1 日 1 回強制経口投与した。この試験の高用量として，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）の結果に基づき，毒性がみられると予想される用量を設定した。150 mg/kg/日では 2 日間投与後に毒性がみられたため，妊娠 8 日目に 75 mg/kg/日に減量した（150/75 mg/kg/日と記載する）。6 例の適時交配雌からなる別の 1 群を対照とした。すべての群に，媒体又はウパダシチニブを，妊娠 6 から 17 日目まで 1 日 1 回強制経口投与した。

主試験動物の評価項目は，一般状態観察，妊娠中の体重及び体重変化並びに摂餌量とした。ウパダシチニブ血漿中濃度測定用の母動物血液検体を，TK（トキシコキネティクス）用動物から妊娠 6 日目及び妊娠 16 日目に採取した。妊娠 20 日目に主試験の生存動物を安楽殺し，子宮検査を含む完全な剖検を実施した。それぞれの卵巣について総黄体数も記録した。胎児の体重を測定して性別を判定し，外表奇形及び発生変異の検査を実施した。

50 mg/kg/日では母動物毒性はみられず，この用量での妊娠 16 日目における平均 C_{max} は 3.26 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は 10.7 µg•h/mL であった。2 つの高用量群では母動物毒性がみられた。150 mg/kg/日では 1 例が死亡し，一般状態の変化（活動性低下，粗毛［腹部及び後肢］，150/75 mg/kg/日のみで全身皮膚赤色化），妊娠体重増加量減少及び摂餌量減少が認められた。150/75 mg/kg/日では着床後胚・胎児死亡率の増加がみられた。100 mg/kg/日及び 150/75 mg/kg/日で胎児体重減少がみられ，100 mg/kg/日で最も顕著であり，母動物毒性に一致していた。これら 2 つの高用量群では胸腺小型化の発現頻度も増加した。胎児の性分布及び胎児外表検査では，投与の影響は認められなかった。これらの結果に基づき，ウパダシチニブの 100 mg/kg/日以上の用量は，その後に実施する GLP 適用の発生毒性試験には高すぎると判断された。

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

（R&D/12/1109［4.2.3.5.2-2 項］，評価資料，GLP 試験）

本 GLP 適用試験は，ウパダシチニブを器官形成期に妊娠ラット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するために実施した（2.6.7.13.1 項）。1 群 25 例の適時交配雌ラットからなる 3 つの投与群に，ウパダシチニブをそれぞれ 5，25 又は 75 mg/kg/日の用量で投与した。この試験の用量は，先に実施した用量設定試験（2.6.6.6.2.1 項）の結果に基づいて設定した。高用量の 75 mg/kg/日では母動物毒性がみられると予想された。25 例の適時交配雌ラットからなる別の 1 群を対照とした。すべての投与群に，媒体又はウパダシチニブを，妊娠 6 から 17 日目まで 1 日 1 回強制経口投与した。

主試験動物の評価項目は，一般状態観察，妊娠体重及び体重変化並びに摂餌量とした。ウパダシチニブ血漿中濃度測定用の血液検体を，TK 用動物から妊娠 6 日目及び妊娠 16 日目に採取した。更なる母動物 TK 用検体及びプールした胎児検体を，妊娠 17 日目の投与 2 時間後に採取した。TK 用動物は最終採血後に安楽殺して妊娠状態を検査し，屠体は廃棄した。妊娠 20 日目に主試験の各動物について子宮検査を含む完全な剖検を実施し，総着床数，早期及び後期吸収胚数，生存及び非生存胎児数，性別並びに胎児の個別体重を記録した。それぞれの卵巣の総黄体数も記録した。妊娠子宮重量を記録して妊娠 20 日目の体重で補正し，補正体重変化（妊娠 0

－20 日目）を算出した。すべての胎児の外表観察を実施し，各腹の約半数の胎児には内臓検査用の処理を，残りの胎児には骨格検査用の処理を行った。すべての奇形及び変異を記録した。

全例とも計画屠殺時まで生存した。対照群並びに 5，25 及び 75 mg/kg/日における妊娠率は，それぞれ 100%，100%，96%及び 100%であり，妊娠 20 日目にそれぞれ 25，25，24 及び 25 の腹で評価用の生存胎児が得られた。

一般状態観察，妊娠体重，体重変化，摂餌量及び母動物の剖検では，ウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。同様に，子宮着床パラメータ及び胎児性比には投与の影響は認められなかった。5，25 及び 75 mg/kg/日における妊娠 17 日目の胎児 / 母動物血中濃度比は，それぞれ 2.81，2.14 及び 1.45 であった。75 mg/kg/日で胎児体重減少がみられた。いずれの投与群においても，胎児の外表検査及び内臓検査では，投与の影響は認められなかった。すべての用量で特に 2 種類の骨格奇形（上腕骨変形及び肩甲骨弯曲）がみられ，これらの奇形の発現頻度には用量関連性が認められた。また，75 mg/kg/日では前肢及び後肢の骨（すなわち，上腕骨，橈骨，尺骨，腓骨及び大腿骨）の弯曲が増加した。75 mg/kg/日でみられた肋骨 / 椎骨の異常（肋骨の欠損，分岐又は癒合）もウパダシチニブ関連と考えられた。更に，25 及び 75 mg/kg/日群では骨格変異である肋骨弯曲の増加もみられ，これもウパダシチニブ投与に関連すると考えられた。このように，この試験の条件下では 75 mg/kg/日が母動物毒性に関する NOAEL と判断され，この用量での妊娠 16 日目の平均 C_{max} 値は 6.46 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は 33.4 µg•h/mL であった。発生毒性に関する NOAEL は設定できず，5 mg/kg/日未満と判断された（5 mg/kg/日での妊娠 16 日目の平均 C_{max} 値は 0.262 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は 0.680 µg•h/mL であった）。

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

（R&D/17/0574［4.2.3.5.2-3 項］，評価資料，GLP 試験）

本 GLP 適用試験は，ウパダシチニブを妊娠ラットの器官形成期に投与したときの発生毒性に関する NOAEL を前回の試験（2.6.6.6.2.2 項）で設定できなかったため，それを設定するために実施した。1 群 25 例の適時交配雌ラットからなる 2 つの投与群に，ウパダシチニブを 1.5 及び 4 mg/kg/日の用量で投与した（2.6.7.13.2 項）。25 例の適時交配動物からなる 1 群を対照とした。ラットにおける骨格奇形に関する NOAEL を設定する目的で用量を設定した。媒体又はウパダシチニブを，すべての群に妊娠 6 から 17 日目まで，1 日 1 回強制経口投与した。

一般状態観察を妊娠 6 から 20 日目まで毎日実施した。体重及び摂餌量を妊娠 6，9，12，15，18 及び 20 日目に測定及び記録し，体重変化を算出した。ウパダシチニブ血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。試験終了時に子宮検査を含む剖検を実施した。すべての胎児の体重を測定し，外表，内臓及び骨格検査を実施した。

動物の生存率，一般状態観察所見，妊娠体重及び体重変化，摂餌量，剖検所見，妊娠率，子宮着床データ，胎児性比，胎児体重並びに胎児の外表及び内臓検査において，ウパダシチニブ投与関連の変化は認められなかった。妊娠 18 日目の胎児 / 母動物血中濃度比は，1.5 mg/kg/日では 0.345，4 mg/kg/日では 0.505 であった。

4 mg/kg/日の 1 胎児で，重度の骨格奇形（上腕骨弯曲，橈骨弯曲，尺骨弯曲，肩甲骨弯曲，鼓室輪変形，胸椎神経弓変形及び頸椎神経弓癒合）が観察された。先に実施した発生毒性試験（2.6.6.6.2.2 項）において，ウパダシチニブを 5，25 及び 75 mg/kg/日の用量で投与したところ，すべての用量で同様の奇形がみられた。このため，これらの奇形は 1 胎児のみで観察されたものの，ウパダシチニブ投与に関連すると考えられた。1.5 mg/kg/日では骨格奇形は認められなかった。

