって，F1 出生児の生存性及び成長に関する NOAEL も 10 mg/kg/日であった。

2.4.4.6 幼若動物を用いた試験

ウパダシチニブを Sprague-Dawley 幼若ラットに投与したところ，成獣ラットでみられたのと同様のリンパ系に対する薬理作用が認められた。幼若ラットでは腎尿細管変性 / 再生はみられず，更なる標的器官毒性は認められなかった。幼若ラットにおける曝露量は，26 週間反復投与毒性試験での成獣ラットの曝露量と同程度であった。ウパダシチニブを幼若ラットに 100 及び 150 mg/kg/日の用量で投与したところ，忍容性がみられなかった（R&D/17/0266）。GLP 適用試験（R&D/17/0588）では，幼若ラットに，ウパダシチニブを 5，20 又は 50 mg/kg/日の用量で，生後 15 から 63 日目まで 1 日 1 回投与した。成獣ラットでみられた変化と同様のリンパ系細胞充実性低下が，リンパ系器官で観察された。リンパ球免疫表現型検査では，すべての用量で，総 T 細胞，ヘルパーT 細胞，細胞傷害性 T 細胞，B 細胞，NK 細胞及び NKT 細胞の用量依存的

な減少が認められた。TDAR アッセイにより，ウパダシチニブを幼若ラットに生後 15 から 59 日目まで投与すると，抗原に対する T 細胞依存的液性応答が抑制されることが示された。まとめると，幼若ラットにおける所見は，予想される薬理作用の JAK 阻害作用に一致するものであった。この試験の結果に基づき，幼若ラットにおける NOAEL は 20 mg/kg/日に設定され，この用量での生後 63 日目における雌雄併合の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 3.71 µg•h/mL であった。

2.4.4.7 局所刺激性試験

ウパダシチニブの予定臨床投与経路は経口投与であるため，局所刺激性試験は実施していない。

ラット 26 週間反復投与毒性試験（R&D/12/544）では，軽微から軽度かつ毒性ではない前胃粘膜のびらん及び潰瘍形成（主に境界縁に局在）が，最高用量群（50 mg/kg/日）の雌雄及び 20 mg/kg/日群の雄 1 匹で観察された。高用量群（50 mg/kg/日）の雌雄における曝露量は，日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量での臨床曝露量と比較して， 43 倍及び 23 倍であった。したがって，有効曝露量との曝露量比が十分に大きいことから，ヒトへのリスクは低いと考えられる。また，げっ歯類の限界縁を含む前胃における所見は，ヒトで類似した構造がないため，一般にヒトへの関連性はないと考えられる。

2.4.4.8 免疫毒性試験

TDAR アッセイ（R&D/15/0592）において，ウパダシチニブをラットに 5，30 及び 60 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 又は 55 日間強制経口投与したところ，忍容性が認められた。ウパダシチニブ投与により 60 mg/kg/日群の雄で軽度の体重増加量減少がみられ，すべての用量で雌雄に用量依存的な循環血中リンパ球減少が認められた。この試験の条件下において，ウパダシチニブのすべての用量で，抗 KLH（スカシ貝ヘモシアニン）IgM 及び IgG T 細胞依存的抗体応答の抑制が認められた。ウパダシチニブに関連した体重増加量及び循環血中リンパ球の変化並びに T 細胞依存的抗体応答抑制には回復性がみられた。

2.4.4.9 その他の毒性試験

ウパダシチニブの不純物についての安全性確認試験は実施していない。市販品の規格に関しては，3 種類の規格が設定された製造工程不純物（ AM* ， AN* 及び B* ）について，ICH Q3A 安全性確認の必要な閾値の [redacted]%で規格を設定する予定であるが，不純物である D* 及び F* の判定基準は ICH 安全性確認閾値の [redacted]%を上回る（3.2.S.4.1 項）。 D* 及び E* については，それぞれ [redacted]%及び [redacted]%以下の限度値に規格を設定する予定である。 D* 及び E* は，非臨床毒性試験で使用したウパダシチニブのロットでは検出されないか又は検査されておらず，PDE 文書中に記載された根拠に基づくと，この規格値は妥当なものである [12,13]。ウパダシチニブの 60 mg/日

*新薬承認情報提供時に置換

の用量における D* （[redacted]%）及び E* （[redacted]%）の規格によると，曝露量はそれぞれ [redacted] mg/日及び [redacted] mg/日となり，それぞれの PDE を十分に下回っている [12,13]。

2 種類の変異原性不純物である AO* 及び F* の規格は [redacted] ppm 以下に設定する予定である。ICH M7(R1)に基づくと，これはウパダシチニブ原薬の最高用量である 60 mg/日における許容可能な濃度の [redacted] ppm（TTC の 1.5 µg/日に相当する）未満である [10]。特筆すべきこととして，日本人 RA 患者におけるウパダシチニブの最高 1 日用量は 15 mgQD と予想される。

