量と共に及び反復投与後に増加することが示された。数例の動物では明確な消失相がみられなかったため、$t_{1/2}$ の推定ができなかった。

フェーズ 1 に XL184 を投与した全投与群及びフェーズ 2 の 100 mg/kg/day 投与群において、毒性のによる瀕死状態のため安楽殺した。フェーズ 1 又はフェーズ 2 において死亡発見した動物はいなかった。フェーズ 1 において、XL184 を 1000 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 5 日間投与後に、雌雄 4 例ずつ安楽殺した。雄 1 例及び雌 1 例を 4 週間の回復期に割り付けたが、雄はその後健康状態の悪化のため 15 日目に安楽殺した。XL184 を 300 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 6 日間投与後に、雌雄 2 例ずつ安楽殺した。雄 1 例及び雌 1 例を 4 週間の回復期に割り付けた。XL184 を 100 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 7 日間投与後の 9 日目に、雌雄 3 例ずつ安楽殺した。本用量では 4 週間の回復期に割り付けた動物はいなかった。一般状態変化としては、自発運動低下、食欲不振及び重度脱水であった。摂餌量が減少し、体重も減少した。数例の動物は輸液治療を受け、その食事に缶詰食を補給した。ほとんどの臨床徴候は可逆的であると考えられ、回復した動物の摂餌量及び体重は改善し、全身健康状態も良好となった。

フェーズ 1 において、嘔吐及び糞異常（液状便、軟便及び／又は粘液便）に伴う脱水の臨床徴候が、溶媒対照及び XL184 を投与した動物でみられたが、これらの所見の重症度は用量依存的であるようであった。フェーズ 2 においては、溶媒の投与液量が一般状態及び動物の状態悪化に寄与するのかどうかを調べるため、投与量を 15 mL/kg から 1 mL/kg に減少した。5 日間の投与後に、フェーズ 2 の 100 mg/kg/day 投与群の動物（2 例/性）は同じ用量の XL184 を投与したフェーズ 1 の動物にみられたものと同じ一般状態変化を示した。この毒性のため、5 日目以降の投与は中止した。雌 1 例を 6 日目に瀕死状態のため切迫剖検し、残りの雌及び 2 例の雄には 4 週間の休薬回復期間を設けた。フェーズ 2 の 10 mg/kg/day 投与群の動物（2 例/性）は 14 日間の投与に忍容性を示し、摂餌量の有意な減少はみられず、投与期間中に体重に軽度の増加がみられた。

XL184 投与に関連する臨床病理学的変化は比較的非特異的で、用量依存的ではなく、脱水、ストレス、炎症及び食欲不振の状態に関連するものであった。100 mg/kg/day 以上の用量における血液学的パラメータの変化には、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加、並びにリンパ球絶対数の低下が含まれ、中等度～重度の網状赤血球絶対数の低下が最も顕著な所見であった。100 mg/kg/day 以上の用量で最も顕著な血液生化学的パラメータの変化は中等度～重度の総蛋白、グロブリン及びコレステロールの増加、並びに中等度～重度のナトリウム及びクロライドの減少であった。さらに雄及び／又は雌では、ALT 及び AST の増加、並びに尿素窒素、クレアチニン、リンの減少が含まれた。これらの臨床病理学的変化は投与の中止によって改善することが示された。10 mg/kg/day の用量では臨床病理学的パラメータの変化はみられなかった。

XL184 投与に起因する病理組織学的所見が、骨髄（細胞減少）及びリンパ系組織（脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節におけるリンパ球枯渇／壊死、消化管全体のパイエル板におけるリンパ球枯渇／壊死を伴う消化管病変）にみられた。1000 mg/kg/day 投与群の一部の動物にはパイエル板上部の上皮壊死及びそれに伴う急性炎症性浸潤がみられた。さらに食欲不振、脱水及び／又はストレスに伴うと考えられる病理組織学的所見が骨（遠位骨幹端の一次海綿骨の萎縮に関連する成長の停止）、膵臓（空胞化及びチモーゲン顆粒の減少）、胆嚢（分泌物の充満）、眼（角膜炎）及び中枢神経系組織（グリオーシス及び血管周囲性単核細胞浸潤）に

みられた。XL184 を 100 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 7 日間投与した後に安楽殺されたフェーズ 1 のイヌ（2 例/性別）及び XL184 を 100 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 5 日間投与した後に安楽殺されたフェーズ 2 の雄 1 例における病理組織学的所見は同様であった。
100 mg/kg/day の用量で投与後に回復した雄では投与に関連する病理組織学的所見はみられず、この用量では投与中止後に病変が回復する可能性が示唆された。しかし、XL184 を 300 又は 1000 mg/kg/day の用量で投与した後に休薬した動物において、消化管及び膵臓に XL184 に関連する病理組織学的病変がいくつかみられた。XL184 を 10 mg/kg/day の用量で 14 日間投与し、最終投与の 2 日後に安楽殺した動物においては投与に関連する病理組織学的変化はみられなかった。

本試験の結果に基づいて、XL184 を雌雄のビーグル犬に 1 日 1 回連続 14 日間投与した時の NOAEL は 10 mg/kg/day〔$AUC_{0\text{-}24}$ = 8,406 ng·hr/mL（雄）、11,408 ng·hr/mL（雌）〕と考えられた。

2.6.6.3.3.3 イヌにおける 6 ヵ月間反復投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-9、-10（評価）

非げっ歯類を用いた慢性毒性試験において、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は XL184 を 0.2、1.0、又は 5.0 mg/kg/day の用量でビーグル犬群（4 例/性/群）に 1 日 1 回連続 26 週間強制経口投与した。製剤は 1 mL/kg の投与液量で投与した。別途追加群（3 例/性）として、溶媒対照又は XL184 を 5.0 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 26 週間投与した後 28 日間の休薬期間を設けて、XL184 に関連する変化の回復性又は遅延発現を評価した。毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重及び摂餌量（週 1 回）、心電図（ECG）検査（投与前、26 週及び回復期の終了前）、眼科学的検査（投与前、最終投与後又は回復期間終了後の計画剖検時）、臨床病理学的検査（投与前、投与後 1 及び 3 ヵ月目、最終投与後又は回復期間終了後の計画剖検時）、剖検、器官重量及び試験計画書に規定される組織の病理組織学的検査に基づいて行った。投与前、並びに 1、28 及び 180 日目については投与 24 時間後まで 8 回の採取時点で、血漿中薬物濃度の解析用に血液試料を採取した。各個体及び群平均の血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、トキシコキネティクスモデリングを実施した。

トキシコキネティクス解析により、血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値はほぼ用量に比例して増加するのに対し、血漿中 C_{max} 値は用量比をやや下回って増加することが示された。反復投与後の XL184 の蓄積は少なく、180 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ 値は 1 日目と比べて最大でも 1.9 倍であり、蓄積の程度に用量又は性別が関連する傾向は示されなかった。XL184 の血漿中半減期は 3～17 時間の範囲であり、反復投与による明確な差は示されなかった。血漿中 t_{max} は投与後 1～3 時間以内であった。1 及び 28 日目の雄における曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} 値）は概して雌に比べてやや高く（2 倍以下）、曝露量に性差がある可能性が示唆された。

全ての動物は計画剖検時まで生存した。本試験においては、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG パラメータ、臨床病理学的パラメータ（血液学的、血液生化学的、血液凝固系、尿検査）、骨髄検査、又は剖検において被験物質に関連する明確な影響はみられなかった。

XL184 を投与した雌雄の生殖組織において、器官重量及び病理組織学的検査で以下のような変化が認められた。1.0 及び 5.0 mg/kg/day の主群における精巣絶対重量は、対照群の値と比べてそれぞれ 18%及び 33%減少し、5.0 mg/kg/day の回復群では 38%減少した。1.0 mg/kg/day 投与群の 4 例中 1 例（軽度）及び 5.0 mg/kg/day 投与群の 4 例中 2 例（1 例は極微及び 1 例は中等度）において、病理組織学的に両側精巣の精子低形成がみられた。5.0 mg/kg/day の回復群の 3 例中 1 例にも軽微な両側精巣の精子低形成がみられた。5.0 mg/kg/day の主群 4 例中 2 例（1 例は軽度、1 例は中等度）及び回復群 3 例中 1 例（軽度）の精巣上体において、両側性乏精子症とそれに伴う生殖細胞残屑が病理組織学的に確認された。0.2、1.0 及び 5.0 mg/kg/day の主群における卵巣絶対重量は、対照群の値と比べてそれぞれ 41%、34%及び 54%低下した。0.2 mg/kg/day 投与群の 4 例中 2 例、1.0 mg/kg/day 投与群の 4 例中 1 例及び 5.0 mg/kg/day 投与群の 4 例中 2 例に、病理組織学的に黄体のない卵巣がみられた。5.0 mg/kg/day 投与群の回復群の卵巣には器官重量減少又は組織形態学的所見はみられなかった。

本試験から得た所見のうち動物の健康に有害とみなされたものはなかった。したがって、XL184 をイヌに 1 日 1 回 6 ヵ月間投与した時の NOAEL は 5.0 mg/kg/day（雄及び雌においてそれぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ = 7,757 ng·hr/mL 及び 6,327 ng·hr/mL）と推定された。本試験において、雄及び雌における器官重量の減少と相関する生殖組織の病理組織学的所見は被験物質に関連したものであるとは断定できなかった。その理由としては、(1) 性成熟速度の自然なばらつきがあること、(2) 群の規模が小さかったこと、(3) 病理専門医の意見として、本慢性毒性試験にみられた精巣及び卵巣の器官重量の減少及び組織形態学的所見は、本試験で用いられたイヌ（投与開始時に約 12 ヵ月齢）など性成熟過程にある若齢成犬において一般にみられる所見であること、が挙げられる。XL184 が生殖系組織に及ぼす影響をより正確に評価するために、本試験で用いられた用量よりも高用量の XL184 を用いて第 2 の慢性毒性試験を実施した。