したがって，この試験での母動物毒性に関する NOAEL は 4.0 mg/kg/日であり，この用量での妊娠 17 日目における平均 C_{max} 値は 0.344 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}9hr}$ 値は 0.629 µg•h/mL であった。発生毒性に関する NOAEL は 1.5 mg/kg/日であり，この用量での妊娠 17 日目における平均 C_{max} 値は 0.0647 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}9hr}$ 値は 0.115 µg•h/mL であった。

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

（R&D/12/1007［4.2.3.5.2-4 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 適用のウサギ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 例の適時交配雌ウサギからなる 3 つの主試験投与群に，ウパダシチニブをそれぞれ 5，20 又は 50 mg/kg/日の用量で投与した。用量はウサギを用いた忍容性試験に基づいて設定した。6 例の適時交配雌ウサギからなる別の 1 群を対照とした。すべての群に，媒体又はウパダシチニブを妊娠 7 から 19 日目まで 1 日 1 回強制経口投与した。50 mg/kg/日では過度の毒性がみられたため，妊娠 14 日目に屠殺したことから，最終投与は妊娠 13 日目となった。

主試験動物の評価項目は，一般状態観察，妊娠体重及び体重変化並びに摂餌量とした。ウパダシチニブ血漿中濃度測定用の血液検体を，TK 用動物から妊娠 7 日目及び妊娠 18 日目に採取した。妊娠 29 日目に主試験の各生存動物を安楽殺して，子宮検査を含む完全な剖検を実施し，総着床数，早期及び後期吸収胚数並びに生存及び非生存胎児数を記録した。各卵巣の総黄体数も記録した。胎児の体重を測定し，外表奇形及び発生変異の検査を行った。

50 mg/kg/日では毒性がみられたため，妊娠 14 日目（主試験動物）又は妊娠 15 日目（TK 用動物）に屠殺した。この用量でみられた毒性は，瀕死状態（3 例の雌切迫安楽殺例），一般状態の変化（活動性低下，振戦，耳の皮膚赤色化，糞排泄減少 / 無便及びケージ受皿の青色物質），体重減少及び摂餌量減少であった。

5 及び 20 mg/kg/日の全例が計画剖検時まで生存し，母動物の変化は認められなかった。いずれの群においても胎児体重減少がみられ，統計学的有意差はなかったものの，ウパダシチニブ投与関連と考えられた。5 及び 20 mg/kg/日群における妊娠 18 日目の平均 C_{max} 値はそれぞれ 0.397 及び 2.83 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値はそれぞれ 0.651 及び 4.76 µg•h/mL であった。

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

（R&D/13/335［4.2.3.5.2-5 項］，評価資料，GLP 試験）

本 GLP 適用試験は，ウパダシチニブを妊娠ウサギの器官形成期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するために実施した（2.6.7.13.3 項）。1 群 20 例の適時交配雌ウサギからなる 3 つの投与群に，ウパダシチニブをそれぞれ 2.5，10 又は 25 mg/kg/日の用量で投与した。この試験の用量は，先に実施した用量設定試験の結果に基づいて設定した（2.6.6.6.2.4 項）。高用量の 25 mg/kg/日では母動物毒性がみられると予想された。20 例の適時交配雌ウサギからなる別の 1 群を対照とした。すべての群に媒体又はウパダシチニブを妊娠 7 から 19 日目まで，1 日 1 回強制経口投与した。

主試験動物の評価項目は，一般状態観察，妊娠体重及び体重変化並びに摂餌量とした。ウパダシチニブ血漿中濃度測定用の血液検体を，TK 用動物から妊娠 7 日目及び妊娠 18 日目に採取した。妊娠 19 日目の投与 2 時間後に，更なる母動物の検体及びプールした胎児検体を採取した。妊娠 29 日目にそれぞれの主試験生存動物を安楽殺して子宮検査を含む完全な剖検を実施し，総着床数，早期及び後期吸収胚数，生存及び非生存胎児数，性別並びに個別胎児体重を記録した。各卵巣の総黄体数も記録した。すべての胎児について外表及び内臓検査を実施し，骨格検査用の処理を行った。

全例とも試験終了時まで生存した。2.5 及び 10 mg/kg/日の雌各 1 例が早産し，25 mg/kg/日の 4 例が流産した。

2.5 及び 10 mg/kg/日では，一般状態観察，妊娠体重及び体重変化，摂餌量並びに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。同様に，これらの用量では，子宮の着床パラメータ，胎児性比，胎児体重並びに胎児の外表，内臓及び骨格検査において投与の影響はみられなかった。10 及び 25 mg/kg/日における妊娠 19 日目の平均胎児 / 母動物濃度比は，それぞれ 0.00326 及び 0.0206 であった。2.5 mg/kg/日群の胎児ではウパダシチニブは検出されなかった。

25 mg/kg/日では，母動物毒性として，体重減少，摂餌量減少及び流産の発現頻度増加がみられた。25 mg/kg/日群における発生への影響として，着床後胚・胎児死亡率の増加，総吸収胚数及び早期吸収胚数の増加，胎児体重減少並びに心臓奇形の発現頻度増加が認められた。心臓奇形は母動物毒性のみられる用量（25 mg/kg/日）で発現したが，ウパダシチニブ投与の結果であり，母動物毒性との関連はないと考えられた。したがって，この試験の条件下での母動物毒性及び発生毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断され，この用量での妊娠 18 日目における C_{max} 値は 0.482 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は 0.881 µg•h/mL であった。

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

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）

（R&D/16/1460［4.2.3.5.3-1 項］，評価資料，GLP 試験）

本試験の目的は，ウパダシチニブをラットの母動物に着床から授乳を経て離乳時まで投与したときの母動物及び出生児の発達に及ぼす有害作用を検出することであった（2.6.7.14 項）。この期間に誘導された影響の発現が遅延する可能性があるため，F1 世代ラットの性成熟まで観察を継続した。

本試験の用量は，出生から離乳時までの評価が可能な健康な出生児を得られるように，ラットを用いた重要な EFD 試験の結果に基づいて設定した。すなわち，当該 EFD 試験では，母動物に 5，25 及び 75 mg/kg/日の用量で投与したところ，胎児に骨格奇形が発現した（2.6.6.6.2.2 項）。5 mg/kg/日の用量では 141 胎児中の 1 胎児のみに奇形がみられた（2.6.6.6.2.2 項）ことから，5 及び 10 mg/kg/日の用量では出生児生存への影響が軽微であると予想された。一方，10 mg/kg/日の用量は過去に検討されていなかった。以上から，本試験では用量を 0，2.5，5 又は 10 mg/kg/日に設定し，母動物（1 群 22 例）に，ウパダシチニブ又は媒体を 1 日 1 回，妊娠 6 日目から分娩後 20 日目まで投与した。

出生児（F1 世代）にはウパダシチニブ又は媒体対照を直接投与しなかったが，妊娠中の曝露（子宮内曝露）又は授乳期間の母乳を介した曝露が生じた可能性がある。

母動物（F0）の評価パラメータ及び評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，体重変化，摂餌量，母動物観察，自然分娩及び同腹児の観察，卵巣及び子宮の検査，剖検並びにトキシコキネティクス評価とした。出生児（F1）の評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，体重変化，摂餌量，性成熟，行動検査（聴覚性驚愕馴化，自発運動量及び M 型水迷路），生殖能検査，剖検，生殖器官重量（雄ラット），卵巣及び子宮の検査（雌ラット）並びにトキシコキネティクス評価とした。

妊娠期間中及び授乳期間中の母動物において，ウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。検討したいずれの用量においても，分娩，授乳及び母動物の行動には，ウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。

出生児では，雌雄の性成熟を含めたいずれの評価項目においても，ウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。雌雄の出生児の行動及び生殖の評価項目において，ウパダシチニブに関連した変化はみられなかった。F0 及び F1 世代の雌雄の剖検において，ウパダシチニブ関連の所見は認められず，出生児の器官重量にもウパダシチニブに関連した変化はみられなかった。

