2.6.6 毒性試験の概要文

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 ..... 1
2.6.6.1 まとめ ..... 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 ..... 12
2.6.6.3 反復投与毒性試験 ..... 12
2.6.6.3.1 ウパダシチニブの CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウスを用いた 7 日間経口投与用量設定毒性試験 ..... 12
2.6.6.3.2 ウパダシチニブの CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 ..... 12
2.6.6.3.3 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 ..... 13
2.6.6.3.4 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 ..... 15
2.6.6.3.5 ウパダシチニブのビーグル犬を用いた 4 週間反復カプセル経口投与毒性試験 ..... 16
2.6.6.3.6 ウパダシチニブのビーグル犬を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 ..... 16
2.6.6.3.7 ウパダシチニブのビーグル犬を用いた 39 週間反復経口投与毒性試験 ..... 17
2.6.6.4 遺伝毒性試験 ..... 19
2.6.6.4.1 ウパダシチニブの細菌を用いる復帰突然変異試験 ..... 19
2.6.6.4.2 ウパダシチニブの *in vitro* 哺乳類染色体異常試験 ..... 20
2.6.6.4.3 ウパダシチニブのラット骨髄小核試験 ..... 21
2.6.6.5 がん原性試験 ..... 21
2.6.6.5.1 ウパダシチニブの CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 26 週間強制経口投与がん原性試験 ..... 21
2.6.6.5.2 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた 104 週間強制経口投与がん原性試験 ..... 22
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 ..... 23
2.6.6.6.1 ウパダシチニブのラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ..... 23
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 ..... 24
2.6.6.6.2.1 ウパダシチニブのラットを用いた経口投与用量設定発生毒性試験及びトキシコキネティクス評価 ..... 24

2.6.6.6.2.2 ウパダシチニブのラットを用いた経口投与による発生毒性試験及びトキシコキネティクス評価 ..... 25
2.6.6.6.2.3 ウパダシチニブのラットを用いた低用量での経口投与による発生毒性試験及びトキシコキネティクス評価 ..... 26
2.6.6.6.2.4 ウパダシチニブのウサギを用いた経口投与による用量設定発生毒性試験及びトキシコキネティクス評価 ..... 27
2.6.6.6.2.5 2.6.6.6.2.4 ウパダシチニブのウサギを用いた経口投与による発生毒性試験及びトキシコキネティクス評価 ..... 28
2.6.6.6.3 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 ..... 29
2.6.6.6.3.1 ウパダシチニブのラットを用いた強制経口投与によ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（生後行動 / 機能の評価を含む） ..... 29
2.6.6.6.4 出生児（幼若動物）への投与及び / 又は更なる評価の試験 ..... 30
2.6.6.6.4.1 ウパダシチニブの幼若ラットを用いた強制経口投与による用量設定毒性試験 ..... 30
2.6.6.6.4.2 ウパダシチニブの幼若ラットを用いた強制経口投与による毒性試験 ..... 30
2.6.6.7 局所刺激性試験 ..... 34
2.6.6.8 その他の毒性試験 ..... 34
2.6.6.8.1 免疫毒性 ..... 34
2.6.6.8.1.1 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた T 細胞依存的抗体応答試験 ..... 34
2.6.6.8.2 不純物 ..... 35
2.6.6.8.2.1 ウパダシチニブの不純物の特性検討及び安全性確認 ..... 35
2.6.6.8.2.2 ウパダシチニブの潜在的な製造工程不純物及び実際の製造工程不純物の細菌を用いる変異原性試験 ..... 36
2.6.6.8.3 光毒性試験 ..... 39
2.6.6.8.3.1 ウパダシチニブの 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 ..... 39
2.6.6.9 考察及び結論 ..... 40
2.6.6.10 表及び図 ..... 51
2.6.6.11 参考文献 ..... 51

### 2.6.6.1 まとめ

ウパダシチニブは，中等症から重症の活動性関節リウマチ（以下「RA」）を有する成人の治療を目的とした新規の経口投与によるヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤である。ウパダシチニブには，ABT-494，A-1293543，A-1293543.0（遊離型），A-1293543.74（酒石酸塩）又は A-1293543 水和物 C（半水化物又は I 型）の別称もある。ウパダシチニブの毒性試験プログラムは，RA 並びにクローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，軸性脊椎関節炎，関節症性乾癬及び巨細胞性動脈炎といったその他の炎症性疾患を適応症とするウパダシチニブの臨床開発及び承認をサポートするために十分なデータが得られるようデザインした。

第 III 相試験における日本人 RA 患者へのウパダシチニブの投与は，徐放性製剤を用いた 7.5，15 又は 30 mg の用量での 1 日 1 回（以下，「QD」）経口投与により実施されている。日本人日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量での定常状態の平均血漿中曝露量は，0.520 µg•h/mL（$AUC_{0\text{-}24hr}$）であった（M14-663 試験）。

すべての重要な毒性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）及び医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）ガイドラインに従って実施した。本提出資料には，マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いた重要な試験以外の用量設定毒性試験も含まれている。これらの重要な試験以外の試験は，GLP の原則に従って実施したが，信頼性保証部門による監査を受けなかった。

重要な毒性データは GLP に準拠して実施した。一覧を表 2.6.6-1 に示す。これらの GLP 適用毒性試験には，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウス，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験，Sprague-Dawley ラット及び CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いたがん原性試験，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，胚・胎児発生に関する試験及び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），幼若ラットを用いた毒性試験，ラットを用いた T 細胞依存的抗体応答（以下「TDAR」）試験並びに *in vitro* 光毒性試験が含まれる。*In silico* 試験に基づく警告構造を有する数種類の潜在的不純物については，不純物に特異的な GLP 適用の細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した（表 2.6.6-4）。GLP 非適用のその他の毒性評価も実施しており，その中には，イヌを用いた単一用量（5 mg/kg/日）での 4 週間反復経口投与毒性試験，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスの野生型同腹児を用いた 7 日間用量設定試験及び幼若ラットを用いた 2 週間用量設定試験が含まれる。投与経路は予定臨床投与経路の経口投与とした。ウパダシチニブの投与方法としてラット，マウス及びウサギでは強制経口投与，イヌでは投与液充填カプセルを用いた。ラット及びイヌをそれぞれげっ歯類及び非げっ歯類の動物種として選択した理由は，他の動物種と比較して全身曝露量が上回っているためである。

ヒトにおけるウパダシチニブの代謝プロファイルは，ラット及びイヌにより十分に示されている。2.6.4.5 項に要約したように，複数の試験により，すべての動物種においてウパダシチニブの代謝経路並びに単回投与後及び定常状態での循環血漿代謝物が同定された。ヒトでは未変化体が循環血中主要成分であり，循環血中の一次代謝物は M4（主代謝物）及び M11（微量代謝物）であった。M4 は反応性アシルグルクロニドではない，グルクロン酸抱合体である。一般的

に，第 II 相反応で生成する抱合体は水溶性が増し，薬理学的に不活性となることから，M4 に関して，代謝物の安全性の評価を実施する必要はないと考えられた。

いずれの *in vivo* 非臨床試験においても，調製したウパダシチニブを 1 日 1 回経口投与し，用量は 1 日当たり，体重 1 kg 当たりの mg 遊離塩基（mg/kg/日）として表示した。ラット及びイヌを用いた GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験並びにラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験では，ウパダシチニブを遊離塩基として調製し，媒体としてはポリエチレングリコール（以下「PEG」）400：Tween 20（70：30 w/w）及び 1 モル当量の p-トルエンスルホン酸水和物を使用した。GLP 適用のラット 26 週間反復投与毒性試験及びイヌ 39 週間反復投与毒性試験，重要な胚・胎児発生に関する（以下「EED」）試験並びにラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，溶媒として [redacted]（以下「[redacted]」）中の酒石酸塩としてウパダシチニブを調製した。がん原性試験を含む他のすべての毒性試験では，[redacted] 中遊離塩基（半水化物）としてウパダシチニブを調製した。遊離塩基半水化物（I 型）は，ウパダシチニブの市販型である。ラット及びイヌにおいてウパダシチニブ酒石酸塩で得られた曝露量は，遊離塩基で得られた値と同程度であった。

