ヘモグロビン減少の事象のうち用量制限毒性となったものはなく（2.7.4.3 項），重篤なものはほとんど認められなかった。ヒト患者において RBC 量又はリンパ球に影響がみられた場合でも，通常の血液学的検査によりモニタリングが可能であり，非臨床所見に基づくと回復性があると予想される。

ラットでは，腎尿細管変性 / 再生が 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験のいずれにおいても観察されたが，それに伴った信頼性のある血清クレアチニン増加は認められなかった。ラット 4 週間試験では軽度の血清リン増加がみられたのみであった。ラット 26 週間試験において腎臓の変化が観察された雄での曝露量は，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， 23 倍であった。雌で同様の腎臓の変化がみられた曝露量は，15 mg QD の用量での臨床曝露量と比較して， 43 倍であった。腎臓の変化はイヌではみられていない。げっ歯類におけるこれらの所見の特異的なメカニズムは不明であるが，JAK 阻害作用との関連性は否定できない。ウパダシチニブの臨床試験ではヒトにおける腎臓への影響のエビデンスは報告されておらず，曝露量比が高いことから，ヒトへのリスクは低いと考えられる。幼若ラットでは，成獣ラットで腎尿細管変性／再生がみられた曝露量と同程度の曝露量でこの所見は認められず，新たな標的器官も特定されなかった。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 ウパダシチニブの特徴

薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験で使用した原薬は，臨床試験で使用した原薬を代表するものであった。非臨床試験におけるウパダシチニブの形態には，遊離塩基，酒石酸塩及び半水化物（遊離塩基も）が含まれていた。遊離塩基半水化物はウパダシチニブの市販型であり，げっ歯類を用いた両方のがん原性試験で使用した形態でもあった。遺伝毒性不純物又はがん原性不純物は，原薬の許容限度値又は ICH M7 ガイドライン [10] に基づく濃度未満に管理されている。不純物を適切な限度値まで減少させることの正当性を示す科学的情報が，3.2.S.2.6 項製造工程の開発の経緯及び 3.2.S.3.2 項（不純物）に記載されている。すべての添加剤は既知の医薬品成分であり，その品質は USP，NF 及び / 又は欧州薬局方の基準に従ったものである。新規の添加剤はない。*in vivo* 非臨床試験におけるウパダシチニブの投与は，治療時の予定投与経路（経口）での単回及び / 又は連日反復投与により実施した。

2.4.5.2 ウパダシチニブの安全性プロファイル

動物における毒性所見は，イヌにおける高用量での RBC 量減少，ラット及びウサギにおける催奇形性並びにラットにおける高用量での腎尿細管変性 / 再生のみであった。動物における非毒性的かつ可逆的な所見は，末梢血及びリンパ系組織におけるリンパ球減少並びに概ね軽度かつ可逆的な RBC 量減少であった。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も観察された。ウパダシチニブの遺伝毒性，光毒性及びがん原性のエビデンスは認められなかった。

2.4.5.3 全体的な結論

ウパダシチニブは，有効濃度で催炎症性サイトカインシグナル伝達を阻害するようデザインされた経口投与による可逆的 JAK1 選択的阻害剤であり，一方，JAK2 及び JAK3 に対する作用は最小化されている。安全性薬理試験において，有効性が予測されるウパダシチニブの血漿中濃度での中枢神経系，心血管系及び呼吸系における忍容性は良好であった。毒性試験において，ウパダシチニブの影響は主に血液系（リンパ球及び RBC 量減少）にみられ，ラット及びウサギで催奇形性が認められた。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が観察された。ウパダシチニブの遺伝毒性，光毒性及びがん原性のエビデンスは認められなかった。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薬理作用が認められた。ウパダシチニブの全体的な非臨床安全性プロファイルは，目的とする適応症を対象とした本薬の使用を支持するものである。

2.4.5.4 重要な問題点及び解決法

ウパダシチニブの非臨床試験である薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験において，重要な問題点は特定されていない。

2.4.5.5 添付文書案

ラット及びウサギにおける催奇形性が，RA の治療を目的としたウパダシチニブの治療時曝露量の範囲内で観察されている。妊娠可能な女性には，効果的な避妊法を使用し，妊娠した場合にはその医療提供者に連絡するよう指導する予定である。妊娠可能な女性及び授乳婦におけるリスク / ベネフィットを考慮に入れ，添付文書に反映させる予定である。

ヘモグロビン，ヘマトクリット及び RBC 数並びに循環血中リンパ球といった血液学的パラメータへの影響は通常の血液学的検査でモニタリング可能であり，添付文書には適切な文言を記載する予定である。

2.4.6 参考文献一覧

1. O'Shea JJ, Park H, Pesu M, et al. New strategies for immunosuppression: interfering with cytokines by targeting the Jak/Stat pathway. Curr Opin Rheum. 2005;17:305-311.
2. Murray PJ. The Jak-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol. 2007;178(5):2623-9.
3. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, et al. A major role for the protein tyrosine kinase Jak1 in the Jak/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. EMBO J. 1995;14(7):1421-9.

4. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs. 2017;77:521-546.
5. Neubauer H, Cumano A, Müller M, et al. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. Cell. 1998;93(3):397-409.
6. Williams NK, Bamert RS, Patel O, et al. Dissecting specificity in the Janus kinases: the structures of Jak-specific inhibitors complexed to the Jak1 and Jak2 protein tyrosine kinase domains. J Mol Biol. 2009;387(1):219-32.
7. Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. Science. 2003;302(5646):875-8.
8. FDA. Safety Testing of Drug Metabolites - Guidance for Industry. 2016.
9. Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. M3 (R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Current Step 4 version, dated 11 June 2009.
10. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, M7. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Current Step 4 version, dated 23 June 2014.
11. Impurities in New Drug Substances, Q3A(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Current Step 4 version, dated 25 October 2006.
12. AbbVie. R&D/17/0449. Derivation of a Permitted Daily Exposure (PDE) Value for Imidazole (CAS No. 288-32-4). 2017.
13. AbbVie. R&D/17/0925. Derivation of a Permitted Daily Exposure (PDE) Value for Citric Acid (CAS No. 77-92-9). 2017.
14. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009;228(1):273-87.
15. Schindler C, Levy DE, Decker T. Jak-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.
16. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. Cell. 1998;93:373-383.
17. Krempler A, Qi Y, Triplett AA, et al. Generation of a conditional knockout allele for the Janus kinase 2 (Jak2) gene in mice. Genesis. 2004;40:52-57.

18. Parganas E, Wang D, Stravopodis D, et al. Jak2 Is Essential for Signaling through a Variety of Cytokine Receptors. Cell. 1998;93(3):385-395.

19. Nosaka T, van Deurse JMA, Tripp RA, et al. Defective lymphoid development in mice lacking Jak3. Science. 1995;270:800-802.

20. Park SY, Saijo K, Takahashi T, et al. Developmental defects of lymphoid cells in Jak3 kinase-deficient mice. Immunity. 1995;3:771-782.

21. Thomis DC, Gurniak CB, Tivol E, et al. Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking Jak3. Science. 1995;270:794-797.

22. Russell SM, Tayebi N, Nakajima H, et al. Mutation of Jak3 in a patient with SCID: Essential role of Jak3 in lymphoid development. Science. 1995;270:797-800.

23. Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity. 2006;25(5):745-55.

24. FDA. Guidance for Industry. In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. 2017.

25. EMA. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2012.

26. FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.

27. EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011.

28. Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. Pharm Res. 2007;24:1962-73.

29. ICH Guidance for Industry. S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. June 2012.

30. Pfizer. Summary of Product Characteristics (SmPC) for Tofacitinib. March 2017.

31. Eli Lilly. Summary of Product Characteristics (SmPC) for Baricitinib. February 2017.

32. ICH. Guidance for Industry: S10 Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals. 2015.

表 2.4.6-1. ウパダシチニブ：マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いた重要な毒性試験の要約

Study Type	Species	Duration	Study Report	NOAEL (mg/kg/day)	NOAEL Exposure (µg•hr/mL)	Safety Margin [b] 15 mg	Adverse Findings Dose Exposure (µg•hr/mL)
General Toxicology	Mouse (TgHRAS)	28–29 days	R&D/15/1235	40	2.02	3.9	None
	Rat (Sprague-Dawley)	29–30 days	R&D/11/1044	50	M: 16.8 F: 33.2	32 64	Mortality (M: 40.8) Liver necrosis (3 of 5 early death males only) and renal tubular degeneration/regeneration (M: 40.8; F: 63.8)
		26 weeks	R&D/12/544	20	M: 3.83 F: 6.84	7.4 13	Renal tubular degeneration/regeneration (M: 12.1; F: 22.1)
	Dog (Beagle)	28–31 days	R&D/11/1001	1.5	1.20	2.3	↓RBC mass (2.14)
		39 weeks	R&D/12/324	1.5	0.888	1.7	None
Carcinogenicity	Mouse (TgHRAS)	26 weeks	R&D/16/0988	20 [a]	1.14	2.2	No upadacitinib-related tumors
	Rat (Sprague-Dawley)	104 weeks	R&D/15/0464	M: 15 [a] F: 20 [a]	M: 1.67 F: 4.17	3.2 8.0	No upadacitinib-related tumors

表 2.4.6-1. ウパダシチニブ：マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いた重要な毒性試験の要約（続き）

Study Type	Species	Duration	Study Report	NOAEL (mg/kg/day)	NOAEL Exposure (µg•hr/mL)	Safety Margin [b] 15 mg	Adverse Findings Dose Exposure (µg•hr/mL)
Reproductive Toxicology	Rat Fertility	M: 14 days prior to mating through euthanasia F: 14 days prior to mating through GD 7	R&D/13/1006	M: 50 F: 75 (for fertility)	NA	NA	No effects on fertility
	Rat Embryofetal	GD 6–17	R&D/12/1109	75 (maternal) < 5 (fetal)	Maternal: 33.4 Fetal: < 0.680	1.3	Maternal: None Fetal: Skeletal malformations (< 0.680)
	Rat Embryofetal	GD 6–17	R&D/17/0574	4.0 (maternal) 1.5 (fetal)	Maternal: 0.629 Fetal: 0.115	0.22	Maternal: None Fetal: Skeletal malformations (0.629)
	Rabbit Embryofetal	GD 7–19	R&D/13/335	10 (maternal and fetal)	Maternal: 0.881 Fetal: 0.881	1.7	Maternal: Weight loss, ↓food consumption, ↑aborted pregnancies (5.95) Fetal: Cardiac malformations, ↑post-implantation loss, ↑total and early resorptions, ↓body weight (5.95)
	Rat Pre-/Postnatal Development	GD 6–LD 20	R&D/16/1460	10 (F0 and F1)	1.09	2.1	None
	Rat Juvenile	PND 15–63	R&D/17/0588	20	3.71	7.1 [c]	Mortality, ↓body weight gain, ↓body weight (8.73)

a. Not a NOAEL; highest dose without upadacitinib-related tumors.

b. At 15 mg QD in adult RA Japanese patients, the mean steady state plasma exposure was 0.520 µg•hr/mL ($AUC_{0\text{-}24hr}$), respectively (M14-663). All safety margins were rounded to two significant figures.

c. Safety margins for the juvenile rat study were calculated using exposures in adult RA patients.

NA: Not available (toxicokinetics not measured in study).