以上，ウパダシチニブは投与群の母動物及びその出生児において，いかなる変化も誘発しなかった。したがって，母動物毒性及び生殖に関するウパダシチニブの NOAEL は検討した最高用量の 10 mg/kg/日であり，この用量での分娩後 14 日目における平均 C_{max} は 0.334 µg/mL，平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1.09 µg•h/mL であった。出生児（F1 世代）の死亡率，体重，体重増加量，摂餌量，性成熟，行動，交配及び受胎能並びに卵巣及び子宮のパラメータには，ウパダシチニブに関連

した変化はみられなかった。したがって，出生児の生存性及び成長に関する NOAEL も 10 mg/kg/日であり，この用量での分娩後 14 日目における平均 C_{max} は 0.334 µg/mL，平均 AUC_{0-24hr} は 1.09 µg•h/mL であった。

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

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

（R&D/17/0266［4.2.3.5.4-1 項］，参考資料，非 GLP 試験）

本 GLP 非適用試験では，ウパダシチニブを Crl:CD(SD) Sprague-Dawley 幼若ラットに生後 15 から 29 日目まで強制経口投与したときの毒性を評価した（2.6.7.15.1 項）。

幼若ラットに，ウパダシチニブ（50，100 及び 150 mg/kg/日）及び / 又は対照投与液（[redacted]）を，生後 15 から 29 日目まで 1 日 1 回強制経口投与した。各投与群には雌雄各 5 例の幼若動物をおいた。

150 mg/kg/日（主試験及び TK 用動物）では，生後 16－18 日目に雄 9 例及び雌 6 例で死亡が発見された。150 mg/kg/日では過度の死亡，一般状態の変化及び体重減少がみられたため，生後 18 日目に屠殺した。

100 mg/kg/日（主試験及び TK 用動物）では，生後 17－26 日目に雄 2 例及び雌 2 例で死亡が発見され，雄 1 例及び雌 1 例が，一般状態の毒性変化及び過度の体重減少により，それぞれ生後 22 日目及び生後 18 日目に安楽殺に至った。これらの死亡はウパダシチニブ投与に関連すると考えられた。他のすべての動物は計画安楽殺まで生存した。

生後 15－29 日目の期間全体で，対照群と比較した平均体重増加量の減少が，雄では 50 及び 100 mg/kg/日で，雌では 100 mg/kg/日群のみで認められた。摂餌量にはウパダシチニブに関連した変化はみられず，雌雄の剖検では，いずれの用量においても異常は検出されなかった。

以上，ウパダシチニブの投与により，100 mg/kg/日以上の用量で雌雄に死亡及び一般状態の変化がみられた。体重及び体重増加量の減少が，雄では 50 mg/kg/日以上，雌では 100 mg/kg/日以上の用量で認められた。

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

（R&D/17/0588［4.2.3.5.4-2 項］，評価資料，GLP 試験）

ウパダシチニブを Crl:CD(SD) Sprague-Dawley 幼若ラットに生後 15 から 63 日目まで強制経口投与したときの毒性を評価した（2.6.7.15.2 項）。リンパ球サブセットの免疫表現型検査を実施し，幼若ラットにおけるウパダシチニブのトキシコキネティクス特性を検討した。また，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きの抗原に対する T 細胞依存的液性応答抑制作用の有無を検討するため，サテライト群を用いて TDAR 試験を実施した。

5，20 及び 50 mg/kg/日の用量は，幼若ラットを用いたウパダシチニブの強制経口投与による前回の用量設定毒性試験で得られたデータに基づいて設定した（2.6.6.6.4.1 項）。当該用量設定試験では，100 及び 150 mg/kg/日の用量で，ウパダシチニブの投与により死亡及び一般状態の毒

性変化が認められた。50 mg/kg/日では全例が試験終了時まで生存した。したがって，50 mg/kg/日を高用量として設定した。

試験デザインを以下に示す。

表 2.6.6-2. 実験デザイン

Group Number	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Number of Juvenile Rats							
			Subset 1 (Main Study)		Subset 2 (TK PND 15)		Subset 3 (TK PND 63)		Subset 4 (TDAR)	
			M	F	M	F	M	F	M	F
1	Vehicle Control[a]	0	10	10	3	3	3	3	10	10
2	Upadacitinib	5	10	10	18	18	9	9	10	10
3	Upadacitinib	20	10	10	18	18	9	9	10	10
4	Upadacitinib	50	10	10	18	18	9	9	10	10
5	Positive Control[b]	50	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10	10

a. The vehicle control was [redacted] in deionized water.

b. The positive control for the TDAR endpoint was cyclophosphamide and the dose volume was 10 mL/kg

TK = Toxicokinetic; PND = Postnatal Day; M = Males; F = Females; NA = Not applicable

幼若ラットにウパダシチニブ及び / 又は媒体対照投与液を，1 日 1 回強制経口投与した（サブセット 1 及び 3 は生後 15－63 日目，サブセット 2［TK 用動物］は生後 15 日目のみ）。

TDAR 試験（サブセット 4）では，サテライト群の幼若ラット（1 群雌雄各 10 例）に，ウパダシチニブ（5，20 及び 50 mg/kg/日）若しくは媒体対照投与液を生後 15－59 日目に 1 日 1 回強制経口投与，又はシクロホスファミド（陽性対照，50 mg/kg/日）を生後 45－49 日目に強制経口投与した。免疫原（KLH）は生後 45 日目に投与した。

この試験の評価パラメータ及び評価項目は，生死確認，一般状態観察，体重，体重変化，摂餌量，性成熟，臨床検査（血液学的検査，凝固検査及び血液生化学的検査），生体試料分析及び TK パラメータ，免疫表現型検査及び TDAR 評価並びに病理学的パラメータ（剖検，器官重量及び病理組織学的検査）とした。

5 及び 20 mg/kg/日では死亡は認められなかった。TDAR 用 50 mg/kg/日の雄 1 例及び雌 1 例で，それぞれ生後 22 日目及び生後 18 日目に死亡が発見された。これらの動物の死因は不明であったが，ウパダシチニブとの関連性は否定できなかった。

50 mg/kg/日の雌雄で，生後 15－64 日目の期間全体を通した平均体重増加量の有意な減少（$P \leq 0.01$，対照群の 86%）が認められた。50 mg/kg/日で，対照群と比較した投与期間終了時の平均体重減少が，雄では生後 54 日目以降に，雌では生後 50 日目以降にみられ，計画安楽殺時まで持続した。

一般状態観察，平均摂餌量及び性成熟にはウパダシチニブに関連した変化はみられず，臨床検査パラメータ及び剖検所見の毒性変化は，いずれの用量においても認められなかった。

統計学的有意差を伴った用量依存的な脾重量（絶対重量並びに体重比及び脳重量比相対重量）の減少が，5 mg/kg/日以上の雌雄で認められた。これらの脾重量減少に伴って，脾臓のリンパ系細胞充実性低下が観察された。5 mg/kg/日以上の雌雄では用量依存的な胸腺絶対重量の減少もみられ，統計学的有意差が，多くの場合，雄ではすべての投与群で，雌では 50 mg/kg/日で認められた。胸腺重量減少に伴って，病理組織学的検査でリンパ系細胞充実性低下が雌雄にみられ，雄ではリンパ球のアポトーシスが増加し，ウパダシチニブ関連と考えられた。

ウパダシチニブ関連の病理組織学的所見が，脾臓（5 mg/kg/日以上の雌雄でリンパ系細胞充実性低下），胸腺（20 mg/kg/日以上の雌雄でリンパ系細胞充実性低下，5 mg/kg/日以上の雄でアポトーシス増加），腸間膜リンパ節（20 mg/kg/日以上の雌雄でリンパ系細胞充実性低下），GALT（腸管関連リンパ組織，50 mg/kg/日の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌でリンパ系細胞充実性低下），BALT（気管支関連リンパ組織，20 mg/kg/日以上の雌雄でリンパ系細胞充実性低下）及び骨髄（20 mg/kg/日以上の雄及び 50 mg/kg/日の雌で造血減少）で観察された。