非げっ歯類を用いた第 2 の慢性毒性試験において、溶媒対照〔EtOH : PEG 400 : RO 水（5 : 45 : 50）〕又は XL184 を当初 30 mg/kg/day の用量でビーグル犬群（4 例/性別/群）に 1 日 1 回、予定された期間である連続 26 週間にわたり強制経口投与した。30 mg/kg/day 投与群において 10 日目に一般状態変化が発現したため、XL184 投与を中止して 11 日間の休薬期間を設け、その後用量を 20 mg/kg/day に減量して投与を再開し、111 日間（雄）又は 161 日間（雌）投与した。投与液は 3 mL/kg の液量で投与した。追加群（2 例/性別）には、溶媒対照のみ又は 30→20 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 111 日間（雄）又は 161 日間（雌）投与した後 28 日間の休薬期間を設けて最終剖検し、XL184 に関連する変化の回復又は遅延発現を評価した。毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重及び摂餌量（週 1 回及び 11 日目）、ECG 検査（投与前、投与最終週及び回復期の終了前）、眼科学的検査（投与前、その後は最終投与後又は回復期間終了後の計画剖検時）、臨床病理学的変化〔投与前、11 日目（臨床生化学／血液学的変化のみ）、13 週目及び最終投与後又は回復期間終了後の計画剖検時〕、肉眼剖検所見、器官重量の変化及び試験計画書に規定される組織の病理組織学的検査に基づいて行った。投与前並びに 1 及び 22 日目、19 週目（雄）及び 26 週目（雌）の投与 24 あるいは 48 時間後まで 8 回の採取時点で、血漿中薬物濃度の解析用に血液試料を採取した。各個体及び群平均の血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、トキシコキネティクスモデリングを実施した。

トキシコキネティクス解析により、各用量における初期投与日のデータに基づいて、血漿中 AUC_{0-24} 及び C_{max} 値は 20 mg/kg/day から 30 mg/kg/day の用量増加にほぼ比例して増加することが示された（それぞれ 22 及び 1 日目）。1 回投与量としての XL184 の用量比 1 : 1.5（20 : 30 mg/kg/day）に対し、平均 AUC_{0-24} 値は雄（1 : 1.3）及び雌（1 : 1.9）の両方で用量と共に増加し、平均 C_{max} 値も同様であった（雄で 1 : 1.5、雌で 1 : 1.4）。反復投与後の XL184 の蓄積は少なかった。20 mg/kg/day の用量で 22～132 日目（雄）又は 22 日目～26 週目（雌）まで投与した時、AUC_{0-24} 値は 22 日目の値の 101%（雄）及び 132%（雌）であった。XL184 の血漿中半減期は 5.00～7.65 時間の範囲であり、反復投与による明確な差は示されなかった。血漿中 t_{max} は投与後 1.83～2.33 時間以内にみられた。XL184 の曝露量に顕著な性差はみられなかった。

本投与群の雄 6 例中 2 例及び雌 6 例中 2 例が状態悪化のため計画剖検（180 日目）前に剖検された（71 及び 119 日目に雄 1 例ずつ、135 日目に雌 1 例）。これらの動物は食餌や輸液の補給にもかかわらず体重及び水分状態を維持することができなかった。状態悪化の病理学的原因は特定されなかった。さらに 30→20 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回投与した雌 1 例が 179 日目に状態悪化のため剖検されたが、本例は最終投与後剖検例とみなされた。当初用量の 30 mg/kg/day 投与期間中にみられた一般状態変化は異常便（赤色便及び粘液便）であり、特に雌に多かった。より低用量の 20 mg/kg/day 投与群における XL184 に関連する一般状態変化は異常便（軟便、粘液便、水様便及び／又は変色便）、削痩、被毛の変色（白色）、被毛密度低下、皮膚の痂皮、皮膚の変色（灰色）、皮膚の弾力性の低下、体表温低下及び流涙であった。雄は一般状態変化の発現率が高かったことから、雌よりも影響が大きいと考えられた。ヒトにおける白斑と類似した軽度～重度の色素脱失とされた被毛及び皮膚の変色は、鼻孔、口唇及び眼瞼辺縁にみられた。雄では、体液の状態及び体重を総じて維持することができなくなったため、133 日目に投与を終了した。被毛の白色化、被毛密度低下、皮膚の痂皮及び流涙の一般状態変化は回復期にも継続してみられた。

XL184 を 30 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 10 日間投与後に、体重は雄及び雌でそれぞれ 11% 及び 9%減少した。11 日間の休薬期間後に、20 mg/kg/day の用量で XL184 の投与を再開した結果、対照群よりも低いものの投与期間中体重は維持された。投与終了時に、XL184 投与群の体重は対照群と比べて雄及び雌でそれぞれ 19%及び 5%低値であった。30 mg/kg/day の用量で 10 日間投与後には摂餌量も大幅に減少した（雌雄で対照群の 50%）。20 mg/kg/day の用量で XL184 の投与を再開したが、摂餌量は対照群よりも低いままであった。投与終了時に、XL184 投与群の摂餌量は対照群と比べて雄及び雌でそれぞれ 64%及び 37%低値であった。

XL184 を 30 mg/kg/day の用量で投与した時の血液学的パラメータの変化として、雄でヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少、雌雄でリンパ球数減少がみられた。これらの変化は 20 mg/kg/day の投与終了時までには対照群の値と同等の水準にまで改善した。しかし、網状赤血球数は 20 mg/kg/day 投与終了時においても雌雄で有意に低かった。血液生化学的検査では投与期間を通して概ね変化は小さいことが示された。20 mg/kg/day での投与終了時に、雌雄においてアルブミン及びアルブミン／グロブリン比が低下し、雄において AST 及び ALT 値がやや増加した。28 日間の回復期間終了時に、XL184 に関連する血液学的又は血液生化学的パラメータの変化はみられなかった。

雌雄両方において生殖組織に被験物質に関連する病理組織学的変化がみられた。雄において、4 例中 3 例に両側精巣の精子低形成（1 例は中等度、2 例は重度）、並びに精巣上体の乏精子症がみられた。回復群のイヌ 2 例中 2 例にも両側精巣の精子低形成（中等度）がみられた。雌において、4 例中 4 例に乳腺の腺組織減少が、4 例中 3 例に卵巣の黄体欠如及び子宮の腺組織減少がみられた。これらの病理組織学的変化は、4 週間の休薬回復期間終了後にはみられなかったため、可逆的であると考えられた。XL184 を投与したイヌにおいては 18～26 週の投与期間終了時に精巣及び卵巣重量も減少し（対照群と比べてそれぞれ 58%及び 54%低値）、4 週間の休薬回復期終了後にも低下したままであった（対照群と比べてそれぞれ 63%及び 18%低値）。これらの動物における生殖組織（精巣、精巣上体、卵巣、乳腺、子宮）の組織像は性成熟に達していない動物の組織像と同様であった。本試験のイヌは投与時点でほぼ 12 ヵ月齢であり、施設で交配したビーグル犬が性的に成熟する時期であると考えられるが、上記は被験物質に関連する直接的な影響であると考えられる。その理由は、(1) 本試験における生殖組織の組織学的所見及び器官重量の減少は、XL184 を低用量（0.2～5 mg/kg/day）でイヌに投与した以前の慢性毒性試験でみられた結果と一致すること、そして、(2) いずれの試験でも溶媒対照を投与したイヌには生殖組織に同等の変化がみられなかったこと、である。XL184 を投与した雄（途中剖検の 2 例及び最終投与後計画剖検の 1 例）及び雌（途中剖検の 1 例）の両方に中等度の胸腺のリンパ球枯渇がみられたが、回復群の動物にはみられなかった。これらの動物では、胸腺のリンパ球枯渇は XL184 投与に直接関連するか、全般的な健康状態不良に関連する間接的影響であると考えられる。

本試験でみられた XL184 の投与に関連する可能性があるとみなされた生殖組織の病理組織学的所見に基づいて、XL184 を 1 日 1 回 4 ヵ月間（雄）又は 6 ヵ月間（雌）投与したイヌの NOAEL は 20 mg/kg/day 未満（雄及び雌においてそれぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ = <18,800 ng·hr/mL 及び <24,800 ng·hr/mL）であると考えられた。NOAEL における AUC は 60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 0.6 倍以下と推定される。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた in vitro 遺伝毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-1（参考）、-2（評価）

初期のスクリーニング試験での陰性結果に続き、複数の Salmonella typhimurium 試験株（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）のヒスチジン遺伝子座及び Escherichia coli 試験株（WP2 uvrA）のトリプトファン遺伝子座への復帰突然変異誘発作用を、哺乳類ミクロソーム代謝活性化系の存在及び非存在下において評価した。用量設定試験は、TA100 及び WP2 uvrA 株を用い、10 用量（6.67～5000 µg/プレートの範囲）の XL184 について代謝活性化有無の条件で実施した。本試験では、S.typhimurium 試験菌株 TA98、TA100、TA1535 および TA1537、E.coli の試験菌株 WP2 uvrA を用い、最低 6 用量（33.3～5000 µg/プレート）の XL184 について実施した。また陽性対照として直接に変異原性を示す化合物又は代謝活性化を要する変異原性化合物を全ての試験菌株で評価した。その結果、初期のスクリーニング変異原性試験の陰性結果を、別の独立した試験においても確認した。

初期および確認試験ともに、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても復帰変異体の平均出現数に有意な増加はみられなかった。これらの結果に基づいて、XL184 は細菌を用いた in vitro 遺伝毒性試験において変異原性陰性であると判断された。

2.6.6.4.1.2 哺乳類細胞を用いた in vitro 遺伝毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-3（参考）、-4（評価）