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験において，ウパダシチニブは光毒性に関して陰性であった（R&D/13/991）。ウパダシチニブは 200－380 nm の範囲の光を吸収し，pH 1 及び pH 7.4 の溶液中では紫外線曝露下で不安定である。pH 7.4 での 228－342 nm の範囲において，228，320 及び 342 nm でのウパダシチニブのモル吸収係数極大値は，それぞれ 2.84×10^4，8.32×10^3 及び 1.49×10^4 L/mol/cm であった（3.2.S.3.1 項）。組織内分布試験によると，ウパダシチニブは皮膚に均等に分布し，蓄積のエビデンスはなく（2.6.4.4 項），ラット及びイヌを用いたそれぞれ 6 及び 9 ヵ月間の反復経口投与毒性試験では，皮膚毒性及び眼毒性は認められなかった。*in vitro* 試験（ニュートラルレッド取込み光毒性試験）の結果は陰性であったことから，ウパダシチニブが光毒性を示す可能性は低いと考えられる [32]。

2.4.4.10 ウパダシチニブの毒性試験プログラム

表 2.4.4-1. ウパダシチニブの毒性試験プログラム

Study Type and Duration	Route of Administration	Doses (mg/kg/day)[a]	Species	Study Report
Single-Dose Toxicity	-	-	-	-
Repeated-dose Toxicity				
7 days	Oral	0, 30, 50, 70, 100	Mouse Tg(HRAS)	R&D/15/0789
28–29 days	Oral	0, 10, 20, 30, 40	Mouse Tg(HRAS)	R&D/15/1235
29–30 days	Oral	0, 10, 50, 100, 200	Rat	R&D/11/1044
26 weeks	Oral	0, 5, 20, 50	Rat	R&D/12/544
28 days	Oral	5	Dog	R&D/11/517
28–31 days	Oral	0, 0.5, 1.5, 3, 5	Dog	R&D/11/1001
39 weeks	Oral	0, 0.1, 0.5, 1.5	Dog	R&D/12/324
Genotoxicity				
Bacterial mutagenesis	*In vitro*	Up to 5,000 µg/plate	Salmonella/Escherichia	R&D/11/1293
Chromosomal aberrations	*In vitro*	Up to 640 µg/mL	Human lymphocytes	R&D/11/1294
In vivo micronucleus	Oral	0, 37.5, 75, 150	Rat	R&D/12/350
Carcinogenicity				
26 weeks	Oral	0, 5, 10, 20	Mouse (TgHRAS)	R&D/16/0988
104 weeks	Oral	M: 0, 4, 7.5, 15 F: 0, 3, 7.5, 20	Rat	R&D/15/0464

a. The highest No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) in repeated-dose, reproductive toxicity, and juvenile studies is underlined, where applicable.

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.4.4-1. ウパダシチニブの毒性試験プログラム（続き）

Study Type and Duration	Route of Administration	Doses (mg/kg/day)[a]	Species	Study Report
Reproduction and Developmental Toxicity				
Fertility and early embryonic development	Oral	0, 5, 25, 50/75 (for fertility, M/F)	Rat	R&D/13/1006
Embryofetal development	Oral	0, 50, 100, 150/75	Rat	R&D/12/875
	Oral	0, 5, 25, 75 (maternal) ≤ 5 (fetal)	Rat	R&D/12/1109
	Oral	0, 1.5, 4 (maternal) 1.5 (fetal)	Rat	R&D/17/0574
	Oral	0, 5, 20, 50	Rabbit	R&D/12/1007
	Oral	0, 2.5, 10 (maternal and fetal), 25	Rabbit	R&D/13/335
Pre-and Postnatal Development	Oral	0, 2.5, 5, 10 (F0 and F1)	Rat	R&D/16/1460
Juvenile Toxicity				
Studies in Juvenile Animals	Oral	0, 50, 100, 150	Rat	R&D/17/0266
	Oral	0, 5, 20, 50	Rat	R&D/17/0588
Local Tolerance	-	-	-	-
Other Toxicity Studies				
T-cell Dependent Antibody Response Assay	Oral	0, 5, 30, 60	Rat	R&D/15/0592
Phototoxicity Assay	*In vitro*	Up to 100 µg/mL	Mouse fibroblasts	R&D/13/991

a. The highest No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) in repeated-dose, reproductive toxicity, and juvenile studies is underlined, where applicable.