ヒト及び非臨床動物種における JAK 阻害剤の薬理作用は，サイトカインのシグナル伝達物質としての JAK ファミリーメンバーの生物学的機能に基づく作用機序に直接関連することが多い（4.3.4-1 項）。JAK1 阻害作用は，リンパ球分化及び炎症の急性期反応において重要なインターロイキン（以下「IL」）-6 シグナル伝達に影響を及ぼす。JAK2 の阻害により，エリスロポエチンのような造血性サイトカインのシグナル伝達が遮断され，その結果，臨床条件下で赤血球量（以下「RBC 量」）減少又は貧血が生じる可能性がある。最後に，JAK3 活性の阻害はリンパ球の成熟及び分化に影響を及ぼす可能性があり，その結果として循環血中及び組織内のリンパ球が減少し，免疫系全体への影響が生じる（4.3.4-2 項，4.3.4-3 項）。JAK1 キナーゼと JAK2 キナーゼの間には高度の構造的類似性があるため，文献によると，大半の JAK1 阻害剤は JAK2 阻害作用も有する（4.3.4-4 項，4.3.4-5 項）。その結果として，JAK1 選択的阻害剤は，特に高用量において JAK2 活性及び JAK3 活性に影響を及ぼす可能性がある。

ラット及びイヌを用いた重要な 4 週間反復投与毒性試験におけるウパダシチニブに関連した変化として，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及びその結果としての RBC 量及び / 又は網状赤血球減少がみられた。イヌでは，日本人 RA 患者で予想される曝露量と同程度の曝露量で，RBC 量の変化が認められた。ラットにおける RBC 量の変化は，有効曝露量より数倍も高い曝露量で発現した。イヌへの長期投与により，免疫抑制に起因すると考えられる非臨床所見が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は JAK 阻害作用に一致しており，これらの動物種はウパダシチニブの試験に適していることが示された。

非臨床毒性試験において，イヌは最も感受性の高い動物種であることが，GLP 適用の長期毒性試験に基づいて確認された。ラット 26 週間反復投与毒性試験における無毒性量（以下「NOAEL」）は雌雄ともに 20 mg/kg/日であり，この用量での投与 178 日目における $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は雄で 3.83 µg•h/mL，雌で 6.84 µg•h/mL であった。これと比較して，イヌ 39 週間反復投与毒

性試験における NOAEL は 1.5 mg/kg/日であり，この用量での投与 272 日目における平均（雌雄併合）$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 0.888 µg•h/mL であった。

ラットを用いた GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験において，100 mg/kg/日で，軽度で毒性でない可逆的な RBC 量減少がみられた。10，50 及び 100 mg/kg/日の雌雄において，対照群の平均値と比較して，軽度かつ用量依存的な回復性のある循環血中リンパ球減少が認められた。GLP 適用のラット 26 週間反復投与毒性試験では，主に 50 mg/kg/日において，軽度で毒性でない RBC 量及び網状赤血球の減少が雌雄でみられた。中等度の用量に関連した循環血中リンパ球減少が，すべての用量で雌雄に認められた。ラットを用いた 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，NOAEL は高用量でみられた腎尿細管変性 / 再生に基づくものであった。ラット 26 週間反復投与毒性試験の NOAEL は，雌雄ともに 20 mg/kg/日に設定され，この用量での $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は，雄で 3.83 µg•h/mL，雌で 6.84 µg•h/mL であった。雄ラットにおける NOAEL における曝露量（AUC に基づく）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 7.4 倍であり，雌ラットの高用量における曝露量は，15 mg QD の用量での臨床曝露量と比較して 13 倍であった。

GLP 適用のイヌ 4 週間反復投与毒性試験では，3 又は 5 mg/kg/日の用量で毒性と考えられる RBC 量減少がみられたが，回復性がみられ，1.5 mg/kg/日の雄では毒性でない RBC 量減少が認められた。軽度で可逆的な循環血中リンパ球の減少が 5 mg/kg/日でみられた。GLP 適用のイヌ 39 週間反復投与毒性試験では，1.5 mg/kg/日以下の用量における反復投与による毒性所見は認められなかった。ウパダシチニブ投与による唯一の直接的な影響は，投与 28－182 日目に 0.5 及び 1.5 mg/kg/日でみられた軽微から軽度の毒性でない RBC 量減少であった。39 週間の投与期間終了時付近（投与 265 日目）における RBC 量減少は，回復するか又は投与 91 日目にみられた減少と同程度であった。イヌを用いたこの長期試験では，循環血中リンパ球減少は認められなかった。

イヌ 39 週間反復投与毒性試験でみられた免疫抑制に起因すると考えられる二次的変化（毛包虫症，足の混合細胞性炎症の重症度増加，足の指間嚢胞の発現頻度増加及び四肢に繋がるリンパ節の炎症など）は，所見がみられた動物の一般状態への全般的な影響がみられなかったことから，毒性変化とは判断しなかった（詳細は 2.6.6.3.7 項及び 2.6.6.9 項参照）。イヌに長期投与したときの NOAEL は 1.5 mg/kg/日であり，この用量での投与 272 日目における平均（雌雄併合）$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 0.888 µg•h/mL であった。イヌ 39 週間反復投与毒性試験の NOAEL における曝露量（AUC に基づく）は，日本人 RA 患者における 15 mg mg QD の用量での臨床曝露量と比較して，1.7 倍であった。参考として，日本人 RA 患者におけるウパダシチニブの安全域は，それぞれ 15 mg QD の用量での平均血漿中曝露量（AUC に基づく）の 0.520 µg•h/mL に基づくものである（2.6.6.1 項及び表 2.6.6-5）。

ウパダシチニブは遺伝毒性を示さなかった。ウパダシチニブは，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試験における光毒性試験においても陰性であった。ウパダシチニブについて，中枢神経系，心血管系及び呼吸系への影響を検討する一連の安全性薬理試験を実施したところ，安全性シグナルは認められなかった（2.6.2 項）。

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において，ウパダシチニブはがん原性を示さなかった。高用量の 20 mg/kg/日における 13 週目のウパダシチニブ曝露量（$AUC_{0\text{-}6hr}$）の平均値は 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では，いずれの用量の雌雄においても，ウパダシチニブに関連した腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。雄ラットにおける高用量（15 mg/kg/日）での投与 92 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 1.67 µg•h/mL であり，雌ラットにおける高用量（20 mg/kg/日）での投与 92 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 4.17 µg•h/mL であった。雄ラットの高用量における曝露量（AUC に基づく）は，日本人 RA 患者における 15 mg QD での臨床曝露量と比較して， 3.2 倍であり，雌ラットの高用量における曝露量は，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， 8.0 倍であった。

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において，ウパダシチニブは，雄では 50 mg/kg/日まで，雌では 75 mg/kg/日までの用量で受胎能への影響を示さなかった。

GLP 適用の胚・胎児発生に関する（以下「EFD」）試験の結果から，ウパダシチニブはラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性を示すと考えられる。ラット及びウサギにおける同様の催奇形性作用が，トファシチニブ及びバリシチニブといった他の JAK 阻害剤で報告されている（4.3.4-6 項，4.3.4-7 項）。ウパダシチニブの投与に関連して，ラットにおける骨格奇形が，母動物毒性のみられない 4 mg/kg/日以上の用量で認められた。ラットにおける胎児の変化に関する NOAEL は 1.5 mg/kg/日であった。この用量における妊娠 17 日目の母動物の曝露量（$AUC_{0\text{-}9hr}$）の平均値は 0.115 µg•h/mL であり，日本人 RA 患者における 15 mg QD の用量の臨床曝露量と比較して，約 0.22 倍であった。ウサギにおける心臓奇形は母動物毒性がみられた高用量の 25 mg/kg/日で認められ，この用量における妊娠 18 日目の母動物曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 5.95 µg•h/mL であった。したがって，ウサギの心臓奇形に関する NOAEL は 10 mg/kg/日に設定され，この用量における母動物曝露量 0.881 µg•h/mL による安全域は，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 倍である。

ラットを用いた GLP 適用の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において，ウパダシチニブは，母動物，生殖パラメータ及び出生児の生後発達に対して影響を及ぼさなかった。NOAEL（母動物，生殖及び生後発達に関する）は高用量の 10 mg/kg/日であり，この用量における母動物曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 1.09 µg•h/mL であった。

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リンパ系への薬理作用及び曝露量がみられたが，腎尿細管変性 / 再生はみられず，その他の標的器官毒性も認められなかった。1 歳以上の被験者を対象とした小児試験をサポートするため，幼若ラットには生後 15 から 63 日目までウパダシチニブを投与した。この試験で実施した TDAR 試験において，ウパダシチニブを幼若ラットに生後 15 から 59 日目まで投与したところ，抗原に対する T 細胞依存的液性応答の抑制が示された。この幼若ラットを用いた試験の NOAEL は 20 mg/kg/日であり，この用量における生後 63 日目における雌雄の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 3.71 µg•h/mL であった。