マウスリンパ腫を用いた突然変異スクリーニング試験は陰性であった。

XL184 の in vitro での染色体異常誘発作用を検討するため、培養ヒト末梢血リンパ球を用い哺乳類ミクロソーム代謝活性化系の存在下又は非存在下で評価した。XL184 の DMSO 溶液（最終濃度 750 µg/mL）を作成し、DMSO でさらに希釈した希釈液を、最終投与量 1%（10 µL/mL）でアッセイプレートに添加した。初期の染色体異常試験では、15 濃度を（最終濃度 5.09～750 µg/mL）代謝活性化系の添加および非添加の条件で約 3 時間処理し、培養開始から約 22 時間後に回収した。代謝活性化系の非存在下の 4 濃度（180、257、368、又は 525 µg/mL）及び代謝活性化系の存在下の 4 濃度（88.2、126、180 及び 257 µg/mL）について染色体異常評価を行った。また代謝活性化非存在下の陽性対照としてマイトマイシン C を、代謝活性化系存在下の陽性対照としてシクロホスファミドをそれぞれ用いた。染色体異常、倍数性、又は核内倍加を示す細胞の有意な増加は、代謝活性化系の存在下又は非存在下それぞれいずれの濃度においてもみられなかった。

確認のための染色体異常試験を、代謝活性化系の非存在下で約 22 時間処理および代謝活性化系存在下で約 3 時間処理の条件で実施した。XL184 の最終濃度は、代謝活性化系を添加しない条件では 14.8～750 µg/mL、代謝活性化系を添加した条件では 30.3～750 µg/mL であった。代謝活性化系非存在条件では 3 濃度（14.8、21.2 及び 30.3 µg/mL）、代謝活性化系存在条件では 4 濃度（88.2、126、180 及び 257 µg/mL）について染色体異常試験を実施した。染色体異常、倍数性、又は核内倍加を示す細胞の有意な増加は代謝活性化系の存在下又は非存在下それぞれいずれの濃度においてもみられなかった。

本試験の結果に基づき XL184 は代謝活性化系の有無に関わらず、ヒト末梢リンパ球培養液における染色体異常の誘発について陰性とみなされた。

2.6.6.4.1.3 哺乳類を用いた in vivo 遺伝毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.3.2-1（評価）

XL184 の in vivo 染色体異常誘発作用を、マウス骨髄における多染性赤血球（PCE）中の小核を検出することによって評価した。この試験の本試験では、CD-1（ICR）マウス（雄 5 例/群）に、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕、陽性対照シクロホスファミド（80 mg/kg/day、RO 水溶媒）、又は XL184 を 500、1000 又は 2000 mg/kg/day の用量で単回投与（強制経口）した。用量設定試験では、最高 2000 mg/kg/day まで投与してもマウスに毒性又は死亡はみられなかった。本試験では、投与 48 時間後に安楽殺した 2 つの追加コフォート（溶媒対照及び 2000 mg/kg/day）以外のすべてのコフォートは投与 24 時間後に安楽殺した。血漿中 XL184 濃度を測定するための血液試料は、トキシコキネティクス解析にのみ用いるコフォート（雄 3 例/用量）から投与 1 時間後に採取した。骨髄を抽出し、1 例につき 2000 個以上の PCE を分析して小核の出現頻度を評価した。また 1 例あたり最初の 500 個以上の赤血

球における PCE 及び染色体正常赤血球（NCE）の数をカウントすることによって細胞毒性を評価した。

XL184 は、最高 2000 mg/kg/day までの用量において、毒性の臨床徴候、骨髄に対する細胞毒性（PCE : NCE 比に統計学的に有意な低下はみられなかった）及び小核を有する PCE の統計学的に有意な増加のいずれも誘発しなかった。2000 mg/kg/day 投与 48 時間後の試料において、小核 PCE の統計学的に有意な減少がみられた。2000 mg/kg/day 投与 1 時間後の XL184 の血漿中濃度は 35,900 ng/mL であった。一方で、陽性対照であるシクロホスファミドは小核を有する PCE の統計学的に有意な増加を誘発した。以上のことから、XL184 は本試験条件における染色体異常誘発作用は陰性と評価された。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.5.1 rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.2-1（評価）

XL184 のがん原性については、Special Protocol Assessment（SPA）のもと、001178-T（トランスジェニック）rasH2 マウス（各群雌雄各 25 匹）に XL184 を 26 週間以上連日強制経口投与（5 mL/kg）することによって評価した。XL184 は、0〔溶媒の EtOH : PEG400 : RO 水（5 : 45 : 50）〕、2.0、5.0 及び 15.0 mg/kg/day を投与した。追加の投与群（各群雌雄各 20 匹）として、陽性対照群には 1 日目に N-メチル-N-ニトロソ尿素（MNU）を単回腹腔内注射した。生死、一般状態、体重及び摂餌量の観察又は測定、並びに臨床病理学的検査及び剖検を実施した。がん原性は、触診による腫瘤の有無、生死データ及び剖検所見に基づいて評価した。

陽性対照の MNU 投与群では、明らかながん原性が確認された。XL184 の 2.0、5.0 及び 15.0 mg/kg/day 投与群では、病理組織学的検査において XL184 に関連した腫瘍性病変は認められなかった。XL184 に関連する肉眼的所見として、15.0 mg/kg/day 投与群の雌 1 例で腺胃部に上皮過形成に関連する膨隆がみられた。XL184 に関連する組織学的な非腫瘍性所見としては、15.0 mg/kg/day 投与群の一部で、脾臓辺縁帯における軽度から中等度のリンパ球減少、腺胃部及び十二指腸における軽度から中等度の上皮過形成、並びに膵外分泌腺における軽微から軽度のチモーゲン顆粒の減少が認められた。

2.0 及び 5.0 mg/kg/day 投与群では、XL184 に関連した死亡は認められなかった。15.0 mg/kg/day 投与群の雄では、対照群の雄より死亡率が高かった（その傾向は雌では認められなかった）が、被験物質のがん原性評価の妨げにはならなかった。途中剖検したマウスは、対照群の雄 1 例・雌 3 例、RO 水投与群の雄 1 例・雌 2 例、XL184 の 2.0 mg/kg/day 投与群の雌 5 例、5.0 mg/kg/day 投与群の雄 1 例、15.0 mg/kg/day 投与群の雄 9 例・雌 3 例、陽性対照群の雄 16 例・雌 15 例であった。残りのマウスは、計画剖検時まで生存した。陽性対照（MNU 投与）群の生存率の低下は、主に、悪性リンパ腫、扁平上皮癌（非腺胃部）、血管肉腫などの悪性腫瘍の発現と関連していた。

XL184 に関連する一般状態の変化として、15.0 mg/kg/day 投与群では不正咬合及び被毛の白色化がみられた。不正咬合及びその他の歯に関する所見が認められたマウスでは、摂食能が障害されないように、飼料は砕いて与えられた。不正咬合及び被毛の白色化は、程度が軽度であり、標的活性に矛盾しないため、毒性変化ではないと判断された。

15.0 mg/kg/day 投与群の雄では、85 日目から投与期間終了まで、平均体重が全般的に低値であった（対照群に比し−7%～−19%）。また、5.0 mg/kg/day 投与群の雄でも、平均体重は対照群と比較して低値傾向を示したが、統計的に有意な抑制は 169 日目にのみ認められた（−8%）。5.0 及び 15.0 mg/kg/day 投与群の雌では、平均体重は全般的にやや低値傾向を示し（それぞれ対照群に比し−3%～−8%及び−4%～−14%）、それぞれ 36 日目及び 18 日目以降一貫していた。摂餌量に影響は認められなかった。

投与 184 日目には、XL184 に関連する血液学的影響として、15.0 mg/kg/day 投与群で赤血球数の軽度低値、平均血球容積の軽度高値及び平均赤血球血色素濃度の軽度高値がみられた。2.0 mg/kg/day 投与群の雌及び 5.0 mg/kg/day 以上の群では、血小板数の軽微な低値も認められた。XL184 に関連した血液学的変化の程度は小さく、組織学的に関連する所見はなかった。XL184 の 2.0、5.0 及び 15.0 mg/kg/day の 184 日間投与で、血液腫瘍発現率の高値は認められなかった。

以上のように、001178 T (hemizygous) rasH2 マウスへの XL184 の 2.0、5.0 及び 15.0 mg/kg/day の 1 日 1 回 26 週間強制経口投与では、XL184 が発がんを亢進する組織学的所見は確認されなかった。XL184 に関連する所見として、15.0 mg/kg/day 投与群の雄では死亡率の軽微な高値、15.0 mg/kg/day 投与群では不正咬合及び被毛の白色化、15.0 mg/kg/day 投与群の雄並びに 5.0 及び 15.0 mg/kg/day 投与群の雌では体重低値がみられ、また、15.0 mg/kg/day 投与群の一部では組織学的検査により、非腫瘍性所見として脾臓辺縁帯における軽度から中等度のリンパ球減少、腺胃部及び十二指腸における軽度から中等度の上皮過形成、並びに膵外分泌腺における軽微から軽度のチモーゲン顆粒の減少が認められた。したがって、本試験条件下での腫瘍形成に対する NOEL は 15.0 mg/kg/day である。

XL184 の 4 週間反復投与毒性試験における rasH2 マウスでの 15.0 mg/kg/day 投与時の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$：雄及び雌でそれぞれ 104,000 ng·hr/mL 及び 74,700 ng·hr/mL）は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常状態の血漿中曝露量の 2.3 倍以上と推定される。

2.6.6.5.2 ラットにおける 2 年間がん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.1-1（評価）

ラットにおける XL184 の 2 年間がん原性試験において、XL184（用量：0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day）を成獣の Sprague-Dawley ラット（毒性評価群：50 匹/性/群、TK 評価群：9 匹/性/群）に 1 日 1 回強制経口投与〔溶媒のエタノール：ポリエチレングリコール：逆浸透水 = 5：45：50、（v:v:v）〕で 104 週間投与した。2 つの対照群（毒性評価群：50 匹/性/群；TK 評価群：3 匹/性/群）は媒体のみか逆浸透水のみを投与された。発がん性は生死、一般状態観察、体重、摂餌量、臨床検査及び剖検で評価された。血液サンプルは TK 評価のために採取された。

XL184 投与で投与量依存的な生存率の減少が認められた。1.0 mg/kg/day 投与群では、雄は 83 週以降、雌は 89 週以降の投与が中止され、その他の投与群では雄は 104 週、雌は 98 週以降の投与が中止された。XL184 の 1.0 mg/kg/day 投与群では、対照群と比較して体重減少及び体重増加率の減少が認められ、雌では摂餌量の減少も伴ったが、毒性とは判断されなかった。媒体と水を投与した対照群の間で、検査項目（生死、一般状態、摂餌量、臨床検査あるいは