TDAR 試験では，KLH 特異的一次 IgM 及び IgG 抗体濃度の減少が，媒体対照群と比較してそれぞれ生後 50 及び 59 日目に認められた。すべてのウパダシチニブ投与群及びシクロホスファミド投与群において，KLH 特異的 IgG 及び IgM 抗体の濃度が検出限界を下回った（すなわち LLQ［定量下限］未満）。

種々のリンパ球サブセットのフローサイトメトリー解析で，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，すべての用量で認められた。

以上，ウパダシチニブを幼若ラットに 50 mg/kg/日の用量で投与したところ，毒性変化と考えられる体重増加量減少及び死亡がみられた。したがって，NOAEL は 20 mg/kg/日であり，この用量での生後 63 日目における雌雄の C_{max} の平均値は 2.24 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 3.71 µg•h/mL であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ウパダシチニブの局所刺激性試験は実施しなかった。

ラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4 項）において，前胃粘膜の軽微から軽度かつヒトへの外挿性が低いと考えられるびらん及び潰瘍形成（主として境界縁に局在）が，最高用量群（50 mg/kg/日）の雌雄及び 20 mg/kg/日群の雄 1 例で観察された。高用量群（50 mg/kg/日）の雄における曝露量は，15 mg QD の用量での日本人 RA 患者における臨床曝露量と比較して， 23 倍であった。雌における曝露量は，43 倍であった。したがって，有効曝露量に対する十分に高い曝露量比を有することから，ヒトへのリスクは低いと考えられる。げっ歯類の境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。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 免疫毒性

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

（R&D/15/0592［4.2.3.7.2-1 項］，評価資料，GLP 試験）

本 GLP 適用試験の目的は，Sprague-Dawley ラットにおけるウパダシチニブの T 細胞依存的抗体応答（TDAR）調節作用の有無を評価するとともに，ウパダシチニブに関連した変化がみられた場合は，その回復性を評価することであった。

ウパダシチニブを，Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 10 例）に，0，5，30 又は 60 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回，4 又は 8 週間強制経口投与した。この試験の用量は，ラットを用いて先に実施した反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項及び 2.6.6.3.4 項）の結果に基づいて設定した。すなわち，高用量は，得られる全身曝露量により，体重増加量及び死亡率に悪影響を及ぼすことなく，末梢血及びリンパ系組織のリンパ球減少が生じると予想される用量として設定した。各用量において，1 群の動物（雌雄各 10 例）にウパダシチニブを 8 週間投与し（主試験動物），投与期間の最後の 4 週間に実施した TDAR 試験に使用した（2.6.7.17.1 項）。0 及び 60 mg/kg/日の用量では，別の群の動物にウパダシチニブを 4 週間投与した後，16 週間の休薬期間をおき，休薬期間の最後の 4 週間に TDAR 試験を実施した。別の群の動物（雌雄各 10 例）には，強力な免疫抑制剤（シクロスポリン A）を，25 mg/kg/日の用量で，投与期間の 21－55 日目に強制経口投与した。

この群の動物を，TDAR 試験における陽性対照免疫抑制群とした。免疫原のスカシ貝ヘモシアニン（KLH）を，投与 29 日目に投与した。

更なる評価項目は一般状態観察，体重及び循環血中リンパ球数とした。投与期間終了時及び休薬期間終了時に，それぞれの計画剖検時まで生存した動物を安楽殺し，剖検及び組織保存は実施しなかった。

1 つの投与群内における雌雄のラットの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}）は同程度であった。5，30 及び 60 mg/kg/日の用量での投与 28 日目における全体の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は，それぞれ 1，12 及び 29 µg•h/mL であった。

試験中，ウパダシチニブ関連の死亡及び一般状態の変化は認められなかった。60 mg/kg/日の雄で体重増加量減少（対照群と比較して–14%以内）がみられた。60 mg/kg/日の雄における体重増加量減少には回復性がみられた。

投与期間中に，媒体対照群と比較した軽度から中等度の用量依存的な平均リンパ球数の減少が，5 mg/kg/日以上で投与 23 及び 50 日目に認められた。投与 23 日目での雌雄におけるリンパ球減少は，対照群と比較して–42%－–60%の範囲であった。投与 50 日目での雌雄におけるリンパ球減少は，対照群と比較して–42%－–76%の範囲であった。これらの平均リンパ球数減少には回復性がみられた。

ウパダシチニブ投与により，用量依存的な平均抗 KLH IgM 及び IgG 濃度の減少が，すべての用量で媒体対照群と比較して認められた。これらの変化には回復性がみられた。陽性対照（シクロスポリン A）群の雌雄の動物における平均抗 KLH IgM 及び IgG 濃度には，投与期間を通して媒体対照群と比較して減少が認められた。

以上，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。ウパダシチニブの投与により，60 mg/kg/日の雄で軽度の体重増加量減少がみられ，すべての投与群の雌雄で用量依存的な循環血中リンパ球減少が認められた。これは先に実施したウパダシチニブのラットにおける毒性試験に一致するものであった。この試験の条件下で，ウパダシチニブはすべての用量において抗 KLH IgM 及び IgG T 細胞依存的抗体応答を抑制した。観察されたウパダシチニブ関連の体重増加量及び循環血中リンパ球への影響並びに T 細胞依存的抗体応答に対する抑制作用には回復性が認められた。

2.6.6.8.2 不純物

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

ウパダシチニブの不純物について，安全性確認試験は実施していない。5 種類の規格が設定された通常の有機不純物を表 2.6.6-3 に示す。市販品の規格に関して，これらの不純物のうち 3 つ（ AM* ， AN* 及び B* ）については ICH Q3A 安全性確認の必要な閾値の [redacted]%での規格設定を予定しているが， D* 及び E* の許容基準は ICH 安全性確認閾値の [redacted]%を上回っている（3.2.S.4.1 項）。 D* 及び E* に関する限度値は，非臨床毒性試験に使用したウパダシチニブのロット中で検出されなかったか

*新薬承認情報提供時に置換

又は検査されなかったことから，文献中で利用可能な毒性データに基づいて設定した（4.3 項の参考文献，R&D/17/0449，4.3.4-8 項；R&D/17/0925，4.3.4-9 項）。

表 2.6.6-3. 通常の不純物濃度の要約（3.2.S.4.5 項）

Impurity	Source of Impurity	Drug Substance Limit
AM* (AM*)	Manufacturing Impurity	≤ [redacted]%
AN* (AN*)	Manufacturing Impurity	≤ [redacted]%
D*	Manufacturing Impurity	≤ [redacted]%
E*	Manufacturing Impurity	≤ [redacted]%
B* (B* , B*)	Manufacturing Impurity	≤ [redacted]%
Unspecified Impurities	Manufacturing Impurity/Degradant	≤ [redacted]%
Total Impurities excluding D* , B* and E*		≤ [redacted]%

ウパダシチニブの原薬及び製剤については，申請規格（3.2.S.4.1 項及び 3.2.P.5.1 項），不純物規格の妥当性（3.2.S.4.5 項及び 3.2.P.5.6 項）及び管理（3.2.S.2.6 項，製造工程の開発の経緯）について述べているモジュール 3（品質）の項を参照のこと。

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

上記の不純物に加えて，ウパダシチニブ原薬の潜在的製造工程不純物（出発物質，中間体，試薬，副生成物及び潜在的副生成物）について，相補的な 2 つの(Q)SAR 法（[redacted]及び[redacted]）による検討を行った。変異原性に関する警告構造を示し，その後に細菌を用いる変異原性（Ames）試験で陰性が認められた不純物は，変異原性の懸念がある不純物ではないと考えられる（4.3.1-29 項）。変異原性不純物又は潜在的変異原性不純物は原薬，すなわち原薬上流おいて適切なコントロール点において管理されているか，製造工程の理解（化学的反応性，挙動と除去実験など）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。変異原性不純物の G* 及び F* の規格は [redacted] ppm 以下に設定されており，これは 60 mg/日のウパダシチニブにおける不純物限度値である [redacted] µg/日に相当する許容濃度の [redacted] ppm を下回っている。ウパダシチニブ原薬については，予定不純物規格及びコントロールについて述べているモジュール 3 の品質の項（3.2.S.2.6 項，製造工程開発，3.2.S.4.1 項，規格及び 3.2.S.4.5 項，試験方法の妥当性）を参照のこと。変異原性について検討した不純物及び関連する結果の一覧を表 2.6.6-4 に示す。細菌を用いる変異原性試験の報告書に示したように， AI* 及び AJ* は，当初異なるプログラムで使用され，試