ウパダシチニブはリンパ球及び免疫系に影響を及ぼすことが予想されるため，Sprague-Dawley 成獣ラットを用いて GLP 適用の TDAR 試験を実施した。この試験では，ウパダシチニブのすべての用量でラットの抗 KLH（スカシ貝ヘモシアニン）IgM 及び IgG による T 細胞依存的抗体応答が抑制されたが，その変化は可逆的であった。

実際の不純物及び潜在的な不純物の評価を，変異原性アラートに関する 2 つの異なる *in silico* システム，すなわち [redacted] 及び [redacted] を用いて実施した。警告構造を有する一部の不純物について GLP 適用の細菌を用いる復帰突然変異（Ames）試験を実施したところ，2.6.6.8.2.2 項の表 2.6.6-4 に概説したように，1 つの不純物で変異原性が認められた。変異原性不純物又は潜在的な変異原性不純物は，原薬上流の適切なコントロール点で許容限度値まで管理されるか，又は製造工程の理解を介して工程条件により適切な濃度まで減少することが示されている。申請規格及びその管理に関する記述については，ウパダシチニブの原薬及び製剤についてのモジュール 3「品質」の項を参照のこと（3.2.S.4.1 項，3.2.S.4.5 項，3.2.P.5.1 項及び 3.2.P.5.6 項）。

ウパダシチニブ不純物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，製造工程における 3 種類の個別規格設定不純物（ 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， D* 及び E* 不純物の判定基準は ICH 安全性確認閾値の [redacted]%を上回る予定である（それぞれ [redacted]%及び [redacted]%以下）（3.2.S.4.1 項）。 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，文献中で利用可能な毒性データ（4.3 項参考文献：R&D/17/0449，4.3.4-8 項；R&D/17/0925，4.3.4-9 項）に基づくと，この規格値は妥当なものである。

要約すると，毒性試験からの累積データ及び動物データ並びにヒトへの曝露量予測に基づくと，中等症から重症の活動性 RA を有する成人を対象とした予定 1 日用量 15 mg QD での治療に関する安全性については，十分に特徴づけられていると考えられる。

ウパダシチニブの毒性試験の一覧を以下の表に示す（表 2.6.6-1）。該当する場合は NOAEL に下線を付している。



*新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.6-1. ウパダシチニブの毒性試験の一覧

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg/day [a]) | GLP Compliant | Test Facility | Report Number (Module) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Single-Dose Toxicity** | - | - | - | - | - | - | - |
| **Repeated-Dose Toxicity** | Mouse Tg(HRAS) | Oral (gavage) | 7 days | 0, 30, 50, 70, 100 | No | AbbVie | R&D/15/0789 (4.2.3.2-1) |
| | Mouse Tg(HRAS) | Oral (gavage) | 28–29 days | 0, 10, 20, 30, 40 | Yes | AbbVie | R&D/15/1235 (4.2.3.2-2) |
| | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | 29–30 days | 0, 10, 50, 100, 200 | Yes | Abbott | R&D/11/1044 (4.2.3.2-3) |
| | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | 26 weeks | 0, 5, 20, 50 | Yes | [redacted] | R&D/12/544 (4.2.3.2-4) |
| | Dog, Beagle | Oral (capsule) | 28 days | 5 | No | Abbott | R&D/11/517 (4.2.3.2-5) |
| | Dog, Beagle | Oral (capsule) | 28–31 days | 0, 0.5, 1.5, 3, 5 | Yes | Abbott | R&D/11/1001 (4.2.3.2-6) |
| | Dog, Beagle | Oral (capsule) | 39 weeks | 0, 0.1, 0.5, 1.5 | Yes | AbbVie | R&D/12/324 (4.2.3.2-7) |

Footnotes at end of table.

表 2.6.6-1. ウパダシチニブの毒性試験の一覧（続き）

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg/day [b]) | GLP Compliant | Test Facility | Report Number (Module) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Genotoxicity** | | | | | | | |
| Bacterial Reverse Mutation Test | S. typhimurium/ E. coli | *In vitro* ±S9 | NA | 1.5, 5.0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate | Yes | [redacted] | R&D/11/1293 (4.2.3.3.1-1) |
| Chromosome Aberration Test | Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) | *In vitro* -S9 | 20 h | 25, 50, 100 µg/mL | Yes | [redacted] | R&D/11/1294 (4.2.3.3.1-2) |
| | | *In vitro* -S9 | 4 h (with 16 h recovery) | 400, 512, 640 µg/mL | | | |
| | | *In vitro* +S9 | 4 h (with 16 h recovery) | 327, 400, 512 µg/mL | | | |
| Micronucleus Test | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | single dose | 0, 37.5, 75, 150 | Yes | [redacted] | R&D/12/350 (4.2.3.3.2-1) |
| **Carcinogenicity** | Mouse Tg(HRAS) | Oral (gavage) | 26 weeks | 0, 5, 10, 20 | Yes | [redacted] | R&D/16/0988 (4.2.3.4.2-1) |
| | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | 104 weeks | M: 0, 4, 7.5, 15 F: 0, 3, 7.5, 20 | Yes | [redacted] | R&D/15/0464 (4.2.3.4.1-1) |

Footnotes at end of table.

表 2.6.6-1. ウパダシチニブの毒性試験の一覧（続き）

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg/day [a]) | GLP Compliant | Test Facility | Report Number (Module) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reproductive and Developmental Toxicity Studies** | | | | | | | |
| Fertility and Early Embryonic Development | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | 14 days days prior to mating through euthanasia (M) or GD 7 (F) | 0, 5, 25 50/75 For fertility (M/F) | Yes | [redacted] | R&D/13/1006 (4.2.3.5.1-1) |
| Embryofetal Development | Rat Female Sprague-Dawley | Oral (gavage) | GD 6 through GD 17 | 0, 50, 100, 150/75 | No | [redacted] | R&D/12/875 (4.2.3.5.2-1) |
| | Rat Female Sprague-Dawley | Oral (gavage) | GD 6 through GD 17 | 0, 5, 25, 75 (maternal) ≤ 5 (fetal) | Yes | [redacted] | R&D/12/1109 (4.2.3.5.2-2) |
| | Rat Female Sprague-Dawley | Oral (gavage) | GD 6 through GD 17 | 0, 1.5, 4 (maternal) 1.5 (fetal) | Yes | [redacted] | R&D/17/0574 (4.2.3.5.2-3) |
| | Rabbit Female New Zealand White | Oral (gavage) | GD 7 through GD 19 | 0, 5, 20, 50 | No | [redacted] | R&D/12/1007 (4.2.3.5.2-4) |
| | Rabbit Female New Zealand White | Oral (gavage) | GD 7 through GD 19 | 0, 2.5, 10 (maternal and fetal), 25 | Yes | [redacted] | R&D/13/335 (4.2.3.5.2-5) |
| Pre- and Postnatal Development | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | GD 6 through LD 20 | 0, 2.5, 5, 10 (F0 and F1) | Yes | [redacted] | R&D/16/1460 (4.2.3.5.3-1) |

Footnotes at end of table.

表 2.6.6-1. ウパダシチニブの毒性試験の一覧（続き）

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg [a,b]) | GLP Compliant | Test Facility | Report Number (Module) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Studies in Juvenile Animals** | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | PND 15 through PND 29 | 0, 50, 100, 150 | No | [redacted] | R&D/17/0266 (4.2.3.5.4-1) |
| | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | PND 15 through PND 63 | 0, 5, 20, 50 | Yes | [redacted] | R&D/17/0588 (4.2.3.5.4-2) |
| **Local Tolerance** | - | - | - | - | - | - | - |
| **Other Toxicity Studies** | | | | | | | |
| T-cell Dependent Antibody Response Assay | Rat Sprague-Dawley | Oral (gavage) | 4 or 8 weeks | 0, 5, 30, 60 | Yes | AbbVie | R&D/15/0592 (4.2.3.7.2-1) |
| Phototoxicity Assay | Mouse fibroblasts | *In vitro* | - | Concentration range 1.78–100 µg/mL | Yes | [redacted] | R&D/13/991 (4.2.3.7.7-1) |

GD = Gestation Day; LD = Lactation Day; PND = Postnatal Day; NA = Not Applicable

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

b. Unless otherwise specified.