剖検）の結果に差は認められなかった。水を投与した対照群のラットは媒体投与対照群のラットに比べて、体重増加がわずかに上回った。

XL184 投与に関連した腫瘍性変化は、良性の褐色細胞腫の単独あるいは悪性褐色細胞腫との複合発現の頻度の上昇が副腎髄質において、雄の 0.1 mg/kg/day 以上、雌の 0.3 mg/kg/day 以上の用量で認められた。投与終了時の血液学的検査結果では投与に関連した造血系への発がん作用は認められなかった。投与に起因した非腫瘍性変化は、0.1 mg/kg/day 以上の投与量で雄の腎臓、精巣、及び歯に、雌の副腎髄質及び胸骨に認められた。非腫瘍性変化は、0.3 mg/kg/day 以上の投与量で両性の舌及び盲腸に、雄の胸骨に、雌の肝臓、大腸、腎臓及び直腸に認められた。

以上のように、ラットへの XL184 の 0.1 及び 0.3 mg/kg/day の 1 日 1 回投与では、雄において 104 週まで、雌において 98 週まで生存率に影響は認められなかった。しかし、1.0 mg/kg/day 投与群では雄は 83 週、雌は 89 週までに生存率の減少が認められ、歯の白色化や欠損、不正咬合、液状便、削痩、体重減少を伴った。また、XL184 投与によって、発がん作用も認められ、0.1 mg/kg/day 以上の雄及び 0.3 mg/kg/day 以上の雌の副腎髄質では良性の褐色細胞腫の単独あるいは悪性褐色細胞腫との複合での誘発が認められ、0.1 mg/kg/day 以上の雌では副腎髄質の過形成を伴った。最低用量（0.1 mg/kg/day）では、投与 26 週における雌雄併合した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 187 ng/mL 及び 2,850 ng·hr/mL だった。0.1 mg/kg/day を投与したラットの曝露量は日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常状態の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）の 0.08 倍と推定される。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

XL184 の反復投与における生殖発生毒性は、ラット及びウサギを用いた用量設定試験及び主要試験で検討した（表 2.6.6.6-1）。また、これらの試験で測定した血漿中薬物濃度データを用いて、トキシコキネティクスも評価した。

2.6.6.6.1 ラット

2.6.6.6.1.1 ラットにおける発生毒性試験のための用量設定

：添付資料番号 4.2.3.5.2-1（参考）

用量設定試験の目的は、主要な発生毒性試験の用量設定として、妊娠ラットの器官形成期に XL184 を強制経口反復投与したときの母動物毒性及び胚・胎児毒性を検討することであった。交尾確認済みの雌の Sprague Dawley [Crl:CD(SD)]ラットに妊娠 6 から 17 日まで、5 mL/kg の投与液量で XL184 の 0〔溶媒の EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕、0.03、0.1、0.6、1、2.5、5 及び 7.5 mg/kg/day を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開を実施した。

母動物毒性として、5 及び 7.5 mg/kg/day 投与群で平均体重及び平均摂餌量の減少が認められ、5 mg/kg/day 投与群では死亡例が認められた。胚・胎児毒性として、1 mg/kg/day 以上の投与群では生存率に影響がみられた（着床後胚死亡率 100%）。0.6 mg/kg/day 投与群では胚・胎児の生存率及び発生に影響が認められた（着床後胚死亡率 16.6%、並びに投薬起因性の胎児水腫、口蓋／口唇裂、皮膚形成不全及び曲尾／痕跡尾などの外表異常）。したがって、主要試験における高用量としては 0.1 mg/kg/day が推奨された。

2.6.6.6.1.2 ラットにおける胚胎児発生試験とトキシコキネティクス評価

：添付資料番号 4.2.3.5.2-2（評価）

主要試験（GLP 適用）の目的は、妊娠ラットの器官形成期に XL184 を強制経口反復投与したときの母動物毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性を評価するとともに、トキシコキネティクスを検討することであった。交尾確認済みの雌の Sprague Dawley [Crl:CD(SD)]ラットに 妊娠 6 から 17 日まで、10 mL/kg の投与液量で XL184 の 0〔溶媒の EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg/day を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開を実施した。トキシコキネティクス検体採取用のラットは別途準備し、投与後の所定の時点における血漿中 XL184 濃度の測定に供した。血液サンプルは、母動物では妊娠 6 から 17 日まで、胎児では妊娠 18 日に採取した。

XL184 を妊娠ラットに単回投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg/day の用量に比例して増加した。終末相半減期は、排泄相の終結が認められなかったため算出されなかった。妊娠 6 から 17 日までの反復投与後、XL184 の蓄積は軽微であった。なお、妊娠 18 日時点の胎児において血中 XL184 は濃度測定可能な程度存在した。

母動物における NOEL は 0.1 mg/kg/day であった（体重及び摂餌量に影響がなかったことに基づく）。当該 NOEL に対応する XL184 の曝露量（AUC_{0-24}）は 1,490 ng·hr/mL である。0.03 及び 0.1 mg/kg/day 投与群では投与に関連した着床後胚死亡率が増加したことから、胚・胎児の生存に対する NOEL は 0.01 mg/kg/day（AUC_{0-24} = 168 ng·hr/mL）であり、当該 NOEL での曝露における母動物の血漿中濃度は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連投したときの定常期の血漿中濃度の 1%未満と推定される。胚・胎児の発生に対する NOEL は 0.1 mg/kg/day であった（胎児重量に投薬起因性の影響がなかったことに基づく）。本試験では、胎児の外表、内臓及び骨格に変異又は発育異常は認められず、胚・胎児の発生に対する NOEL も 0.1 mg/kg/day であった。

表 2.6.6.6-1　XL184 の非臨床生殖発生毒性試験

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	用量	主な毒性所見	AUC_{0-24}[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
4.2.3.5.1-1	ラット	適用	経口	1.0 mg/kg[b]	雄：NOAEL（生殖機能及び受胎能）、雌：LOAEL（着床前後の胚死亡率及び胚吸収率の増加）	20700 (M) 19300 (F)	1260(M) 1170 (F)	17.7(M) 22.4 (F)
				2.5 mg/kg[b]	雄：体重、摂餌量、生殖組織重量、受胎能及び精子数の減少、雌：発情周期の変化、100%不妊	52600 (M) 73200 (F)	3880(M) 5380 (F)	9.5 (M) ND (F)
				5.0 mg/kg[b]	雄：体重、摂餌量、生殖組織重量、受胎能及び精子数の減少、瀕死状態で安楽殺（39 日目）、雌：発情周期の変化、100%不妊	148000 (F)	11600 (F)	ND (F)
4.2.3.5.2-1	ラット	非適用	経口	0.03～0.1 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	子宮重量の減少（主に胎児重量の減少による）；着床後胚死亡率又は生胎児数は増加せず	ND	ND	ND
				0.6 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	外表の変異（後肢腫脹、巻尾）及び異常（浮腫、口蓋裂、口唇裂、曲尾／痕跡尾、皮膚形成不全）；子宮重量の減少（主に着床後胚死亡の増加による）	ND	ND	ND
				≥1 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	全胎児の完全な早期胚吸収；子宮重量の減少（着床後胚死亡の増加）	ND	ND	ND
				≥5 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	体重、摂餌量、子宮重量の減少；途中死亡	ND	ND	ND
4.2.3.5.2-2	ラット	適用	経口	0.01 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	NOEL（胚・胎児の生存）	168	8.6	ND
				0.03 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	着床後胚死亡の増加	469	29.0	ND
				0.1 mg/kg qd 妊娠 6～17 日	着床後胚死亡の増加；NOEL（胚・胎児の発生）	1490	97.4	ND
4.2.3.5.3-1	ラット	非適用	経口	0.3 mg/kg qd 妊娠 10～21 又は 14～21 日	妊娠 10～21 日：NOAEL	ND	ND	ND
				1 mg/kg qd 妊娠 10～21 又は 14～21 日	妊娠 10～21 日：胎児重量の減少、髄膜脳瘤及び短尾発現率の増加 妊娠 14～21 日：NOAEL	ND	ND	ND
				3 mg/kg qd 妊娠 10～21 又は 14～21 日	妊娠 10～21 日：同腹児全死亡（早期胚吸収、着床前後の胚死亡の増加） 妊娠 14～21 日：胎児重量の減少、発育異常（全身性浮腫、小顎、屈曲尾）の増加	ND	ND	ND