*新薬承認情報提供時に置換

験が実施された。また，これらの報告書には，本提出資料の範囲外の更なる化合物に関する変異原性データが記載されている可能性がある。

表 2.6.6-4. 試験を行った不純物及びその結果 - ウパダシチニブ

Impurity	Test (GLP Status)	Bacterial Strains	Highest Tested Concentration	Result	Report No. (Module), Conducting Laboratory
I*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/15/1066 (4.2.3.7.6-1) AbbVie
K*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/15/1172 (4.2.3.7.6-2) AbbVie
L*				Negative	
M*				Negative	
N*				Negative	
G*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Positive (both forms)	R&D/15/1263 (4.2.3.7.6-3) AbbVie
P*				Negative	
Q*				Negative	
R*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0016 (4.2.3.7.6-4) AbbVie
S*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0218 (4.2.3.7.6-5) AbbVie
T*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0407 (4.2.3.7.6-6) AbbVie
V*	6-well bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	600 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0457 (4.2.3.7.6-7) AbbVie
W*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0855 (4.2.3.7.6-8) AbbVie
X*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/1066 (4.2.3.7.6-9) AbbVie

*新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.6-4. 試験を行った不純物及びその結果 - ウパダシチニブ（続き）

Impurity	Test (GLP Status)	Bacterial Strains	Highest Tested Concentration	Result	Report No. (Module), Conducting Laboratory
B*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/0261 (4.2.3.7.6-10) AbbVie
AA*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/0367 (4.2.3.7.6-11) AbbVie
AB*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/0445 (4.2.3.7.6-12) AbbVie
AC*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/0568 (4.2.3.7.6-13) AbbVie
AD*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/0650 (4.2.3.7.6-14) AbbVie
AE*				Negative	
AF*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/0746 (4.2.3.7.6-15) AbbVie
AG*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/17/1097 (4.2.3.7.6-16) AbbVie
AI*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0552 (4.2.3.7.6-17) AbbVie
AJ*	6-well plate bacterial mutation test (GLP)	TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2uvrApKM101	1000 µg/well, +/- S9	Negative	R&D/16/0682 (4.2.3.7.6-18) AbbVie

AP*，AL*，AQ*，AR*，AS*及びAT*は，原薬の上流で，許容1日曝露量（以下「PDE」）資料に記載された根拠又はICH M7ガイドラインに基づいたそのPDE未満にコントロールされている（4.3.4-11項，4.3.4-12項，4.3.4-13項）。管理戦略及び摂取量レベルは，3.2.S.4.5項（規格設

*新薬承認情報提供時に置換

定の妥当性-カテゴリー3 CQA）に記載されている。PDE の算出及び妥当性については，4.3 項（参考文献）に記載されている。

2.6.6.8.3 光毒性試験

ウパダシチニブは 200－380 nm の範囲の光を吸収し，紫外線曝露下の溶液中では pH 1 及び pH 7.4 において不安定である。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光係数極大値は，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ことが示された（4.3.4-14 項）。

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

（R&D/13/991［4.2.3.7.7-1 項］，評価資料，GLP 試験）

本 GLP 適用試験では，ウパダシチニブ及び紫外線（+UVR）に曝露された Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞の相対的生存性低下を，紫外線非照射（-UVR）下でウパダシチニブに曝露された線維芽細胞の生存性と比較することにより，ウパダシチニブの光毒性を評価した（2.6.7.17.3 項）。プロメタジンを陽性対照として使用した。

ウパダシチニブは，1%ジメチルスルホキシドを含む Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液（DPBS/1% DMSO）に 100 mg/L の濃度で溶解させた。100 mg/L 濃度での pH は 7.0－7.3 の範囲であった。ウパダシチニブの濃度範囲は，最初の用量設定試験では 0.032－100 mg/L，2 つの最終的な試験（Assay 1 及び Assay 2）では 1.78－100 µg/mL であった。プロメタジンの濃度範囲は 0.032－100 µg/mL であった。

Schott WG 320 フィルターを装着したキセノンアーク人工光源からの UVA（5 J/cm^2）及び UVB（22 mJ/cm^2）に細胞を曝露した。

DPBS/1% DMSO 中のアッセイ濃度（mg/L）

Test Material	Definitive Assays 1 and 2							
Promethazine	0.032	0.100	0.316	1.00	3.16	10.0	31.6	100
A-1293543	1.78	3.16	5.62	10.0	17.8	31.6	56.2	100

アッセイ結果

Definitive Assays					
Test Material	IC_{50} (mg/L) -UVR (cytotoxicity)	IC_{50} (mg/L) +UVR (phototoxicity)	Photoirritancy Facto (PIF)	Mean Photo Effect (MPE)	Phototoxic Potential
Promethazine	54.3	0.7787	69.745	0.496	Phototoxic
A-1293543 (Assay 1)	-	-	*1	0.013	Non-Phototoxic
A-1293543 (Assay 2)	-	-	*1	0.024	Non-Phototoxic

IC_{50}: 50% Inhibitory Concentration

+UVR: with exposure to 5 J/cm^2 UVA and 22 mJ/cm^2 of UVB in the range-finding and definitive assays

-UVR: without UVR exposure

*1: Both IC_{50}(-UVR) and IC_{50}(+UVR) could not be calculated, this indicated lack of phototoxic potential

光刺激係数（以下「PIF」）及び平均光作用（以下「MPE」）基準によると，ウパダシチニブは光毒性を示さなかった。すべての細胞生存率及び吸光度 OD_{540} の結果は OECD 432 基準を満たしており，試験施設の背景対照に基づくと，プロメタジンの細胞毒性及び光毒性基準を満たしていたことから，試験は信頼性があると考えられた。最終的なアッセイに使用した 1.78 及び 100 mg/L 溶液中に認められたウパダシチニブは，アッセイでの使用において許容可能な濃度であった。

以上，ウパダシチニブは PIF 及び MPE 基準により光毒性を示さなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

ウパダシチニブについて実施したすべての毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示す。本項末尾の表 2.6.6-5 に，ウパダシチニブのすべての重要な毒性試験及び関連する安全域の一覧を示す。

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 IL-6 シグナル伝達に影響を及ぼす。JAK2 の阻害により，エリスロポエチンなどの造血系サイトカインのシグナル伝達が遮断され，その結果， RBC 量減少が生じる可能性がある。JAK3 活性の阻害はリンパ球の成熟及び分化に影響を及ぼし，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 活性にある程度影響を及ぼす可能性がある。

ウパダシチニブの毒性プロファイルを，ラットで最長 26 週間，イヌで最長 39 週間の反復投与による毒性試験で評価した。ラット及びイヌ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による RBC 量及び / 又は網状赤血球の減少がみられた。これらの所見は，JAK 酵素活性阻害により予想される変化及び免疫系に対する JAK 依存的サイトカインの既知の役割に一致するものである。リンパ球減少が JAK1 及び / 又は JAK3 阻害作用を反映しているのに対し，RBC 量減少は JAK2 阻害作用を反映している。ウパダシチニブは JAK1 選択的阻害剤であるが，より高い曝露量では JAK2 活性への影響が認められる。イヌへの長期投与で観察された非臨床所見は，免疫抑制作用に起因すると考えられ，ウパダシチニブの薬理学的特性を反映したものであった。胚・胎児発生に関する試験では，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 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がみられる 25 mg/kg の用量で心臓奇形が認められた。雌雄のラットの受胎能パラメータには，ウパダシチニブ投与の影響はみられなかった。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において，ウパダシチニブは，妊娠中及び授乳中の母動物体重に影響を及ぼさず，検討したいずれの用量においても，分娩，授乳及び母動物の行動にも影響は認められなかった。また，出生児（F1）について測定したいずれの評価項目にも影響はみられなかった。非臨床試験の結果に基づくと，ウパダシチニブには遺伝毒性，光毒性及びがん原性はないと考えられる。毒性試験の NOAEL における曝露量及び関連する安全域を，本項末尾の表（表 2.6.6-5）に示す。