### 2.6.6.2 単回投与毒性試験

ウパダシチニブの単回投与毒性試験は実施しなかった。最大耐量を決定するデータが反復投与毒性試験で得られている。ラット 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）において，ウパダシチニブの 100 mg/kg（雄 1 例）及び 200 mg/kg の用量での単回投与後に死亡が発現した。

### 2.6.6.3 反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.1 ウパダシチニブの CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウスを用いた 7 日間経口投与用量設定毒性試験

（R&D/15/0789［4.2.3.2-1 項］，参考資料，非 GLP 試験）

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウス（1 群雌雄各 5 例）を用いて，ウパダシチニブを 0，30，50，70 又は 100 mg/kg/日（[redacted] 中）の用量で最長 7 日間連日強制経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.6 項）。用量は，先に実施した薬物動態（以下「PK」）試験の曝露量結果に基づいて設定した。すなわち，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウスに 60 mg/kg/日までの用量で 5 日間投与したところ，忍容性が認められた。その際の曝露量は，過去の PK 試験に基づいて予想された値よりはるかに高かった。本試験における毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

ウパダシチニブを 50，70 及び 100 mg/kg/日の用量でマウスに投与したところ，忍容性が認められなかった。70 及び 100 mg/kg/日の動物については，病理組織学的検査を実施しなかった。50 mg/kg/日の生存例及び 30 mg/kg/日の雌 1 例で，肝臓の毒性所見（変性，壊死又は単細胞壊死）がみられた。50 mg/kg/日の雄で，軽度のアルカリホスファターゼ増加及び軽微な総ビリルビン増加がみられ胆汁うっ滞が示唆され，それに関連する組織学的所見が，主として肝臓の門脈周囲領域で観察された。50 mg/kg/日の雄で，腎臓に軽微から軽度の尿細管変性 / 再生が認められた。

以上，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウスにウパダシチニブを 50，70 及び 100 mg/kg/日の用量で経口投与したところ，忍容性が認められなかった。30 及び 50 mg/kg/日の用量で雌雄に肝臓の毒性所見がみられ，一方，50 mg/kg/日では雄において腎臓の毒性所見も観察された。30 及び 50 mg/kg/日の用量における投与 7 日目の $C_{max}$ の平均値はそれぞれ 0.553 及び 1.68 µg/mL，$AUC_{0\text{-}12hr}$ の平均値はそれぞれ 0.735 及び 1.65 µg•h/mL であった。

#### 2.6.6.3.2 ウパダシチニブの CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/15/1235［4.2.3.2-2 項］，評価資料，GLP 試験）

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型（非トランスジェニック同腹児）マウス（1 群雌雄各 10 例）を用いて，ウパダシチニブを 0，10，20，30 又は 40 mg/kg/日（[redacted] 中）の用量で 28－29 日間連日強制経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.7.1 項）。高用量（40 mg/kg/日）は毒性がみられると予想し設定した（2.6.6.3.1 項）。この GLP 適用試験の目的は，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた 26 週間がん原性試験をサポートするため，4 週間投与時の最大耐量（以下「MTD」）を特定することであった。毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

全例とも計画剖検時まで生存した。ウパダシチニブを CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウスに投与したところ，いかなる毒性所見も認められなかった。ウパダシチニブに関連した変化は，対照群と比較した 30 mg/kg/日以上の群の雄における軽微な循環血中リンパ球減少及び 10 mg/kg/日以上の群の雌における軽度のリンパ球減少のみであった。これらの循環血中リンパ球減少は予想される薬理作用に一致するものであり，重症度が低いため毒性変化ではないと考えられた。

一般状態観察，体重，摂餌量，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査では，ウパダシチニブ投与関連と考えられる変化は認められなかった。

以上，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウスにウパダシチニブを 40 mg/kg/日までの用量で経口投与したところ，いかなる毒性変化もみられなかった。したがって，NOAEL は 40 mg/kg/日と判断され，この用量での投与 28 日目における平均 $C_{max}$ は 1.58 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 2.02 µg•h/mL であった。

### 2.6.6.3.3 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

（R&D/11/1044［4.2.3.2-3 項］，評価資料，GLP 試験）

Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 10 又は 15 例）に，PEG-400：Tween 20（重量比で 70：30，1 mol/L 当量の p-トルエンスルホン酸により酸性化）中のウパダシチニブを 0，10，50 又は 100 mg/kg/日の用量で 29－30 日間連日強制経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.7.2 項）。別の群のラットにウパダシチニブを 200 mg/kg/日の用量で投与したところ，投与 1 日目に死亡するか又は一般状態悪化により投与 2 又は 3 日目に安楽殺に至った。200 mg/kg/日群についての病理組織学的検査は実施しなかった。この 200 mg/kg/日の高用量は，毒性がみられると予想されたため設定した。0，50 及び 100 mg/kg/日については別途に回復性試験例（1 群雌雄各 5 例）をおき，投与終了後更に 29 日間，無投与で飼育した。この GLP 適用試験の毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，末梢血リンパ球免疫表現型検査，凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

200 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 6 例で，投与 1 日目に死亡が発見されるか又は瀕死状態により安楽殺に至った。この投与群の残りの動物は，投与 2 及び 3 日目に安楽殺した。100 mg/kg/日の雄 15 例中 5 例は，投与 1－26 日目に死亡が発見されるか又は安楽殺に至った。これらの死亡は

いずれもウパダシチニブ投与に関連すると考えられた。50 mg/kg/日の雄 1 例で皮膚病変（脱毛 / 痂皮）がみられたため安楽殺したが，これはウパダシチニブ投与との関連はなかった。

100 mg/kg/日の一部の動物では，一般状態の変化として，活動性低下，雑音への反応性低下，暗色又は赤色の尿，斜視，粗毛，肛門生殖部位被毛汚れ，流涎増加，耳，口吻又は前足の赤色汚れ及び緩やかな皮膚緊張が観察され，200 mg/kg/日の動物では衰弱も認められた。100 mg/kg/日の瀕死状態の動物のみにおいて，その状態に一致した更なる一般状態の変化として，眼陥没，横臥，中等度の努力性呼吸及び正向反射消失が認められた。

ウパダシチニブ投与に関連する主要な変化及び用量制限毒性が腎臓系及び肝臓系にみられ，更に毒性でない変化がリンパ系及び血液学的パラメータに認められた。肝臓の毒性所見は 100 mg/kg/日の途中死亡例のみにみられ，所見としては中等度から顕著な多巣性，小葉中間帯又はびまん性の肝壊死が観察された。腎臓の毒性所見として，軽微から顕著な腎尿細管上皮の変性 / 再生が認められた。血液学的変化及びリンパ系の変化はウパダシチニブの予想される薬理作用に関連するものであり，所見としてはリンパ系組織内のリンパ球数減少，骨髄細胞充実性低下並びに総白血球数及びリンパ球数の減少がみられた。ウパダシチニブの影響は，途中死亡例のみで観察された肝臓の毒性所見を除いて，投与中止後に部分的又は完全に回復した。腎尿細管上皮の変性 / 再生は，投与期間終了時まで生存した 100 mg/kg/日の雄 7 例中 5 例及び雌 10 例中 5 例にみられ，回復性試験例では認められなかったことから，回復が示された。

血液学的検査における毒性でない変化として，100 mg/kg/日の雌で，対照群と比較した軽度の RBC パラメータの減少が，RBC 数（–13%まで），ヘモグロビン濃度（–12%まで）及びヘマトクリット（–14%まで）にみられ，これらのパラメータには回復が認められた。10，50 及び 100 mg/kg/日では，用量依存的な白血球数減少（雄で–65%まで，雌で–61%まで）及びリンパ球数減少（雌雄で–71%まで）もみられ，4 週間後に部分的な回復が認められた。リンパ球数減少は，ウパダシチニブの予想される薬理作用を示すものである。50 及び 100 mg/kg/日の雌雄で，成熟 T 細胞，ヘルパーT 細胞，細胞傷害性 T 細胞，成熟 B 細胞及びナチュラルキラー（以下「NK」）細胞の数に用量依存的な減少が認められた。また，10 mg/kg/日の雄では成熟 T 細胞，細胞傷害性 T 細胞及び NK 細胞が減少したのに対し，この群の雌では NK 細胞の減少が認められた。リンパ球サブセットの変化は休薬期間終了時にはもはやみられなかったが，例外として 100 mg/kg/日の雌では，対照群と比較して細胞傷害性 T 細胞及び B 細胞の数に引き続き減少が認められた。リンパ球サブセットの変化はウパダシチニブの予想される薬理作用に一致しており，毒性変化ではないと考えられた。用量依存的な胸腺及び脾臓の重量（絶対及び相対）減少が，すべての用量において，計画剖検時まで生存した雌雄に認められた。100 mg/kg/日で，リンパ球数減少が胸腺（雌雄）及び脾臓（雄）にみられ，骨髄細胞充実性低下（雌雄）が認められた。50 mg/kg/日の雌雄で胸腺のリンパ球数減少がみられたが，いずれの投与群の回復性試験例においても，これらの組織には同様の病理組織学的変化は認められなかった。