表 2.6.6.6-1　XL184 の非臨床生殖発生毒性試験（続き）

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	用量	主な毒性所見	AUC_{0-24}[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
4.2.3.5.3-2	ラット	適用	経口	0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg qd 妊娠 10 日～哺育 20 日	いずれの用量でも出生前及び出生後の評価で F0 母動物又は F1 出生児に XL184 に関連した影響なし NOAEL：0.3 mg/kg/day	ND	ND	ND
4.2.3.5.4-1	ラット	非適用	経口	0.3 mg/kg qd 出生後 12～35 日	NOAEL	M: 7190 F: 7510	M: 361 F:356	ND
				1 mg/kg qd 出生後 12～35 日	体重減少、歯の変化	M: 22500 F: 20600	M: 1350 F: 1160	ND
				3/2 mg/kg qd 出生後 12～35 日	3 mg/kg/day で出生後 18 日以降の途中死亡；出生後 20 日に 2 mg/kg/day に減量、体重減少、歯の変化	M: 66600 F: 64100	M: 3730 F:3400	ND
4.2.3.5.4-2	ラット	適用	経口	0.3 mg/kg qd 出生後 21～35 又は 21～70 日	NOAEL（出生後 21～35 日及び 21～70 日） 出生後 12～35 日、21～70 日：脾臓の組織学的変化（非毒性）	M: 6000 F:6880	M: 229 F: 255	ND
				1 mg/kg qd 出生後 21～35 又は 21～70 日	出生後 21～35 日：子宮及び脾臓の組織学的変化 出生後 21～70 日：脾臓及び肝臓の組織学的変化（雌のみ）	M: 20000 F: 20200	M: 825 F: 780	ND
				2 mg/kg qd 出生後 21～35 又は 21～70 日	歯の変化、体重、摂餌量、骨（大腿骨）の塩量及び密度の減少 出生後 21～35 日：卵巣、子宮及び脾臓の組織学的変化 出生後 21～70 日：脾臓（雌雄）、肝臓及びリンパ節の組織学的変化（雌のみ）	M: 37300 F: 46400	M: 1300 F: 2240	ND
4.2.3.5.3-2	ラット	適用	経口	1 mg/kg qd 出生後 12～35 又は 12～70 日	体重、摂餌量、骨（大腿骨）のミネラル量及び密度の減少 出生後 12～35 日：消化管、骨髄及び生殖器の組織学的変化 出生後 12～70 日：上記及び腎臓の組織学的変化	ND	ND	ND
				2 mg/kg qd 出生後 12～35 又は 12～70 日	途中死亡、体重、摂餌量、骨（大腿骨）のミネラル濃度及び密度の減少 出生後 12～35 日：リンパ組織、消化管、骨髄及び生殖器の組織学的変化 出生後 12～70 日：上記、腎臓及び肝臓の組織学的変化	ND	ND	ND
4.2.3.5.2-3	ウサギ	非適用	経口	0.5 mg/kg qd 妊娠 7～20 日	NOEL	ND	ND	ND
				≥2.5 mg/kg qd 妊娠 7～20 日	胎児変異（後肢腫脹）発現率の増加	ND	164[c]	ND

表 2.6.6.6-1　XL184 の非臨床生殖発生毒性試験（続き）

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	用量	主な毒性所見	AUC_{0-24}[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
4.2.3.5.2-3	ウサギ	非適用	経口	≥7.5 mg/kg qd 妊娠 7～20 日	途中死亡；体重、摂餌量、子宮重量の減少、胎児生存率の低下（早期全胚吸収、着床後胚死亡の増加）、流産の増加	ND	ND	ND
4.2.3.5.2-4	ウサギ	適用	経口	1.0 mg/kg qd 妊娠 7～20 日	NOEL（胎児の発生／奇形）	984	86.2	8.3
				3.0 mg/kg qd 妊娠 7～20 日	胎児の脾臓の小型化、肺中葉の矮小化又は欠損（母動物毒性、胎児の骨格又は外表異常なし）；NOAEL（母動物毒性；胚・胎児の生存及び胎児の成長）	4240	295	7.6

AUC_{0-24}：0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、RCC：腎細胞癌、F：雌、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、LOAEL：最低毒性量、M：雄、ND：未測定あるいは未同定、NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、qd：1 日 1 回、$t_{1/2}$：終末相半減期.

a: 1 日目投与後のデータ

b: 雄は合計 10 週間投与（交配前 4 週間）、雌は交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 7 日まで投与

c: 2.5 mg/kg/day 投与の非妊娠ウサギ（3 例）で 1 日目の投与 6 時間後に認められた血漿中濃度の平均値

参考：日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期（19 日目）の平均血漿中濃度は約 37,513 ng·hr/mL であった（5.3.5.4-1）。

2.6.6.6.1.3 ラットにおける受胎能試験とトキシコキネティクス評価

：添付資料番号 4.2.3.5.1-1（評価）

主要試験の目的は、交配前及び剖検まで（雄）又は妊娠初期（雌）の雌雄ラットに XL184 を強制経口反復投与したときの毒性を検討するとともに、トキシコキネティクスを評価することであった。生死、一般状態、精子分析、並びに体重、摂餌量、剖検、帝王切開及び生殖器官重量のデータにおける変化に基づき、雌雄ラットにおける毒性、生殖腺機能、着床及び受胎能全般について評価した。

雌雄 Sprague Dawley [Crl:CD(SD)]ラットに、5 mL/kg の投与液量で XL184 の 0〔溶媒の EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕、1、2.5 及び 5 mg/kg/day を強制経口投与した。全ての雄には交配前の 28 日間以上と交配期間を含め、10 週間以上投与した。雌には交配前の 14 日間以上と、交配期間及び妊娠 7 日までの期間に投与した。交尾期間中は、投薬中の雌雄をつがいとした。妊娠 13 日に雌を剖検し、各個体の子宮内の生存及び死亡胎児並びに吸収胚の数と、卵巣の黄体数を調べた。全ての雄を剖検し、生殖能を評価した。トキシコキネティクス検体採取用のラットは別途準備し、投与後の所定の時点における血漿中 XL184 濃度の測定に供した。雄では投与 1 日目、28 日目及び最終日、雌では投与 1 日目、14 日目及び妊娠 7 日に採取した。

トキシコキネティクス評価の結果、雌雄ラットでは 1～5 mg/kg/day の用量範囲において、XL184 曝露量は用量にほぼ比例して、又は用量比をわずかに超えて増加することが示された。終末相半減期の平均値は、雌では 17.8～27.6 時間、雄では 8.77～17.7 時間であった。$AUC_{0\text{-}24}$ 値に基づくと、雄では投与 28 及び 70 日後、雌では投与 14 日後及び妊娠 7 日までの投与後に、XL184 の軽微な蓄積（2.1 倍未満）が認められた。

2.5 及び 5 mg/kg/day 投与群では、XL184 に起因した死亡が認められた。5 mg/kg/day 投与群の雄の死亡例は全て瀕死状態で安楽殺され、39 日目までに試験から除外された。5 mg/kg/day 投与群の雌 3 例は、25 日目に瀕死状態で安楽殺された。また、2.5 mg/kg/day 投与群の雄 2 例が、69 日目に瀕死状態で安楽殺された。毒性と判断された一般状態の変化は、2.5 mg/kg/day 投与群の雄の生存例では、耳介蒼白、削痩、歯の異常（欠損、極度な白色化、過長、不正咬合、切損又は上方への湾曲）、被毛の黄色化、赤色化又は粗剛化及び糞の変化（軟便、液状便、糞量減少又は排便なし）であった。5 mg/kg/day 投与群の雌でも同様の変化が観察されたが、2.5 mg/kg/day 投与群の雌では、歯の極度な白色化と被毛の黄色化又は赤色化に限られた。2.5 mg/kg/day 投与群の雄では体重及び摂餌量の平均値も有意に低値となったが、雌ではいずれの XL184 用量群でも認められなかった。

2.5 及び 5 mg/kg/day 投与群では、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢の器官重量絶対値の有意な低値がみられた。1.0 mg/kg/day 投与群の左側精巣の重量も有意に低値であった。2.5 及び 5 mg/kg/day 投与群では、対照群と比較して精子数及び精子濃度が有意に低値であった（それぞれ 35%及び 54%低値）。1.0 mg/kg/day 投与群の精子数及び精子濃度の変化（21%低値）は有意ではなかった。評価したいずれの用量の XL184 投与によっても精子の運動性に影響は認められなかった。2.5 及び 5 mg/kg/day 投与群では受胎可能な雄は存在しなかったが、1.0 mg/kg/day 投与群では雄の受胎能に影響はみられなかった。

2.5 及び 5 mg/kg/day 投与群では、用量依存的な発情間期の延長が観察された。雌の大部分では交尾が確認されたが（例：5 mg/kg/day 投与群では交尾率が 86%）、2.5 及び 5 mg/kg/day

投与群のいずれにおいても受胎率は 0%であり、どちらの用量群でも妊娠は認められなかった。また、1.0 mg/kg/day 投与群では、対照群と比較して着床前後の胚死亡率が有意に高く、受胎能及び胚・胎児生存率の低下がみられた。

生死、一般状態、体重及び摂餌量の変化に基づく NOAEL は、雄で 1 mg/kg/day、雌で 2.5 mg/kg/day であった。これらの NOAEL において、XL184 の曝露量（AUC_{0-24}）はそれぞれ 20,700 及び 73,200 ng·hr/mL に相当する。雄の生殖及び受胎能に関する NOAEL は 1 mg/kg/day であった。雌の生殖能、受胎能及び胚・胎児の生存に関する NOAEL は 1 mg/kg/day 未満であった（AUC_{0-24}：19,300 ng·hr/mL 以下）。これらの NOAEL において AUC は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期の AUC の 0.6 倍未満と推定される。

2.6.6.6.1.4 ラットにおける出生前及び出生後の生殖毒性に関する用量設定試験とトキシコキネティクス評価

：添付資料番号 4.2.3.5.3-2、4.2.3.5.2-2（評価）、4.2.3.5.3-1（参考）

本探索的試験は、出生前及び出生後の発生毒性の主要試験における用量設定を目的として、胎児器官形成期の妊娠 10 又は 14 日から妊娠ラットに XL184 を連日強制経口投与したときの母動物毒性及び胚・胎児毒性を検討するために実施した。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S5 に従えば、出生前及び出生後の生殖毒性の試験における投与は、胚・胎児発生のステージ 3（C）（着床から硬口蓋閉鎖まで）での曝露を確保するために妊娠 6 日に開始すべきとされている。しかし、既に実施した胚・胎児発生に関する試験では、ICH ステージ 3（C）を含む妊娠初期（妊娠 6 から 17 日）のラットに XL184 を投与した場合、0.03 mg/kg/day のような低用量においても着床後胚死亡率の増加が認められた。初期に実施した試験における着床後胚死亡に対する NOEL は 0.01 mg/kg/day であり、本用量設定試験で妊娠 10 日から XL184 を投与した場合より約 30 分の 1 であった。当該 NOEL 曝露時の母動物の血漿中薬物濃度は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期の血漿中濃度の 1%未満と推定される。本用量設定試験は、より高用量の XL184 を妊娠 6 日より遅い時期の妊娠ラットに投与し（妊娠 10 又は 14 日に開始）、全身曝露量をさらに高めるとともに、胎児毒性も軽減することが可能か検討するために実施した。