反復投与毒性試験

GLP 適用のラット 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）における用量制限毒性として，100 及び 200 mg/kg/日で死亡が認められた。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，100 mg/kg/日の途中死亡例 5 例中 3 例で観察された。ラットの肝壊死はこの 4 週間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日のみでみられ，より低い用量（50 mg/kg/日以下）での長期投与では発現しなかった。ラットにおける軽微から顕著な腎尿細管上皮の変性 / 再生が，100 mg/kg/日の途中死亡例及び試験終了時まで生存した動物のいずれにおいても認められた。腎尿細管の変性 / 再生は，4 週間の休薬期間終了時には 100 mg/kg/日のラットでみられず，回復性が示された。GLP 適用のラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4 項）では，軽微から中等度の腎尿細管変性 / 再生が，高用量の 50 mg/kg/日のみで観察された。関連する BUN 及び血清クレアチニンの増加は認められなかった。腎尿細管上皮の変性 / 再生は，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 野生型マウスを用いた GLP 非適用の 7 日間試験においても，50 mg/kg/日で観察された（2.6.6.3.1 項）。ラット及びマウスの毒性試験で報告された腎臓の所見は，ウパダシチニブをイヌに最長 39 週間投与しても認められなかった。げっ歯類の動物種でみられた腎尿細管変性 / 再生の特異的なメカニズムは不明であり，JAK 阻害作用との関連性は否定できない。ウパダシチニブのラットを用いた長期試験において，雄で腎尿細管変性 / 再生が発現した曝露量は，日本人 RA 患者に 15 mg QD の用量で投与したときの臨床曝露量と比較して， 23 倍であった。雌の曝露量は 43 倍であった。NOAEL の 20 mg/kg/日の用量での雄及び雌のラットにおける曝露量比は，日本人 RA 患者に

15 mg QD の用量で投与したときの臨床曝露量と比較すると， 7.4 倍及び 13.2 倍であった。ウパダシチニブの臨床試験において，ヒトでの腎臓への影響のエビデンスは報告されておらず，曝露量マージンが高いことからヒトへのリスクは低いと考えられる。

血液系－RBC 量及びリンパ球

非臨床動物種における RBC 量減少は，JAK2 阻害による予想される作用に起因する赤血球造血抑制に一致するものであった（4.3.4-15 項，4.3.4-16 項，4.3.4-17 項）。ラット 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）では 100 mg/kg/日の雌で軽度の RBC 量減少がみられたのみであり，この減少には回復性が認められた。その後に実施したラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4 項）では，主に 50 mg/kg/日で軽度の RBC 量及び網状赤血球の減少が雌雄に認められた。これらの軽度の RBC 量減少は，程度（対照群と比較して 20%以下）に基づくと，毒性変化ではないと考えられた。イヌ 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.6 項）では，毒性とみられる RBC 量減少（個々のベースライン値と比較して–20%以上）が，3 及び 5 mg/kg/日でみられた。RBC 量減少に伴って網状赤血球減少がみられ，より長期の投与により重症度が増加したことから，赤血球造血抑制に一致するものであった。循環血中網状赤血球減少は，4 週間の休薬期間の最初の 2 週間で回復したのに対し，個々の RBC パラメータは休薬期間終了時にベースライン値近くまで戻った（回復性に一致する）。1.5 mg/kg/日の雄では非毒性的な RBC 量減少がみられた。イヌ 39 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.7 項）では，軽微から軽度の非毒性的な RBC 量減少が，0.5 及び 1.5 mg/kg/日で投与 28－182 日目に観察された。投与終了時近く（投与 265 日目）の RBC 量減少は，投与 91 日目に報告された減少と同程度又はそれ未満であった。これらの RBC 量減少は程度が低いか又は投与を継続しても改善がみられたことから，イヌの長期毒性試験においては毒性変化ではないと考えられた。この試験の結果によると，長期投与の場合であっても赤血球造血への影響は限定的であり，投与継続による重症度増加は認められなかった。イヌにおけるこれらの変化は日本人 RA 患者における曝露量と同程度の曝露量でみられたことから，赤血球造血への影響は臨床条件下でのヒトにおけるリスクである。ウパダシチニブ投与による RBC 量への影響は可逆的かつモニタリング可能なものである。

ラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験並びにイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験のいずれにおいても，毒性でない循環血中リンパ球減少がみられたが，部分的ないし完全な回復が認められた。JAK1 及び / 又は JAK3 阻害作用は，循環血中及びリンパ系組織のいずれにおいても，リンパ球の成熟及び分化に影響を及ぼすと予想される。ラット 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）では，毒性ではなくかつ可逆的な病理組織学的所見として，胸腺のリンパ球数減少が 50 及び 100 mg/kg/日でみられ，脾臓辺縁帯のリンパ球数減少が 100 mg/kg/日の雄で認められた。ラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4 項）では，リンパ系組織（脾臓，胸腺及びリンパ節）における種々の程度のリンパ球枯渇に対応する中等度の循環血中リンパ球減少が，5，20 及び 50 mg/kg/日で観察された。

イヌ 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.6 項）では，軽度かつ毒性でない循環血中リンパ球減少が 5 mg/kg/日でみられ，4 週間の休薬期間の最初の 2 週間に回復性のエビデンスが認められた。

更なる毒性でない所見として，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におけるリンパ球数減少が認められた。イヌに長期（39 週間）投与したところ（2.6.6.3.7 項），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は認められなかった。

JAK1 及び / 又は JAK3 阻害作用により，循環血中及びリンパ系組織のいずれにおいても，リンパ球の成熟及び分化に影響が及ぶと予想される。非臨床動物種（ラット及びイヌの両方）におけるリンパ球への影響は，日本人 RA 患者で予想される曝露量と同程度の曝露量でみられたことから，ヒトへのリスクである。しかし，非臨床動物種におけるリンパ球への影響は可逆的であり，臨床条件下でモニタリング可能である。

免疫系

GLP 適用のイヌ 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.6 項）において 3 及び 5 mg/kg/日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。変化がみられた膝窩リンパ節は，いずれの用量においても肉眼的に正常で（腫大などはみられず），病理組織学的検査を行ったその他のリンパ節（下顎，腸間膜及び気管気管支）には，同様の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性反応を示唆する明らかな変化はみられなかったことから，膝窩リンパ節の所見は限局性の変化であることが更に証拠づけられた。この試験では，5 mg/kg/日までの群の全例が臨床的に正常であり，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も認められなかった。更なるデータがないため，試験報告の時点で，膝窩リンパ節の所見は 3 及び 5 mg/kg/日において毒性変化と考えられた。

4 週間反復投与毒性試験で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（2.6.6.3.7 項）では，全例で，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）並びに指間領域の皮膚について，生存期間中に異常の有無を詳細に観察した後，病理組織学的検査を実施した。39 週間反復投与毒性試験では，以下の所見がウパダシチニブに関連した免疫抑制に起因すると考えられたが，全体として変化がみられた動物の健康に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：0.5 及び 1.5 mg/kg/日の雄並びに 0.5 mg/kg/日の雌における対照群と比較した指間嚢胞の発現頻度増加，全投与群の雄及び 0.5 mg/kg/日の雌における指間皮膚の混合細胞炎症の重症度増加，0.5 及び 1.5 mg/kg/日の雄及び / 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 / 又は重症度の増加が認められた。

イヌ 39 週間反復投与毒性試験の結果によると，4 週間反復投与毒性試験では指間嚢胞は肉眼的に認められなかったが，4 週間試験でイヌにみられた膝窩リンパ節の混合細胞浸潤は足の炎症に関連するものであり，ウパダシチニブの直接的な毒性による変化ではないと考えられた。イヌ 39 週間試験の所見は，ウパダシチニブ長期投与後の免疫抑制作用による二次的変化と考えら