2.4.4.11 動物からヒトへのデータの外挿

ラット及びイヌにおける主要なウパダシチニブ関連の変化として，循環血中リンパ球減少及びリンパ系組織細胞充実性低下並びに赤血球造血抑制及びその結果としての RBC 量減少が認められた。イヌに長期投与したところ，免疫抑制に起因すると考えられる非臨床所見がみられ，その徴候として毛包虫症の臨床症状が観察された。幼若ラット及び成獣ラットのいずれにおいても，ウパダシチニブによる抗-KLH IgM 及び IgG T 細胞依存的抗体応答が抑制された。ウパダシチニブはラット及びウサギで催奇形性を示し，それに関連してラットでは母動物毒性のみられない 4 mg/kg/日以上の用量で骨格奇形が観察され，ウサギでは母動物毒性のみられる用量で心臓奇形が認められた。

ラット及びウサギにおける催奇形性の所見は，ウパダシチニブの薬理作用により予想されるヒトへの胎児毒性のリスクを示唆するものであり，同様の所見は他の JAK 阻害剤でも報告されている [30,31]。妊娠中のウパダシチニブの投与は推奨されない。妊娠可能な女性（WOCBP）には，効果的な避妊法を使用し，妊娠した場合にはその医療供給者に連絡するよう指導する予定である。ウパダシチニブ / 代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。授乳中のラットに投与したところ，乳汁中に測定可能な濃度のウパダシチニブが認められた。しかし，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では，出生後の発達への影響は認められなかった（R&D/16/1460）。授乳中の女性へのリスク / ベネフィットを考慮に入れることとする。

動物及びヒト（2.7.4.3 項）でみられたウパダシチニブ関連のリンパ球減少は，目的とする薬理作用の JAK 阻害作用に一致している。したがって，リンパ球減少はウパダシチニブの予想される薬力学的作用であり，目的とする適応症の RA を対象としたウパダシチニブの治療における有効性の基礎となるものである。ラット及びイヌの循環血中リンパ球減少は概ね軽度から中等度で，毒性変化ではないと考えられ，投与中止により回復性が示された。IND を可能にすることラット及びイヌを用いた 4 週間試験のリンパ球免疫表現型検査において，ラットでは B リンパ球及び T リンパ球のすべてのサブセットを通して減少がみられ，イヌでは T リンパ球減少が認められた。ラット及びイヌのリンパ系組織（胸腺，脾臓及び / 又はリンパ節）では，毒性でないリンパ球数減少もみられたが，回復性が認められた。幼若ラットにおいて，循環血中リンパ球及びリンパ系組織に対する同様の薬理作用が示された。

臨床試験では，ウパダシチニブ投与被験者に軽度のリンパ球数減少がみられ，ウパダシチニブ投与被験者における感染症の発現頻度はプラセボ投与被験者と比較して高かった（2.5 臨床試験の概括評価）。リンパ球数減少により感染症のリスクが増加する可能性があり，イヌに最長 39 週間の長期投与を行った際にそれがみられている。ウパダシチニブの臨床試験では，重篤な感染症を含む感染症がみられている。感染症の多くは一般集団で普通にみられるもの（呼吸器感染など）であり，それとともにヘルペスウイルス再活性化（帯状疱疹など）の症例を含むウイルス再活性化の増加が認められた。感染症は一般的に支持治療に関する標準的なガイドラインによって管理可能であり，感染症のリスクは，目的とする適応症を対象としたウパダシチニブの使用におけるリスク / ベネフィット考察の一環である。

ラット及びイヌの両方でみられた RBC 量減少に関して，この所見はイヌ 4 週間反復投与毒性試験の高用量のみで毒性変化と考えられた。RBC 量減少は，ラットでは対照群の平均値，イヌでは個々のベースライン値と比較して 20%を上回る場合に毒性変化と考えられた。イヌ 39 週間反復投与毒性試験での RBC 量減少は，0.5 又は 1.5 mg/kg/日群の雌雄における軽微から軽度の概ね用量依存的な RBC 量減少のみであった。39 週間の投与期間終了時における個々のヘモグロビン値減少は，投与 91 日目の減少と同程度又はそれ未満であったことから，投与継続しても改善するか又は進行しないことが示唆された。ラットにおける RBC 量の減少は，軽度かつ非毒性的で回復性の傾向が認められた。幼若ラットに生後 15 から 63 日目にかけて投与した際には，RBC 量の軽微な減少がみられたのみであった。JAK1 キナーゼと JAK2 キナーゼの間には高度の構造類似性があるため，文献によると，JAK1 阻害剤の多くは JAK2 阻害作用も示すと考えられる[6,7]。ウパダシチニブは強力かつ選択的な JAK1 阻害剤であり，JAK2 及び JAK3 に対する阻害作用は軽微であるが，観察された RBC 量減少は，ある程度 JAK2 阻害作用に関連している可能性がある。JAK2 阻害作用により，網状赤血球の発生及び赤血球成熟に不可欠なエリスロポエチンのシグナル伝達が遮断される。RA を有する被験者を対象とした第 II 相試験において，用量依存的なヘモグロビン減少がみられたが，臨床への影響は限定的であった。臨床試験でみられた