本用量設定試験では、XL184 の 0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day を、各群 6 匹の交尾確認済みの雌の Crl:CD(SD)ラットに、妊娠 10 から 21 日まで（それぞれ群 1～5）又は妊娠 14 から 21 日まで（それぞれ群 6～9）、1 日 1 回連日強制経口投与した。生死、一般状態、体重、摂餌量、生殖機能、剖検所見、帝王切開時データ及び胎児外表の評価結果に基づき、毒性を評価した。試験中、妊娠中絶又は途中死亡は認められなかった。

群 1～5（妊娠 10 から 21 日の投与群）では、群 5（3 mg/kg/day）において早期胚吸収及び着床後胚死亡が増加し、全腹で全胎児死亡が認められ、被験物質に関連する毒性変化と判断した。また、群 5 では、有意な妊娠子宮重量の低値及び補正体重（子宮摘出後のカーカス重量）の高値が認められた。群 4（1 mg/kg/day）では、平均胎児重量及び雄胎児重量が低値であり、被験物質に関連する毒性変化と考えられたが、高用量群（群 5）では全ての同腹児が死亡していたため、用量依存性の評価はできなかった。外表観察では、群 4 において髄膜脳瘤の発現率が高く、全 5 腹、63 胎児中 52 胎児で認められ、被験物質に関連する毒性変化と

判断した。群 2～4 における尾の異常は全般的に低頻度であったが、短尾は群 4 の胎児の 25%以上で観察され、被験物質に関連する毒性変化と判断された（5 腹中 4 腹で発現）。

群 6～9（妊娠 14 から 21 日の投与群）では、帝王切開時の重要な所見としては、高用量の 3 mg/kg/day 投与群（群 9）のみで胎児重量及び雌雄の平均胎児重量の低値が認められた。また、群 9 のみで胎児の異常がみられ、2 腹の 3 胎児は全身性浮腫を示し、2 腹の 23 胎児では皮膚欠損が認められた。また、約 24%の胎児（6 腹中 4 腹）で小顎が発現した。1 腹の 4 胎児では屈曲尾が観察された。これらの異常は発現頻度から被験物質に関連した毒性変化であると判断した。

本用量設定試験の結果に基づき、出生前及び出生後の発生に関する主要試験では XL184 の 0、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/day を、交配確認済みの雌ラットに妊娠 10 日から強制経口投与して実施した。0.3 mg/kg/day という用量は、妊娠 10 から 21 日の投与では着床後胚死亡や胎児重量の低値、胎児の異常（例：髄膜脳瘤又は短尾）が認められなかったことから、主要試験における高用量として選択した。胎児の異常（例：髄膜脳瘤又は短尾）は、妊娠 10 から 21 日の投与では 1 段階高い用量（1.0 mg/kg/day）で観察された。妊娠 14 から 21 日の投与では、1.0 mg/kg/day で投与に関連した所見がみられなかったものの主要試験における XL184 の高用量とはしなかった。高用量としては、妊娠 14 日投与開始の 1.0 mg/kg/day は計画された妊娠 10 日開始の 0.3 mg/kg/day より 3 倍高い用量になるものの、妊娠 14 日からの XL184 投与開始では、出生前及び出生後の生殖毒性試験に関して ICH S5 で規定されたステージ 3（C）の薬物曝露が、妊娠 10 日から投与を開始した場合に比べ期間的に不足すると考えられる。

以上のように、出生前及び出生後の生殖毒性の主要試験では、交尾確認済みの雌ラットへの XL184 投与を妊娠 10 日から開始することによって薬物曝露量を高めるとともに、胎児曝露がより早期かつ器官形成期の長期試験（妊娠 6 から 17 日）でみられた着床後胚死亡リスクを最小化することが可能となった。

2.6.6.6.1.5 ラットにおける出生前及び出生後の生殖毒性に関する主要試験とトキシコキネティクス評価

：**添付資料番号 4.2.3.5.3-2（評価）**

げっ歯類を用いた出生前及び出生後の生殖毒性の主要試験として、XL184 の 0、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/day を各群 25 匹の交尾確認済みの雌の Crl:CD(SD)ラットに、妊娠 10 日から分娩後の哺育 20 日まで 1 日 1 回連日強制経口投与した。F1 出生児については、離乳前に発達指標及び成長の到達度を評価した。離乳時に各腹雌雄各 1 児を選択し、成熟期も試験を継続した。成熟期には、F1 雌雄の成長、性発達、自発運動、反射発達、学習及び記憶を評価した。F0 母動物から哺育 14 日に乳汁を採取した。出生後 4 又は 21 日に剖検した新生児において血漿中 XL184 濃度を測定した。

F0 母動物では、XL184 に関連した途中死亡はみられなかった。ただし、哺育 0 日の F0 母動物では、対照群の 1 例、0.03 mg/kg/day 投与群の 1 例及び 0.3 mg/kg/day 投与群の 2 例で全出生児死亡が認められたが、明らかな用量依存性はなく、対照群でもみられたことから、被験物質には関連しないと判断した。0.3 mg/kg/day 投与群では F0 母動物で一般状態の変化が認められ、XL184 に関連する毒性変化と判断された。

XL184 の 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/day を妊娠 10 日から哺育 20 日まで経口投与した F0 雌（それぞれ群 2～4）由来の出生児では、出生後 4 又は 21 日に測定可能な濃度の血漿中 XL184 が得られた。授乳期の出生後 4 又は 21 日に出生児において血漿中 XL184 曝露が確認されたことから、XL184 の 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/day を経口投与した F0 母動物から授乳期に採取した乳汁検体の XL184 濃度の測定は実施しなかった。

F0 母動物では、平均体重、体重増加、摂餌量、並びに自然分娩及び同腹児に関するパラメータに、XL184 に関連する影響はみられなかった。離乳までの、F1 出生児における一般状態、体重、肉眼的所見及び発達指標のいずれにも、被験物質に関連した変化はみられなかった。また、成熟期中の F1 出生児では、体重、体重増加、摂餌量及び性周期（雌）に、被験物質に関連する影響は認められなかった。妊娠期間中（交配 F1 雌）の体重、体重増加及び摂餌量に、また、自発運動、聴覚驚愕反応、並びに空間認識及び記憶に XL184 に関連する影響は認められなかった。さらに、交配 F1 雌では剖検所見や帝王切開及び生殖に関するパラメータに被験物質に関連する影響はなかった。したがって、母動物並びに出生前及び出生後の発生に関する XL184 の NOAEL は 0.3 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.6.1.6 幼若ラットにおける反復投与用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-1（参考）

幼若ラットにおける用量設定試験では、XL184 の 0、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day を、各群雌雄各 9 匹の幼若ラットに 12 から 35 日齢（出生後 12 から 35 日）の期間に投与した。トキシコキネティクス評価用の動物（各群雌雄各 5 匹）は別途準備し、XL184 の 0、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day を 12 から 35 日齢（出生後 12 から 35 日）の期間に投与した。3.0 mg/kg/day 群において投与 6 日目から投薬起因性が疑われる途中死亡がみられたため、出生後 20 日の時点で用量を 3 mg/kg/day から 2 mg/kg/day に減量した。当該群では 2 mg/kg/day への減量により、毒性と関連する明らかな一般状態の変化は認められなかった。1 mg/kg/day 投与群では体重の低値及び歯の変化が観察されたので、NOAEL は 0.3 mg/kg/day と判断した。出生後 12 日の幼若ラットでは臨床的に意義のある曝露量で投薬に起因した死亡がみられたことを踏まえ、主要試験では、リスク（本用量設定試験の出生後 12 日の幼若ラットで認められた毒性変化や途中死亡のリスク）を最小化するために、XL184 投与は出生後 21 日（ヒトでは 2 歳以上の幼児に相当する日齢）に開始した。

2.6.6.6.1.7 幼若ラットにおける反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス評価

：添付資料番号 4.2.3.5.4-2（評価）、4.2.3.5.3-2（評価）

幼若ラットにおける主要試験では、XL184 の 0〔溶媒の EtOH : PEG400 : H2O（5 : 45 : 50、v/v/v）〕、0.3、1 及び 2 mg/kg/day を、各コホート各用量群雌雄各 15 又は 10 例の幼若ラットに、出生後 21 から 35 日（コホート 1）及び出生後 21 から 70 日（コホート 2）の期間に強制経口投与した。また、コホート 1 及び 2 では、XL184 の 0（溶媒のみ）及び 2 mg/kg/day に用量群毎に雌雄各 10 匹の幼若ラットに投与し、投与終了後、最終剖検まで 4 週間の休薬期間を設け、投薬に起因する変化について回復性、持続性又は遅発毒性を評価した。トキシコキネティクス評価のため、各用量群〔0 mg/kg/day（溶媒）：3 例、0.3、1 及び 2 mg/kg/day：各群雌雄各 9 例〕から出生後 21、35 又は 70 日に採血した。

XL184 を投与した全動物で XL184 への曝露がみられ、対照群の全動物では XL184 への曝露が認められなかった。出生後 21 日における XL184 単回投与後、XL184 の曝露量 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、0.3～2 mg/kg/day の用量範囲ではほぼ用量比通りに増加した。反復投与後の出生後 35 日又は出生後 70 日にも、XL184 の曝露量は 0.3～2 mg/kg/day の用量範囲ではほぼ用量比通りに増加した。雌における XL184 曝露量（AUC）は、いずれの用量及び投与時点でも雄より僅かに高値であった（差は 43%未満）。AUC に基づく蓄積比は 0.87～1.37 倍であり、蓄積はみられなかった。

投薬に起因する生死、眼科検査所見、身体発育及び大腿骨長に変化はみられなかった。投薬に起因した一般状態の変化として、対照群と比較して主にコホート 2 の 2.0 mg/kg/day 投与群で、歯の異常の発現率が高かった。2.0 mg/kg/day 投与群（及びコホート 1 の 1.0 mg/kg/day 投与群の雄）では対照群と比較して、体重増加量の低値及び摂餌量の軽度な低値が認められた。

臨床病理パラメータの変化は全般的に非常に軽微であり、1 mg/kg/day 以上の群に限られた。コホート 1 及び 2 では対照群と比較して、赤血球に関する指標が僅かに高値で、コホート 2 では好中球数及びリンパ球数の高値も散見され、カルシウム値、酵素活性（ALT 及び ALP）、グロブリン値に変化がみられ、凝固時間、アルブミン値及びアルブミン／グロブリン比がやや低値であった。