れた。免疫抑制作用は，JAK1 阻害剤の長期投与により予想される薬理作用に一致するものである。

毛包虫症はイヌにおける寄生虫性皮膚疾患であり，副腎皮質機能亢進症又は甲状腺機能低下症といった代謝性疾患，細胞傷害性薬剤の投与及びコルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤の長期使用に関連づけられている。ニキビダニは，通常，イヌを含む多くの健康な哺乳類の皮膚における毛包及び皮脂腺に生息している。イヌにおける毛包虫症の症状発現がみられるのはニキビダニの数が過剰になったときであり，宿主・寄生虫平衡状態の破綻が示唆される。この試験で 1.5 mg/kg/日の動物にみられた毛包虫症の特徴は，口唇周囲及び足指の皮膚における局所的な腫脹，紅斑又は脱毛並びにニキビダニの存在であった。イヌ毛包虫症の病因は，まだ完全には把握されていないが，免疫が抑制された宿主における発症を裏付ける多くのエビデンスが存在する。一部の試験では，全身性毛包虫症を有するイヌにおいて T リンパ球数減少に関連する免疫機能異常がみられることが判明している（4.3.4-18 項）。ウパダシチニブをイヌに長期投与したところ，高用量で毛包虫症が発現したことから，免疫機能の変化によりニキビダニが増殖し，その結果として臨床的疾患の発症に至ったと考えられる。感染症のリスク増加はヒトにおいて問題となる可能性があるが，臨床条件下でのモニタリングが可能である。感染症の発現率増加は，ウパダシチニブの臨床試験で報告されており，トファチニブ及びバリシチニブといった他の JAK 阻害剤を投与した場合にも報告されている（4.3.4-6 項，4.3.4-7 項）。

イヌにおける指間足皮膚炎はケージ飼育のビーグル犬で一般にみられるものであり，足の水かきの摩擦又は外傷によって生じる場合がある。この状態には，外傷，異物，過敏症反応並びに毛包虫症及び細菌又は酵母感染といった免疫抑制関連の障害を含む複数の原因が存在する可能性がある。指間嚢胞は足皮膚炎ではしばしば観察され，足の指間腔における硬い結節状の腫脹である。これらの慢性病変は，ケージのフローリングなどにより引き起こされる足外表の外傷により誘発されることがある（4.3.4-19 項，4.3.4-20 項）。イヌ 39 週間反復投与毒性試験では，対照群の動物にも指間皮膚及び排出リンパ節の炎症がみられたが，ウパダシチニブ投与群のイヌでは所見の発現頻度及び / 又は重症度が増加したことから，免疫抑制の役割が示唆された。イヌにおけるこの臨床状態はヒトへの関連性はないものの，その発現はヒトにウパダシチニブを投与した際の感染症リスク増加を示唆するものである。

免疫機能に対するウパダシチニブの影響を評価するため，Sprague-Dawley ラットを用いた TDAR 試験（2.6.6.8.1.1 項）を，5，30 及び 60 mg/kg/日の用量で実施した。TDAR 試験における Sprague-Dawley ラットの使用を選択した理由は，薬理作用がみられるげっ歯類の動物種であり，一般毒性試験に使用されているからである。低分子の TDAR 試験は，適切であればげっ歯類を用いて実施するのが簡便であり，より多数の動物を使用することが可能である。ラットを用いた TDAR 試験の結果により，ウパダシチニブは抗 KLH IgM 及び IgG T 細胞依存的抗体応答を抑制することが示され，16 週間の休薬期間により，これらの変化の回復性が示された。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 15－63 日目に投与した GLP 適用の幼若ラット毒性試験（2.6.6.6.4.2 項）においても，TDAR 試験を実施した。幼若ラットにおけるウパダシチニブの曝露量は，ラット 26 週間反復投与毒性試験における成獣ラットの曝露量と同

程度であった（2.6.6.3.4 項）。TDAR 試験の結果により，ウパダシチニブを生後 15－59 日目の幼若ラットに投与すると，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，ラット及びイヌの反復投与毒性試験で得られた証拠の重みはウパダシチニブの免疫調節作用に一致するものであり，その結果として，イヌでは二次的な日和見感染が生じ，成獣及び幼若ラットでは T 細胞依存的抗体応答が抑制された。

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（2.6.6.4 項）。細菌を用いる復帰突然変異（Ames）試験において，ウパダシチニブの変異原性は認められなかった。ウパダシチニブは，*in vitro* 染色体異常試験においても，染色体構造異常については陰性であった。代謝活性化非存在下条件での 4 時間曝露又は 20 時間連続曝露により，倍数性（数的異常）の有意な増加が認められた。倍数性細胞の増加は *in vitro* 試験において一般にみられるものであり，それ自体が異数性誘発能を示すものではない（4.3.4-10 項）。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異数性誘発能はないことが確認され，ヒトへの遺伝毒性のリスクはないことが示された。

がん原性試験

ウパダシチニブのがん原性試験を，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス及び Sprague-Dawley ラットを用いて実施した。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で設定した 5，10 及び 20 mg/kg/日の用量は，GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）の結果に基づくものであり，特別試験計画書評価に提出後，FDA がん原性評価委員会（以下「CAC」）により用量は承認された（2.4.1.1 項）。陽性対照群でみられた腫瘍の発現頻度及び種類は，このマウスモデルで一般にみられるものであった。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するがん原性のエビデンスを示さなかった（2.6.6.5.1 項）。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/日の雌マウス 25 例中 2 例で観察された。高用量の 20 mg/kg/日で最高のウパダシチニブ曝露量がみられ，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 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，前述のラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4 項）の結果に基づいて設定し，特殊試験計画書評価を FDA CAC に提出したところ，用量は承認された（2.4.1.1 項）。がん原性試験の用量は，雄ラットでは 4，7.5 及び 15 mg/kg/日，雌ラットでは 3，7.5 及び 20 mg/kg/日とした。雌雄の Sprague-Dawley ラットでのウパダシチニブ関連の腫瘍発現頻度の増加は，いずれの用量においてもみられず（2.6.6.5.2 項），増殖性の変化も認められなかった。高用量（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 であり，高用量（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 15 mg QD の用量で投与したときの臨床曝露量の 3.2 倍であり，高用量の雌ラットにおける曝露量（AUC に基づく）は，日本人 RA 患者に 15 mg QD の用量で投与したときの臨床曝露量のそれぞれ 8.0 倍であった。

生殖発生毒性試験

受胎能への影響

GLP 適用の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において，ウパダシチニブは，雄では 50 mg/kg/日，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（2.6.6.6.1 項）。25 及び 75 mg/kg/日群でみられた胎児吸収（着床後胚・胎児死亡の増加を伴う）の増加は，重要な胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.2 項及び 2.6.6.6.2.3 項）で以下に述べるように，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。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。

胚・胎児発生への影響

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するため，胚・胎児発生に関する試験を実施した。これらの試験の結果によると，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。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（4.3.4-6 項，4.3.4-7 項）。

ラットでは，ウパダシチニブに関連する骨格奇形が，母動物毒性のみられない 4 mg/kg/日以上の用量で観察された。1.5 mg/kg/日では骨格奇形がみ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 日目における平均母動物曝露量（$AUC_{0\text{-}9hr}$）は 0.115 µg•h/mL であり，日本人 RA 患者に 15 mg QD の用量で投与したときの臨床曝露量と比較すると約 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/日の用量のみで心臓奇形がみられ，この用量での妊娠 18 日目における母動物曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 5.95 µg•h/mL であった。25 mg/kg/日では母動物毒性がみられ，その結果として流産の数が増加した。したがって，ウサギにおける NOAEL は 10 mg/kg/日に設定された。この用量での母動物曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 0.881 µg•h/mL であり，日本人 RA 患者に 15 mg QD の用量で投与したときの臨床曝露量と比較すると 1.7 倍であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果によると，ウパダシチニブを器官形成期に妊娠動物に投与すると催奇形性を示す。

出生前及び出生後の発生への影響

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において，妊娠中及び授乳中の母動物の体重及び摂餌量の変化はみられず，検討したウパダシチニブのいずれの用量においても，分娩，授乳及び母動物行動への影響も認められなかった（2.6.6.6.3.1 項）。した