以上，ウパダシチニブを 200 mg/kg/日の用量で経口投与したところ，死亡が発現した。100 mg/kg/日の用量での投与による毒性所見として，死亡，途中死亡例における中等度から顕著な肝壊死及び腎尿細管上皮の軽微から顕著な変性 / 再生（途中死亡例及び試験終了時までの生

存例の両方）が認められた。したがって，この試験の NOAEL は 50 mg/kg/日であり，この用量における投与 29 日目の $C_{max}$ の平均値は，雄で 2.32 µg/mL，雌で 8.85 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は雄で 16.8 µg•h/mL，雌で 33.2 µg•h/mL であった。低用量の 10 mg/kg/日では，ウパダシチニブの薬理作用に一致する所見が認められた。

### 2.6.6.3.4 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/12/544［4.2.3.2-4 項］，評価資料，GLP 試験）

Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 20 例）に，[redacted] 水溶液中のウパダシチニブを，0，5，20 又は 50 mg/kg/日の用量で，最長 183 日間連日強制経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.7.3 項）。この GLP 適用試験の用量は，100 mg/kg/日のラットで死亡及び標的器官毒性がみられた先の GLP 適用 4 週間反復投与毒性試験における所見に基づいて設定した（2.6.6.3.3 項）。毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

20 mg/kg/日の雌 1 例が投与 80 日目に死亡したが原因は不明であった。しかし，この死亡は中用量での単発的な死亡であったことから，ウパダシチニブ投与との関連はないと考えられた。これ以外のすべてのラットは計画剖検時まで生存した。

試験中に全例で体重増加がみられたが，用量に関連した体重増加量の減少及びこれに対応する摂餌量減少が 20 及び 50 mg/kg/日の雄で認められた。これらの群における試験終了時の体重には，対照群と比較してそれぞれ 10%及び 15%の減少がみられた。これらの変化は，ウパダシチニブ関連ではあるが毒性変化ではないと考えられた。試験中，一般状態の毒性変化は認められなかった。眼科学的検査，凝固検査，血液生化学的検査及び尿検査のパラメータには，ウパダシチニブ関連と考えられる変化はみられなかった。

ウパダシチニブ投与に関連する主要な変化及び用量制毒性が腎臓系にみられ，更に毒性ではないリンパ系及び血液学的パラメータの変化並びに舌及び胃の病理組織学的所見が観察された。50 mg/kg/日群の雌雄でみられた腎臓の毒性所見は，腎尿細管上皮の軽微から中等度の変性 / 再生であった。血液学的変化及びリンパ系の変化はウパダシチニブの予想される薬理作用に関連したものであり，所見として中等度の用量に関連した総白血球数（主としてリンパ球）の減少が，5 mg/kg/日以上の雌雄で 13 及び 26 週目に認められた。50 mg/kg/日では，雌雄における中等度のリンパ球数減少が 13 週目（最大で–70%）及び投与終了時（最大で–58%）にみられた。これらの所見に対応するリンパ系器官重量減少及び全般的リンパ系細胞枯渇（リンパ球数減少を特徴とする）が，胸腺，脾臓及びリンパ節で観察された。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/日の雄及び 50 mg/kg/日の雌雄で認められた。対照群と比較した軽微な血小板増加が，50 mg/kg/日の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌で認められた。血液学的変化及びリンパ系の変化は，ウパダシチニブ関連ではあるが毒性変化ではないと考えられた。

肉眼的所見は 50 mg/kg/日の雄でみられた前胃の色調の変化のみであり，これに対応する病理組織学的所見として，前胃粘膜の軽微から軽度のびらん及び潰瘍形成（主として境界縁に存在）

が，50 mg/kg/日の雌雄及び 20 mg/kg/日の雄 1 例で観察された。また，軽微から軽度の舌粘膜びらんが 50 mg/kg/日の雌雄でみられ，一方，軽微から中等度の舌の炎症が，20 及び 50 mg/kg/日の雌雄並びに 0 及び 5 mg/kg/日の一部の動物で認められた。前胃及び舌の所見は，重症度が低かったことから毒性変化ではないと考えられた。また，げっ歯類における境界縁を含めた前胃の所見は，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。

以上，ウパダシチニブを 50 mg/kg/日の用量で経口投与したところ，腎臓の病理組織学的検査で毒性変化が観察された。すべてのウパダシチニブ投与群でみられたリンパ系の変化並びにその他の血液学的所見や胃及び舌でみられたウパダシチニブに関連した変化は，毒性変化ではないと考えられた。したがって，腎臓における毒性所見に基づくと，この試験の雌雄における NOAEL は 20 mg/kg/日であり，この用量における投与 178 日目の $C_{max}$ の平均値は雄で 1.11 µg/mL，雌で 2.24 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は雄で 3.83 µg•h/mL，雌で 6.84 µg•h/mL であった。

### 2.6.6.3.5 ウパダシチニブのビーグル犬を用いた 4 週間反復カプセル経口投与毒性試験

（R&D/11/517［4.2.3.2-5 項］，参考資料，非 GLP 試験）

ビーグル犬（1 群雌雄各 2 例）に，PEG-400：Tween 20（重量比で 70：30，1 M 当量の p-トルエンスルホン酸により酸性化）中のウパダシチニブを，5 mg/kg/日の用量で，カプセルを用いて 28 日間連日経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.6 項）。この GLP 非適用試験のために設定した用量は，予測臨床有効曝露量を上回る曝露量が得られると予想され，先に実施した薬物動態試験で得られた曝露量の結果に基づくものであった。毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，末梢血リンパ球表現型検査，剖検及び病理組織学的検査とした。

全例とも計画剖検時まで生存し，ウパダシチニブ関連の一般状態の変化はみられず，体重，摂餌量，血液学的検査，末梢血リンパ球表現型検査，血液生化学的検査，尿検査及び剖検において変化は認められなかった。

ウパダシチニブを 5 mg/kg/日の用量で 28 日間投与したところ，膝窩リンパ節被膜における軽微から中等度の混合細胞浸潤がウパダシチニブ投与動物の全例でみられ，この用量での投与 28 日目における雌雄の $C_{max}$ の平均値は 1.39 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 4.90 µg•h/mL であった。

### 2.6.6.3.6 ウパダシチニブのビーグル犬を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

（R&D/11/1001［4.2.3.2-6 項］，評価資料，GLP 試験）

ビーグル犬（1 群雌雄各 4 例）に，PEG-400：Tween 20（重量比で 70：30，1 M 当量の p-トルエンスルホン酸水和物により酸性化）中のウパダシチニブを，0，0.5，1.5，3 又は 5 mg/kg/日の用量で，カプセルを用いて 28－31 日間経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.7.4 項）。この GLP 適用試験の高用量である 5 mg/kg/日は，先に実施した GLP 非適用

試験（2.6.6.3.5 項）の結果に基づいて設定した。対照群並びに 1.5 及び 5 mg/kg/日については，別途に回復性試験例（1 群雌雄各 2 例）をおき，投与終了後更に 29 日間，無投与で飼育した。毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，末梢血リンパ球表現型検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

全例とも計画剖検時まで生存した。体重，摂餌量，一般状態観察，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，凝固検査，血液生化学的検査，ヘルパーT 細胞及び B 細胞の数及び剖検において，ウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。個々の RBC パラメータにおける可逆的かつ用量依存的なベースラインからの減少（最大で–32%）及びそれに伴う網状赤血球の減少（最大で–68%）が 1.5 mg/kg/日以上でみられ，3 及び 5 mg/kg/日では変化の程度により毒性変化と判断された。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，投与期間終了時に全投与群の雄並びに 3 及び 5 mg/kg/日の雌にみられ，4 週間の休薬期間終了時には 5 mg/kg/日で認められた。3 及び 5 mg/kg/日でみられたこれらの膝窩リンパ節の炎症性病変は毒性変化と判断され，ウパダシチニブ投与に起因すると考えられた。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/日の 1 例及び 1.5 mg/kg/日群の 1 例で観察された。