幼若ラットに XL184 を強制反復経口投与した結果、1 及び 2 mg/kg/day 投与群の雌雄では出生後 36 日に末梢 T 及び B リンパ球数の高値がみられた。リンパ球数高値の傾向として、雄では対照群と比べて中等度であったが、雌では顕著であった。ナチュラルキラー（NK）細胞に関しても、雌雄において同様の傾向が認められた（ただし、対照群と同程度であった 2 mg/kg/day 投与群の雄を除く）。0.3 mg/kg/day 投与群の細胞数は、全般的に対照群より僅かに高値であった（ただし、相対的にやや変動の大きかった雄の B 細胞数を除く）。投与 7 週間後（出生後 71 日）の細胞数は、XL184 投与群では雌雄とも対照群と同様であった（ただし、1 及び 2 mg/kg/day 投与群の雄における細胞傷害性 T 細胞及び B リンパ球を除く）。細胞傷害性 T 細胞は両用量群とも対照群に対する高値は中等度であったが、B 細胞で観察された差は顕著であった。雌では、コホート 1（出生後 36 日）の雌と同様に、用量依存的な NK 細胞数の高値が認められた。NK 細胞数の高値は 1 mg/kg/day 投与群の雄（コホート 1）でも観察されたが、NK 細胞数には個体差がみられたので、当該所見の生物学的意義は不明である。

器官重量の変化は、コホート 1 に限定されると考えられ、1 mg/kg/day 以上の群で対照群と比べて脾臓、胸腺、腎臓、肝臓、心臓及び卵巣の重量の低値が認められた。骨の定量的変化として、コホート 1 及び 2 の 2 mg/kg/day 投与群では、対照群より骨（大腿骨）密度が低値であった。4 週間休薬後にコホート 1 のみで当該変化の回復がみられた。

最終安楽殺時又は 4 週間の休薬期間の終了時に、コホート 1 では XL184 の投薬に起因する肉眼所見は認められなかった。組織学的検査では、コホート 1 では投薬に起因した所見、すなわち、1.0 及び 2.0 mg/kg/day 投与群の雄と 0.3、1.0 及び 2.0 mg/kg/day 投与群の雌の脾臓で造血の抑制が、1.0 及び 2.0 mg/kg/day 投与群の雌の思春期状態の卵巣と子宮での未成熟な粘液細胞の増加が、みられた。コホート 1 で 2.0 mg/kg/day 投与群の休薬後における組織学的検査で、造血の程度は雌雄とも対照群と同等であり、当該所見は完全に回復することが示唆さ

れた。コホート 1 の 2.0 mg/kg/day 投与群の休薬後に、対照群の雌と同様に雌の卵巣及び子宮は全て成熟がみられ、成熟の遅延も完全に回復することが示唆された。

最終安楽殺時又は 4 週間の休薬期間の終了時に、コホート 2 の 2.0 mg/kg/day 投与群では肉眼所見として、歯の蒼白化、欠損及び／又は折損がみられた。組織学的には、コホート 2 では投薬に起因した所見、すなわち、0.3、1.0 及び 2.0 mg/kg/day 投与群の雌の脾臓で造血の亢進、1.0 及び 2.0 mg/kg/day 投与群の雌の肝臓で色素の増加、並びに 2.0 mg/kg/day 投与群の雌の下顎リンパ節でリンパ過形成が認められた。休薬後の安楽殺時、コホート 2 の 2.0 mg/kg/day 投与群の休薬群の雌では対照群の雌と比較して、肝臓の色素の増加及び下顎リンパ節の過形成がみられ、これらの変化は 4 週間の休薬では回復しないことが示唆された。コホート 2 の 2.0 mg/kg/day 投与群の休薬群の雌において、脾臓での造血は、対照群の雌と比較して抑制がみられたことから、最終安楽殺時に全群の雌で認められた脾臓での造血亢進は回復することが示唆された。

幼若ラットに XL184 の反復経口投与〔出生後 21 から 35 日（コホート 1）及び出生後 21 から 70 日（コホート 2）〕では、評価した全用量（0.3、1 及び 2 mg/kg/day）で投薬に起因した影響がみられた。生存中に観察された投薬に起因する所見の大部分は 2 mg/kg/day 投与群で見られ、歯の変化、骨（大腿骨）のミネラル量／密度低値、体重増加抑制及び摂餌量低値、血液学的及び生化学的パラメータの軽度な変化、並びにリンパ球サブセットの一部高値が認められた。病理組織学的な変化は、出生後 21 から 35 日まで投与したラットでは、卵巣及び子宮（1 mg/kg/day 以上の群）並びに脾臓（1 mg/kg/day 以上の群の雄及び全ての用量群の雌）でみられた。また、出生後 21 から 70 日まで投与したラットにおける病理組織学的な変化は雌に限られ、脾臓（全用量群）、肝臓（1 mg/kg/day 以上の投与群）及び下顎リンパ節（2.0 mg/kg/day 投与群）で認められた。脾臓の組織学的変化は毒性ではないと判断され、NOAEL は 0.3 mg/kg/day とされた。当該 NOAEL では、血漿中 XL184 曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は 35 日目にはコホート 1 の雄で 5,490 ng·hr/mL、雌で 7800 ng·hr/mL、70 日目にはコホート 2 の雄で 7,680 ng·hr/mL、雌で 10,100 ng·hr/mL であった。これら NOAEL における AUC は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期の AUC の約 0.2 倍と推定される。

幼若ラットにおけるもう 1 つの毒性試験では、XL184 の 0〔溶媒の EtOH：PEG400：H20（5：45：50、v/v/v）〕、1 及び 2 mg/kg/day を各コホートの雌雄各 15 匹/群の幼若ラットに、出生後 12 から 35 日（コホート 1）及び出生後 12 から 70 日（コホート 2）の期間に反復経口投与した。最終安楽殺は、投与期間終了時〔コホート 1（出生後 35 日）及びコホート 2（出生後 70 日）：各群雌雄各 10 匹）又は 4 週間の休薬期間の終了後〔コホート 1（概ね出生後 70 日）及びコホート 2（出生後 98 日）：各群雌雄各 5 匹〕に実施した。評価項目は、一般状態、生死、体重及び摂餌量、発達指標及び行動評価（自発運動、瞳孔反射、Morris 水迷路、聴覚驚愕反応）、剖検時の肉眼的所見、剖検時の体重及び器官重量、骨（大腿骨）密度、並びに試験実施計画書に規定した組織の病理組織学的所見とした。投与期間終了時の安楽殺前に 1 回、血漿中 XL184 濃度測定のために各動物から採血した。なお、本試験では、別途報告（Section 2.6.6.6.1.5）の出生前及び出生後の評価（1～5 群）も実施した。

XL184 に起因した途中死亡が、コホート 1 の 2 mg/kg/day 投与群の雄 15 例中 7 例及び雌 15 例中 6 例、並びにコホート 2 の 2 mg/kg/day 投与群の雄 15 例中 6 例及び雌 15 例中 2 例で認

められた。コホート 1 では出生後 35 日の平均体重で、1 mg/kg/day 投与群の雄雌でそれぞれ 32%及び 26%の低値、2 mg/kg/day 投与群の雄雌でそれぞれ 63%及び 59%の低値が認められた。1 mg/kg/day 投与群の雌雄における平均体重は、休薬後の安楽殺までに完全には回復しなかった。コホート 2 では出生後 70 日の平均体重で、1 及び 2 mg/kg/day 投与群の雄ではそれぞれ 19%及び 58%の低値が、1 及び 2 mg/kg/day 投与群の雌ではそれぞれ 8%及び 34%の低値が認められた。XL184 に起因した毒性として、コホート 1 の 1 及び 2 mg/kg/day 投与群の雌雄では出生後 28 から 35 日まで摂餌量の低値が認められたが、1 mg/kg/day 投与群の雌雄では投与期間終了後に回復した。コホート 2 では、1 及び 2 mg/kg/day 投与群において XL184 に起因した体重低値を伴う摂餌量の低値が認められ、用量相関性も示したことから、毒性と判断した。出生後 35 日に安楽殺したコホート 1 の 1 及び 2 mg/kg/day 投与群では脾臓、子宮、卵巣及び精巣（2 mg/kg/day 投与群のみ）において投薬に起因した器官重量の変化がみられたが、出生後 70 日及び休薬後の出生後 98 日に安楽殺した動物では、投薬に起因した器官重量の変化は認められなかった。

投薬起因性の組織学的所見は、出生後 35 日に安楽殺したコホート 1 の動物では、1 mg/kg/day 以上の群における消化管、骨髄及び生殖器組織、並びに 2 mg/kg/day 投与群のリンパ系組織、皮膚、副腎及び膵臓で認められた。また、出生後 70 日に安楽殺したコホート 2 の動物では、2 mg/kg/day 投与群の肝臓（肝細胞の色素）及び 1 mg/kg/day 以上の群の腎臓（糸球体腎炎及び慢性進行性腎症）で認められた。組織学的所見は全般的に、発現率及び程度が用量相関性を示した。コホート 1 及び 2 の、それぞれ出生後 35 及び 70 日に安楽殺した動物において、用量に相関した重要な変化として、1 及び 2 mg/kg/day 投与群で骨密度低値がみられた。骨密度の変化は、休薬期間中に回復することが示唆された。

出生後 22 日の検査で、2 mg/kg/day 投与群の雄は最初は低運動性を示し、対照群のように時間が経過しても運動チャンバーへの馴化がみられず、結果的に 2 mg/kg/day 投与群の雄は 10 分後から、対照群と比較して運動性の亢進を示した。出生後 56 日の検査では、2 mg/kg/day 投与群の雄における低運動性は出生後 22 日の場合よりも顕著であった。雌では、出生後 22 日には 1 及び 2 mg/kg/day 投与群のいずれにおいても低運動性がみられた。出生後 56 日には 1 mg/kg/day 投与群の雌では低運動性が認められなかったが、2 mg/kg/day 投与群では出生後 22 日よりもさらに顕著であった。低運動性は投薬に起因すると判断されたが、それは当該動物の運動障害ではなく、一般状態の悪化をもたらしている影響及び全般的な衰弱によると考えられた。雌雄いずれにおいても、聴覚驚愕反応や空間学習及び記憶に対し、XL184 の投薬に起因した影響は認められなかった。