がって，ウパダシチニブの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曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は 1.09 µg•h/mL であった。ウパダシチニブは乳汁中に排泄され，授乳により出生児に移行する（2.6.4.6 項）。出生児（F1）にはウパダシチニブの影響はみられなかったことから，生後発達への影響のエビデンスは認められなかった。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。

幼若ラットを用いた試験

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観察されたが，腎尿細管変性 / 再生及びその他の標的器官毒性は認められなかった（2.6.6.6.4.2 項）。幼若ラットの試験では，1 歳以上の小児患者への投与をサポートするため，生後 15 日目以降にウパダシチニブを投与した。幼若ラットにおけるウパダシチニブの曝露量は，ラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4 項）における成獣ラットの曝露量と同程度であった。幼若ラットの 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 C_{max} は 2.24 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 3.71 µg•h/mL であった。

その他の毒性試験

光毒性

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（2.6.6.8.3.1 項）。ウパダシチニブは 200－380 nm の範囲の光を吸収し，皮膚に均等に分布する。*in vitro* 試験（ニュートラルレッド取込み光毒性試験）の結果が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。したがって，ウパダシチニブは，ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドライン」に従って適切に試験されており，ヒトにおける光毒性のリスクはないと考えられる（4.3.4-14 項）。

不純物の安全性確認及び管理

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，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，不純物である D* 及び E* の判定基準は ICH 安全性確認閾値の [redacted]%を上回る。 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，文献中で利用可能な毒性データに基づき，規格値を設定する（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）。ウパダシチニブの 60 mg/日における D* （[redacted]%）及び E* （[redacted]%）の規格設定によると，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 を十分に下回る（R&D/17/0449，4.3.4-8 項；R&D/17/0925，4.3.4-9 項）。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

*新薬承認情報提供時に置換

定する予定である。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（生涯 TTC 又は [redacted] µg/日に相当）未満である。

結論

ウパダシチニブのすべての重要な毒性試験及び関連する安全域の一覧を表 2.6.6-5 に示す。要約すると，ウパダシチニブの非臨床評価により，ヒトにおける潜在的リスク及び安全性の考察は十分に特徴づけられた。非臨床動物種におけるウパダシチニブに関連した変化の多くは，本薬の薬理活性に関連するものであり，所見としては，循環血中リンパ球減少，リンパ系組織の細胞充実性低下並びに赤血球造血抑制の結果としての RBC 量及び / 又は網状赤血球の減少が認められた。循環血中リンパ球及び RBC 量の変化は，ラット及びイヌのいずれにおいても回復性がみられた。イヌに長期投与したところ，これらの薬理作用の結果として，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。ラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験では，腎尿細管上皮の変性 / 再生が，日本人 RA 患者における有効曝露量を数倍上回る曝露量で認められた。ウパダシチニブを妊娠ラットに投与したところ，母動物毒性のみられない 4 mg/kg/日以上で胎児の骨格奇形がみられたのに対し，ウサギでは母動物毒性のみられる用量で心臓奇形が観察された。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，雌雄の受胎能への影響は認められなかった。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では，ウパダシチニブによる妊娠中及び授乳中の母動物の体重及び摂餌量への影響並びに分娩，授乳及び母動物行動への影響はみられず，いずれの用量においても，出生児（F1）の生後発達時に測定したいずれのパラメータにも変化は認められなかった。幼若ラットを用いた試験では，リンパ球及び RBC 量に対して同様の薬理作用が示された。幼若ラットでは，成獣と同程度の曝露量において，腎尿細管変性 / 再生やその他の標的器官毒性やは認められなかった。ウパダシチニブには遺伝毒性，光毒性及びがん原性はないと考えられ，一連の安全性薬理試験において安全性シグナルは確認されなかった（2.6.2 項）。

表 2.6.6-5. 重要な毒性試験及び関連する安全域

Study Type	Species	Duration	Study Report (Module)	NOAEL (mg/kg/day)	NOAEL Exposure (µg•h/mL)	Safety Margin [b] 15 mg	Adverse Findings Dose Exposure (µg•h/mL)
General Toxicology	Mouse (TgHras)	28–29 days	R&D/15/1235 (4.2.3.2-2)	40	2.02	3.9	None
	Rat (Sprague-Dawley)	29–30 days	R&D/11/1044 (4.2.3.2-3)	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 (4.2.3.2-4)	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 (4.2.3.2-6)	1.5	1.20	2.3	↓RBC mass (2.14)
		39 weeks	R&D/12/324 (4.2.3.2-7)	1.5	0.888	1.7	None
Carcinogenicity	Mouse (TgHras)	26 weeks	R&D/16/0988 (4.2.3.4.2-1)	20 [a]	1.14	2.2	No padacitinib-related tumors
	Rat (Sprague-Dawley)	104 weeks	R&D/15/0464 (4.2.3.4.1-1)	M: 15 [a] F: 20 [a]	M: 1.67 F: 4.17	3.2 8.0	No padacitinib-related tumors

表 2.6.6-5. 重要な毒性試験及び関連する安全域（続き）

Study Type	Species	Duration	Study Report (Module)	NOAEL (mg/kg/day)	NOAEL Exposure (µg•h/mL)	Safety Margin [b] 15 mg	Adverse Findings Dose Exposure (µg•h/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 (4.2.3.5.1-1)	M: 50 F: 75 (for fertility)	NA	NA	No effects on fertility
	Rat Embryofetal	GD 6–17	R&D/12/1109 (4.2.3.5.2-2)	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 (4.2.3.5.2-3)	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 (4.2.3.5.2-5)	10	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 (4.2.3.5.3-1)	10 (F0 and F1)	1.09	2.1	None
	Rat Juvenile	PND 15–63	R&D/17/0588 (4.2.3.5.4-2)	20	3.71	7.1 [c]	Mortality, ↓body weight gain, ↓body weight (8.73)

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

b. At 15 mg QD in adult RA Japanese patients, the mean steady state plasma exposure was 0.520 µg•h/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).

2.6.6.10 表及び図

表は本文中の表に示す。図はない。

2.6.6.11 参考文献

該当資料なし

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary

Table of Contents

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary 1
2.6.7.1 Toxicology - Overview 4
2.6.7.2 Toxicokinetics - Overview of Toxicokinetics Studies 8
2.6.7.3 Toxicokinetics - Overview of Toxicokinetics Data 10
2.6.7.4 Toxicology - Drug Substance 11
2.6.7.5 Single-Dose Toxicity - No Studies Conducted 14
2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity - Nonpivotal Studies 15
2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity 16
2.6.7.7.1 Repeat-Dose Toxicity - Report Title: Four-Week Oral Toxicity Study of A-1293543 Free Base (Hemihydrate) in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type (non-Transgenic Littermates) Mice (R&D/15/1235) 16
2.6.7.7.2 Repeat-Dose Toxicity - Report Title: Four-Week Oral Toxicity Study of A-1293543 in Sprague-Dawley Rats (with a Four-Week Recovery Period) (R&D/11/1044) 20
2.6.7.7.3 Repeat-Dose Toxicity - Report Title: 26-Week Oral Dose Toxicity Study with A-1293543 Tartrate in Sprague-Dawley Rats (R&D/12/544) 31
2.6.7.7.4 Repeat-Dose Toxicity - Report Title: Four-Week Oral Toxicity Study of A-1293543 in Beagle Dogs with a Four-Week Recovery Period (R&D/11/1001) 42
2.6.7.7.5 Repeat-Dose Toxicity - Report Title: Thirty-Nine Week Oral Toxicity Study of A-1293543 Tartrate in Beagle Dogs (R&D/12/324) 52
2.6.7.8 Genotoxicity: In Vitro 59
2.6.7.8.1 Genotoxicity: In Vitro - Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay with A 1293543 Free Form (R&D/11/1293) 59
2.6.7.8.2 Genotoxicity: In Vitro - Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test with A-1293543 Free Form (R&D/11/1294) 65
2.6.7.9 Genotoxicity: In Vivo 67