更なるウパダシチニブに関連した所見として，循環血中リンパ球減少（5 mg/kg/日），胸腺（0.5 mg/kg/日以上），脾臓（3 及び 5 mg/kg/日の雄）並びに下顎，腸間膜及び / 又は気管気管支リンパ節（0.5 mg/kg/日以上）のリンパ球数減少がみられ，骨髄細胞充実性低下（3 mg/kg/日以上）も観察された。絶対成熟 T 細胞減少が 0.5 mg/kg/日以上の雄でみられ，細胞傷害性 T 細胞の数及び比率の減少（ベースラインとの比較）が 1.5 mg/kg/日以上の雄及び 5 mg/kg/日の雌で認められた。0.5 mg/kg/日の雄では，細胞傷害性 T 細胞絶対数の減少もみられた。これらの所見は変化の程度により毒性変化と考えられ，1.5 及び 5 mg/kg/日の雄でみられた胸腺重量の変化を除いて，4 週間の休薬期間内に回復した。

以上，ウパダシチニブを 3 及び 5 mg/kg/日の用量で経口投与したところ，毒性変化ではあるが可逆的な個々の RBC パラメータ（RBC 数，ヘモグロビン及び / 又はヘマトクリット）の減少及びそれに伴う網状赤血球減少が認められた。膝窩リンパ節の被膜下洞及び被膜における混合細胞浸潤が，全投与群の雄並びに 3 及び 5 mg/kg/日の雌にみられ，4 週間の休薬期間終了時においても，5 mg/kg/日で認められた。0.5 及び 1.5 mg/kg/日でみられた他のすべてのウパダシチニブ関連の所見は，変化の程度により毒性変化ではないと判断された。したがって，この試験の NOAEL は 1.5 mg/kg/日であり，この用量における投与 28 日目の定常状態における雌雄の平均 $C_{max}$ は 0.297 µg/mL，定常状態の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1.20 µg•h/mL であった。

### 2.6.6.3.7　ウパダシチニブのビーグル犬を用いた 39 週間反復経口投与毒性試験

（R&D/12/324［4.2.3.2-7 項］，評価資料，GLP 試験）

ビーグル犬（1 群雌雄各 4 例）に，ウパダシチニブ投与液を，カプセルに入れて 0，0.1，0.5 又は 1.5 mg/kg/日の用量で，273－275 日間連日経口投与したときの毒性変化及び病理学的変化を検討した（2.6.7.7.5 項）。対照群の動物には，媒体（[redacted]）のみを同じ期間経口投与した。

このイヌを用いたGLP適用の長期反復投与毒性試験の高用量として1.5 mg/kg/日を設定した理由は，GLP適用のイヌ4週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.6項）で得られた結果に基づき，RBC量の減少及びリンパ節の病理組織学的所見が得られると予想されたためである。毒性評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，摂餌量，眼科学的検査，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

全例とも計画剖検時まで生存した。体重及び摂餌量にはウパダシチニブに関連した変化はみられず，投与期間終了時にウパダシチニブに関連した眼科学的所見及び心電図所見は認められなかった。

1.5 mg/kg/日の雄1例では，ウパダシチニブ投与による二次的変化と考えられる足の指間皮膚の臨床所見（足腫脹及びダニ［毛包虫症］，好中球数増加）がみられたため，投与219日目にウパダシチニブ投与を中断した（下記参照）。このイヌについては試験中無投与で飼育し，投与275日目の計画剖検時まで必要な獣医学的処置を施した。

ウパダシチニブに直接関連する変化は，軽微から軽度の概ね用量依存的なRBC量減少（平均ヘモグロビンを指標とする）が0.5又は1.5 mg/kg/日の雄（最大で–18%）及び雌（最大で–7%）にみられたのみであった。。投与終了時近く（投与265日目）の0.5及び1.5 mg/kg/日の雌雄におけるヘモグロビン個別値減少は，投与91日目と比較して改善がみられるか又は同程度であった。変化の程度及び / 又は継続投与しても改善がみられたことに基づくと，RBC量の減少は毒性変化ではないと考えられた。

ウパダシチニブに関連した二次的変化について，以下の段に詳述する。

0.5 mg/kg/日以上の雄及び0.5 mg/kg/日の雌では，対照群と比較して，足の指間嚢胞（肉眼所見）の発現頻度増加 がみられた。全投与群の雄及び 0.5 mg/kg/日の雌では，指間皮膚の混合細胞炎症の重症度（軽微から顕著）も増加した。一部の動物では，剖検時に指間嚢胞に伴って混合細胞炎症が観察された。1.5 mg/kg/日の全例において，病理組織学的検査で，足の指間皮膚にニキビダニが観察された。足における混合細胞炎症の重症度増加及びダニ感染は，ウパダシチニブの予想される薬理作用に関連した免疫機能の変化による二次的変化と考えられた。

0.5及び1.5 mg/kg/日の雄及び / 又は雌では，前肩甲リンパ節及び膝窩リンパ節における混合細胞炎症の発現頻度及び重症度の増加が認められた。この所見の発現頻度及び重症度は膝窩リンパ節の方が高かった。前肢及び後肢におけるこれらの排出リンパ節の炎症は足の指間炎症に関連するものと考えられ，ウパダシチニブの直接作用ではないことから，毒性変化ではないと考えられた。検査した他のリンパ節（下顎，気管気管支又は腸間膜）では，混合細胞炎症は認められなかった。

1.5 mg/kg/日の雌雄で，投与終了時に，軽微から軽度の白血球数及び好中球数増加（平均個別ベースラインとの比較）がみられた。白血球数増加の範囲は，雄で37%－83%，雌で21%－84%であった。好中球数増加の範囲は，雄で53%－143%，雌で25%－113%であった。これらの白血球 / 好中球増加は足の慢性腫脹及び炎症に関連するものであり，ウパダシチニブ投与による直接的な影響ではないと考えられた。

以上，ウパダシチニブを雌雄のビーグル犬に 1.5 mg/kg/日までの用量で 39 週間連日カプセル経口投与したところ，ウパダシチニブ関連の毒性変化は認められなかった。ウパダシチニブに直接関連する変化は，0.5 mg/kg/日以上の雌雄で投与 28－182 日目以降にみられた軽微から軽度の RBC 量減少（平均ヘモグロビンを指標とする）のみであった。変化の程度及び / 又は継続投与下での改善に基づくと，RBC 量の変化は毒性変化ではないと考えられた。その他のウパダシチニブに関連した変化は免疫抑制に関連する二次的変化と考えられ，変化がみられた動物の全般的な健康への影響がみられなかったことから，毒性変化ではないと考えられた。これらの所見には，混合細胞炎症を伴った指間嚢胞，足の指間皮膚におけるダニ（ニキビダニ），前肩甲リンパ節及び膝窩リンパ節の混合細胞炎症並びに循環血中白血球数及び好中球数増加が含まれていた。1.5 mg/kg/日までの用量で動物にみられたすべての変化は毒性変化ではなかったことから，この試験の NOAEL は 1.5 mg/kg/日であり，この用量における投与 272 日目の雌雄の $C_{max}$ の平均値は 0.212 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 0.888 µg•h/mL であった。

### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

#### 2.6.6.4.1 ウパダシチニブの細菌を用いる復帰突然変異試験

（R&D/11/1293［4.2.3.3.1-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ウパダシチニブについて，GLP 適用の細菌を用いる復帰突然変異（Ames）試験を，ネズミチフス菌試験菌株 TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌試験菌株 WP2 uvrA を用いて，Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9 の存在下及び非存在下で実施した（2.6.7.8.1 項）。試験はプレート法及びプレインキュベーション法を用いて実施した。プレート法による初期毒性突然変異試験により確認変異原性試験で使用する濃度範囲を設定するとともに，予備的な変異原性評価を行った。プレインキュベーション法では，プレインキュベーションを介した確認変異原性試験を用いて，ウパダシチニブの変異原性を評価及び確認した。溶解度及び標的細胞への適合性に基づき，ジメチルスルホキシド（以下「DMSO」）を溶媒として選択した。

プレート法による初期毒性突然変異試験で検討した濃度レベルは，1.5，5.0，15，50，150，500，1500 及び 5000 µg/プレートであった。S9 活性化の存在下及び非存在下で検討したいずれの試験菌株においても，陽性の変異原性反応は認められなかった。沈殿及び毒性はみられなかった。毒性変異原性試験の所見に基づき，確認変異原性試験で検討した最高濃度は 5000 µg/プレートとした。

プレインキュベーション法による確認変異原性試験では，S9 活性化の存在下及び非存在下で，いずれの試験菌株においても陽性の変異原性反応は認められなかった。検討した濃度レベルは 50，150，500，1500 及び 5000 µg/プレートであった。S9 活性化の非存在下では 5000 µg/プレートにおいて沈殿がみられた。S9 活性化非存在下の試験菌株 TA100 及び TA1537 では，1500 µg/プレート以上で毒性が認められた。

各試験の陰性対照及び陽性対照は予想範囲内であった。試験の信頼性に関するすべての基準が満たされた。この試験の条件下で，ウパダシチニブは細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性が陰性であった。

### 2.6.6.4.2 ウパダシチニブの *in vitro* 哺乳類染色体異常試験

（R&D/11/1294［4.2.3.3.1-2 項］，評価資料，GLP 試験）

ウパダシチニブの *in vitro* 染色体異常誘発能の有無を，ヒト末梢血リンパ球（以下「HPBL」）を用いて，外因性ラット代謝活性化系（以下「S9」）の存在下及び非存在下で検討した（2.6.7.8.2 項）。予備的毒性試験を実施し，濃度範囲を設定した。染色体異常試験を用いてウパダシチニブの染色体異常誘発能を評価した。

溶解度及び標的細胞への適合性に基づき，ジメチルスルホキシド（以下「DMSO」）を溶媒として使用した。予備的毒性試験で検討した濃度範囲は 0.38－3800 µg/mL（10 mM）であった。ヒト末梢血リンパ球を，Aroclor 誘導 S9 活性化系の非存在下及び存在下で 4 時間処理するとともに，S9 活性化系の非存在下で 20 時間連続処理した。高度の毒性（分裂指数が溶媒対照と比較して 50%以上減少）が，非活性化及び S9 活性化での 4 時間曝露群では 1140 µg/mL 以上の濃度で，非活性化での 20 時間曝露群では 380 µg/mL 以上の濃度で認められた。これらの所見に基づき，染色体異常試験のために選択した濃度範囲は，非活性化及び S9 活性化での 4 時間曝露群では 125－1000 µg/mL，非活性化での 20 時間曝露群では 25－327 µg/mL であった。

染色体異常試験において，非活性化試験系では細胞を 4 及び 20 時間処理し，S9 活性化系では 4 時間処理した。処理開始 20 時間後にすべての細胞を回収した。染色体異常解析用に選択した濃度は，非活性化 4 時間処理条件では 400，512 及び 640 µg/mL，S9 活性化 4 時間処理条件では 327，400 及び 512 µg/mL，非活性化 20 時間処理条件では 25，50 及び 100 µg/mL であった。

ウパダシチニブ処理群で構造異常がみられた細胞の比率には，いずれの濃度においても溶媒対照と比較して有意な増加がみられなかった（$P > 0.05$，Fisher の正確検定）。数的異常がみられた細胞の比率には，溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加（$P \leq 0.05$，Fisher の正確検定）が，非活性化 4 時間処理群の 400 及び 512 µg/mL の濃度（3.5%）並びに非活性化 20 時間処理群の 50 µg/mL の濃度（7.0%）で，それぞれ認められた。しかし，いずれの処理条件下においても，濃度反応に関する Cochran-Armitage 検定は陰性（$P > 0.05$）であった。

溶媒対照培養は，染色体異常がみられた細胞に関する背景対照範囲内であった。陽性対照培養では，溶媒対照と比較して，染色体異常を有する細胞の有意な増加がみられた。試験の信頼性に関するすべての基準が満たされた。

この試験の所見に基づくと，ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 哺乳類染色体異常試験において，ウパダシチニブは染色体構造異常の誘発に関しては陰性，染色体数的異常の誘発に関しては陽性であった。

### 2.6.6.4.3 ウパダシチニブのラット骨髄小核試験

（R&D/12/350［4.2.3.3.2-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ウパダシチニブについて，Hsd:SD ラット骨髄中の小核を有する多染性赤血球（以下「mnPCE」）の発現頻度増加作用を指標として in vivo 小核試験を実施した（2.6.7.9.1 項）。

予備的用量設定試験でみられた死亡及び一般状態の変化に基づき，雄のみを用いた最終的な小核試験におけるウパダシチニブの用量は，37.5，75 及び 150 mg/kg とした。シクロホスファミド（以下「CP」）及び PEG-400：Tween 20（70：30 w/w 及び 1 M 当量の p-トルエンスルホン酸）を，それぞれ陽性対照及び媒体対照として評価した。すべての動物について強制経口投与を 1 回実施し，投与容量は，用量設定試験では 20 mL/kg，最終的な試験では 10 mL/kg とした。試験期間を通して，動物における一般状態の毒性変化の観察を，投与後に 1 日 1 回以上実施した。最終的な試験の投与 24 及び 48 時間後に骨髄を採取し，顕微鏡検査により，mnPCE の有無及び骨髄細胞毒性の指標としての PCE 比率（総赤血球との比較）を評価した。

最終的な小核試験では，いずれの投与群においても死亡は認められなかった。ウパダシチニブのすべての用量で下痢が一過性にみられ，立毛が 150 mg/kg 群で試験期間を通して観察された。陽性対照物質群及び媒体対照物質群の動物は，全例とも試験期間を通して正常であった。群平均体重には明らかな変化は認められなかった。

いずれの用量及び採取時間においても，総赤血球に対する PCE の比率には明らかな減少はみられなかったことから，ウパダシチニブは赤血球造血を抑制しないことが示された。

いずれのウパダシチニブ用量のいずれの採取時間においても，媒体対照群と比較して統計学的に有意な mnPCE の増加は認められなかった（$P > 0.05$）。対照的に，CP 陽性対照は統計学的に有意な mnPCE の増加を誘発した（$P \leq 0.05$）。

投与液の分析により投与液は適正に調製されたことが示され，血漿分析の結果により，標的細胞は被験物質に曝露されたことが示された。すべての陽性対照値及び媒体対照値は許容範囲内であり，試験の信頼性に関するすべての基準が満たされた。

これらの結果により，ウパダシチニブは，ラット骨髄小核試験において，試験計画書の基準に従った条件下で陰性であることが示された。

## 2.6.6.5 がん原性試験

### 2.6.6.5.1 ウパダシチニブの CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 26 週間強制経口投与がん原性試験

（R&D/16/0988［4.2.3.4.2-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ウパダシチニブのがん原性を，モデル 001178-T（ヘミ接合）CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスを用いて，1 日 1 回，26 週間強制経口投与により検討した。1 群雌雄各 25 例からなる 3 投与群に，ウパダシチニブを 5，10 又は 20 mg/kg/日の用量で投与した（2.6.7.10.1 項）。雌雄各 25 例からなる別の対照群には，媒体である脱イオン水中 [redacted] を投与した。がん原性検出に関する試験系の感受性を検証するため，雌雄各 15 例からなる別の陽性対照群に，陽性対照物質である

N-ニトロソ-N-メチルウレア（以下「MNU」）を，75 mg/kg の用量で投与 1 日目に 1 回腹腔内投与した。この試験の用量は，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウスを用いた 4 週間試験の所見に基づいて設定した（2.6.6.3.2 項）。

10 及び 20 mg/kg/日の雌で，軽度の体重増加量減少（–4%－–5%）がみられた。いずれの用量においても，一般状態観察及び摂餌量には，ウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。ウパダシチニブ投与に起因すると考えられる腫瘤はみられなかった。

死亡の発現頻度は群間で同程度であり，すべての途中死亡は偶発的又は事故によるものと考えられた。陽性対照群では，雄 15 例中 4 例及び雌 15 例中 6 例が計画剖検より前に死亡した。陽性対照群（75 mg/kg MNU）における途中死亡の多くは，リンパ系腫瘍（多中心性リンパ腫）又は消化管腫瘍（前胃の扁平上皮癌）によるものであった。陽性対照群における腫瘍の発現頻度は，このマウスモデルにおいて典型的な値であった。

病理組織学的検査でウパダシチニブ関連の腫瘍性変化は認められなかった。すべての腫瘍性所見は，対照群で類似した所見がみられたこと，単発的若しくは低頻度であったこと及び / 又は統計学的有意差がみられなかったことから，偶発的と考えられた。

軽度の門脈周囲肝細胞単細胞壊死が 20 mg/kg/日の雌 25 例中 2 例にみられたが，ウパダシチニブの投与に関連した非腫瘍性所見と考えられた。

以上，ウパダシチニブをモデル 001178-T（ヘミ接合）CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスに 20 mg/kg/日以下の用量で連日 6 ヵ月間投与したところ，がん原性のエビデンスは認められなかった（20 mg/kg/日における投与 91 日目の雌雄の平均 $C_{max}$ は 1.88 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}6hr}$ は 1.14 µg•h/mL）。

### 2.6.6.5.2 ウパダシチニブの Sprague-Dawley ラットを用いた 104 週間強制経口投与がん原性試験

（R&D/15/0464［4.2.3.4.1-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ウパダシチニブのがん原性を，雌雄の CD® [Crl:CD®(SD)]ラットを用いて，1 日 1 回，最長 101 週間の強制経口投与により評価した（2.6.7.10.2 項）。この GLP 適用試験の用量は，ラットを用いたウパダシチニブの 26 週間試験の結果に基づいて設定した。20 及び 50 mg/kg/日の雄における体重増加量減少並びに 50 mg/kg/日の雌雄における腎臓及び前胃の所見に基づき，雄では 0，4，7.5 及び 15 mg/kg/日，雌では 0，3，7.5 及び 20 mg/kg/日の用量を設定した。1 群雄 70 例からなる主試験の 3 投与群及び 1 群雌 70 例からなる主試験の 3 投与群の CD® [Crl:CD®(SD)]ラットにウパダシチニブを投与した。雌雄各 70 例からなる主試験の別の 2 群を対照群とし，媒体の脱イオン水中 [redacted] を投与した。すべての群に，媒体又はウパダシチニブを 1 日 1 回，最長 101 週間強制経口投与した。

用量依存的なウパダシチニブ関連の平均体重及び摂餌量の減少が雄で認められた。5，9 及び 22 週目以降，対照群と比較して雄の平均体重の差が統計学的有意差に達し，15，7.5 及び 4 mg/kg/日の用量で，それぞれ 6%，6%及び 4%の減少が認められた。98 週目における 4，7.5 及び 15 mg//kg/日の雄の平均体重は，対照群と比較して，それぞれ 8%，12%及び 16%減少した

（P＜0.01，最小二乗平均）。雌ではウパダシチニブに関連した平均体重及び摂餌量の減少がみられたものの，明らかな用量との関連は認められなかった。体重及び摂餌量におけるこれらの減少は，雌雄のいずれにおいても毒性変化ではないと考えられた。

生存率にはウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。低用量群の雄の投与は，生存例数が 15 例になった 99 週目に終了し，残りの群の残りの雄については 101 週目に終了した。すべての群の雌については，低用量群の生存雌数が 15 例になった後，100 週目に終了した。

雌雄のいずれにおいても，腫瘤を含むウパダシチニブ関連の一般状態の変化はみられず，ウパダシチニブ関連の肉眼所見も認められなかった。雌雄のいずれにおいても，ウパダシチニブ関連の腫瘍発現頻度増加はみられず，ウパダシチニブ関連の非腫瘍性所見も認められなかった。

高用量 15 mg/kg/日群の雄における投与 92 日目の平均 $C_{max}$ 値は 0.483 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は 1.67 µg•h/mL であった。高用量 20 mg/kg/日群の雌における平均 $C_{max}$ 値は 1.24 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は 4.17 µg•h/mL であった。

以上，ウパダシチニブを雄ラットには 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 1 日 1 回，最長 101 週間経口投与したところ，ウパダシチニブ関連のがん原性変化及び非腫瘍性所見は認められなかった。

### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ウパダシチニブの CD® [Crl:CD®(SD)]ラット及びニュージーランドホワイトウサギを用いた重要な試験以外の生殖発生毒性試験及び重要な生殖発生毒性試験で使用した媒体は，[redacted]（高粘度）であった。媒体及びウパダシチニブ投与液を，ラット及びウサギに強制経口投与した。

#### 2.6.6.6.1 ウパダシチニブのラットを用いた経口投与による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［4.2.3.5.1-1 項］，評価資料，GLP 試験）

本 GLP 適用試験は，雌の性周期，卵管輸送，着床並びに着床前及び着床後の胚発生段階に対するウパダシチニブの影響を検討するとともに，交尾率，受胎率及び繁殖率を指標とする雄の受胎能への機能的影響を検出するために実施した（2.6.7.12 項）。雌雄（1 群雌雄各 25 例）共に，交配の 14 日前に投与を開始した。雄への投与は交配期間及び交配後期間を通して継続したが，雌への投与は妊娠 7 日目までとした。ウパダシチニブの用量は，雄では 0，5，25 又は 50 mg/kg/日，雌では 0，5，25 又は 75 mg/kg/日であった。用量は，非妊娠ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）及び妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.1 項及び 2.6.6.6.2.2 項）の結果に基づいて設定した。

評価項目は，一般状態観察，体重，摂餌量，器官重量及び子宮検査とした。生殖パラメータ（交尾率，受胎率及び繁殖率）及び性周期も評価した。

全例とも計画安楽殺時まで生存した。雌雄においてウパダシチニブに関連した一般状態の変化，剖検所見及び器官重量の変化は認められなかった。50 mg/kg/日群の雌雄における曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は，GLP 適用のラット 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）における曝露量に基づいて推定した。

投与群の雄における平均体重は，対照群と比較して–4%－–9%減少した。同様に，すべての投与群で体重増加量減少（対照群と比較して–16%－–56%）がみられた。これらの差はウパダシチニブに関連した毒性変化と考えられた。

75 mg/kg/日群の雌における交配前期間中の平均体重は対照群より低く，それに関連して体重増加量もより少なかった。同様に，75 mg/kg/日の平均妊娠体重は，妊娠期間を通して対照群より有意に少なく，それに関連して体重増加量もより少なかった。交配前期間及び妊娠期間中に 75 mg/kg/日でみられたこれらの差は，ウパダシチニブに関連した毒性変化と考えられた。

雌雄の交尾率，受胎率及び繁殖率は，76%－100%の範囲であった。高用量群における雌雄の受胎率は 76%であり，対照群（84%）より低かったが，試験施設（[redacted]）での最近の背景対照データ（2013 年以前）は 76%－100%の範囲であり，本試験でみられた指数と同程度であった。

75 mg/kg/日では 19 例中 6 例の妊娠雌で胎児全吸収がみられ，この所見はウパダシチニブに関連した変化考えられた。また，75 mg/kg/日では，すべての子宮パラメータは対照群と比較して統計学的有意差がみられるか又は背景対照範囲外であり，ウパダシチニブに関連した変化と考えられた。同様の子宮所見（生存胚数 / 同腹児数減少，着床後胚・胎児死亡率増加及び総吸収胚数増加）が 25 mg/kg/日でみられ，ウパダシチニブに関連した変化と考えられた。

これらの結果に基づき，雄では体重及び体重増加量の減少により一般毒性に関する NOAEL が得られなかった。雌の一般毒性に関する NOAEL は，75 mg/kg/日で体重の変化がみられたため，25 mg/kg/日であった。5 mg/kg/日における卵巣及び子宮のパラメータには，ウパダシチニブ投与の影響は認められなかった。

以上，全投与群の雌雄における生殖及び受胎能のパラメータ（交尾率，受胎率及び繁殖率）には，検討した最高用量（雄は 50 mg/kg/日，雌は 75 mg/kg/日）においてもウパダシチニブの影響は認められなかった。25 及び 75 mg/kg/日でみられた着床後胚・胎児死亡率増加を伴った用量関連性の胎児吸収増加は，ラットにおけるウパダシチニブの発生への影響 / 催奇形性に起因すると考えられた。

### 2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

#### 2.6.6.6.2.1 ウパダシチニブのラットを用いた経口投与用量設定発生毒性試験及びトキシコキネティクス評価

（R&D/12/875［4.2.3.5.2-1 項］，参考資料，非 GLP 試験）

本 GLP 非適用試験は，その後に実施する GLP 適用のラットを用いたウパダシチニブの器官形成期投与による発生毒性試験の用量を設定するために実施した（2.6.7.11 項）。1 群 6 例の適時交配雌ラットからなる 3 つの投与群に，ウパダシチニブを 50，100 又は 150 mg/kg/日の用量で，