血漿 PK サンプルは剖検時に 1 回採取した。出生後 12 日から 1.0 又は 2.0 mg/kg/day の経口投与を開始し、出生後 35 及び 70 日に安楽殺した幼若ラットでは、血漿中 XL184 濃度が測定可能であった。XL184 を出生後 10 から 35 又は 70 日まで投与した幼若ラットにおける NOAEL の 1.0 mg/kg/day 未満では、血漿中濃度は日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期の血漿中濃度の 0.2 倍以下と推定される。

2.6.6.6.2 ウサギ

2.6.6.6.2.1 ウサギにおける発生毒性に関する用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-3（参考）

GLP 非適用の本試験では、XL184 の非妊娠ウサギにおける忍容性を検討するとともに、発生毒性の主要試験における用量を設定するために、妊娠ウサギの器官形成期に XL184 を反復経口投与したときの母動物毒性及び胚・胎児毒性を検討した。雌の New Zealand Hra:NZW SPF ウサギに 1 mL/kg の投与液量で、非妊娠期は XL184 の 0〔溶媒の EtOH：PEG：400：RO 水（5：45：50）〕、1、2.5、5 及び 10 mg/kg/day、妊娠期（妊娠 7 から 21 日）は XL184 の 0、0.5、2.5、7.5、15 及び 30 mg/kg/day を反復経口投与した。トキシコキネティクス評価用のサンプルは、試験 1 及び 7 日目の投与 1 及び 6 時間後に採取した。

本試験では、採血時点が限られており、十分なトキシコキネティクスプロファイルの検討はできなかった。取得データによると XL184 濃度は、投与 1 時間後は用量にほぼ比例して増加したが、投与 6 時間後は用量比以上に増加した。XL184 の 5～10 mg/kg/day を 7 日間投与すると、1.73～2.31 倍の蓄積を示した。

妊娠期の用量は、非妊娠期の検討結果に基づいて設定した。低用量の 0.5 mg/kg/day は、胎児が生存することを確認するために選択した。最高用量の 30 mg/kg/day は、母動物毒性及び流産の可能性を検討するために選定した。7.5 mg/kg/day 投与で流産が認められたことから、主要試験における用量は、0、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day とした。これら用量設定により、高用量では流産のリスクは低いが何らかの母動物毒性がみられると考えられ、低用量は NOEL になると予想された。

2.6.6.6.2.2 ウサギにおける胚及び胎児発生に関する主要試験とトキシコキネティクス評価

：添付資料番号 4.2.3.5.2-4（評価）

GLP 適用の本試験では、妊娠ウサギの器官形成期に XL184 を反復経口投与したときの母動物毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性を評価するとともに、トキシコキネティクスを検討した。New Zealand (Hra:NZW)SPF ウサギに 妊娠 7 から 20 日まで、1 mL/kg の投与液量で XL184 の 0〔溶媒の EtOH : PEG 400 : RO 水（5:45:50）〕、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day を経口投与した。生死、一般状態、母動物の体重及び摂餌量、帝王切開時データ、並びに胎児の外表、内臓及び骨格評価データに基づき、毒性を検討した。

トキシコキネティクス評価の結果、妊娠ウサギでは 0.3～3.0 mg/kg/day の用量範囲において、XL184 の曝露量は用量にほぼ比例して増加することが示された。終末相半減期の平均値は 7.57～9.58 時間であり、用量による変化はなかった。妊娠 7 から 21 日までの反復投与後の蓄積は認められないか軽微であった。なお、妊娠 21 日時点の胎児では、血中 XL184 濃度が測定可能であった。

XL184 に起因した死亡はみられず、XL184 投与群では一般状態の変化（糞の変化）の頻度が僅かに上昇した。平均体重は XL184 投与の影響を受けなかったが、平均体重増加量の抑制が 1.0 及び 3.0 mg/kg/day 投与群で認められた（妊娠 7 から 21 日の間、それぞれ対照群より 41.9%及び 38.8%低値）。投与期間中、1.0 及び 3.0 mg/kg/day 投与群では摂餌量も低値であった。平均体重増加量及び摂餌量はいずれも、妊娠 21 から 29 日の間は対照群と同等であり、投与終了後に回復したと考えられる。

1.0 及び 3.0 mg/kg/day 投与群の胎児では用量依存的な体重低値がみられたが、これは胎児に対する XL184 の直接作用ではなく、当該用量における母動物の平均体重増加量及び摂餌量の低値が反映されていると考えられた。妊娠率及び胚・胎児生存率に投与の影響は認められなかった。XL184 に起因した胎児の外表変異（非毒性と定義）は 3.0 mg/kg/day 投与群の後肢腫脹のみであり、XL184 に起因した外表異常はなかった。XL184 に起因する胎児の内臓異常として、3.0 mg/kg/day 投与群で肺中葉の矮小化又は欠損がみられた。また、XL184 に起因した脾臓の小型化が、3.0 mg/kg/day 投与群では評価 152 児中 7 児（4.6%）で認められ、これにより胎児内臓異常全体の腹単位での発現率が有意な高値を示した（対照群 0%に対し 5.2%）。XL184 に起因する胎児の骨格変異（非毒性と定義；16 未満の尾椎の骨化数、椎体及び半椎体の骨化不全）が用量依存的に増加し、3.0 mg/kg/day 投与群では腹及び胎児いずれの指標でも施設背景データの範囲外であった。XL184 に起因する胎児の骨格異常は認められなかった。

母動物毒性に関する NOAEL は 3.0 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 4,240 ng·hr/mL）であった。また、胚・胎児生存率及び胎児成長に関する NOAEL も 3.0 mg/kg/day であった。本試験では、胎児の外表及び骨格に変異及び異常はみられなかったが、XL184 に関連した変化として胎児の内臓異常（脾臓の小型化）が、3.0 mg/kg/day 投与で認められた。したがって、発生毒性（先天異常）に関する NOEL は 1.0 mg/kg/day であり、当該 NOEL における血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ = 984 ng·hr/mL）は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連投したときの定常期の血漿中曝露量の約 3%と推定される。

2.6.6.7 局所刺激性試験

XL184 は第 3 相臨床試験の XL184-308 試験では錠剤として RCC 患者に経口投与された。GLP 適用の非臨床安全性試験では、XL184 は懸濁液処方として経口投与された。非臨床のげっ歯類及び非げっ歯類を用いた単回投与及び最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験では、一般状態の変化並びに肉眼及び病理組織学的所見で、XL184 に起因した消化管（局所）毒性が認められた。当該非臨床試験における詳細な評価結果に基づき、局所刺激性試験を追加実施して XL184 投与に起因した消化管毒性の臨床的リスクを評価する必要はないと判断した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-1（評価）、4.2.3.7.5-2、-3、-4（参考）、5.3.3.4-3（参考）

ヒトにおける XL184 の主な代謝物である EXEL-1644 を 0、3、10、又は 30 mg/kg/day の用量で雌雄の Hsd:Sprague Dawley（SD）ラット（10 例/性別/群）に 1 日 1 回 2 週間皮下投与時の毒性評価及びトキシコキネティクス測定のため、2 週間反復投与毒性試験を実施した。ラットには 10 mL/kg（投与期の 1～7 日目）又は 5 mL/kg（投与期の 9～15 日目）の容量で 2 ヵ所/投与に皮下投与した。溶媒のみ〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は EXEL-1644（30 mg/kg/day）を投与した回復コホート（5 例/性別/群）を設定し、4 週間の回復期後に毒性の回復性、持続性又は遅延発現を評価した。被験物質の全身曝露量を評価するため、溶媒のみ（3 例/性別/群）又は EXEL-1644（9 例/性別/群）を投与するトキシコキネティクス解析

コホートを設定した。毒性の評価は死亡、一般状態、局所刺激性評価、摂餌量、体重、眼科学的検査、並びに臨床及び解剖学的病理検査に基づいて行った。

EXEL-1644 の初回投与では、3～30 mg/kg/day の用量範囲で EXEL-1644 の血漿中 C_{max} 値は用量比を上回って増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ 値はほぼ用量に比例して増加した。1 日 1 回 EXEL-1644 を反復投与した 15 日目では、3～30 mg/kg/day の用量範囲で、曝露量パラメータである C_{max} 値はほぼ用量に比例して増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ 値は用量比を下回って増加した。1 及び 15 日目の t_{max} は全投与群において投与 2～3 時間後であった。1 及び 15 日目のすべての用量において雄の EXEL-1644 曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$）は雌より高かった（1.5 倍以内）。15 日目に蓄積はほとんどみられず、$AUC_{0\text{-}last}$ 値に基づく蓄積比（ARAUC）は 0.85～1.43 倍であった。

EXEL-1644 に関連する死亡、一般状態の変化、体重又は摂餌量の変化、若しくは眼科学的変化はみられなかった。臨床病理学的検査結果で EXEL-1644 投薬起因の毒性はみられなかった。投与期の 16 日目にみられた軽微な臨床病理学的所見は EXEL-1644 に関連する可能性があったが、毒性とはみなされなかった。その内訳は、30 mg/kg/day 投与群の雄における総蛋白、アルブミン及び無機リン値の極微な低下、並びに 10 mg/kg/day 以上で投与した雄におけるトリグリセリド値の極微な低下であった。投与期終了時又は回復期後の剖検時に EXEL-1644 に関連する器官重量の変化又は肉眼所見はみられなかった。

全身毒性と一致する病理組織学的所見は、投与期終了時及び回復期終了時の雌雄いずれにおいてもみられなかった。雌雄ともにみられた投与部位の肉眼所見（例：変色、痂皮、びらん及び／又は肥厚）と一致する病理組織学的変化が、皮下注射部位（肩甲骨及び腰部）で認められ、上皮過形成、潰瘍及び滲出液、真皮線維化、皮下組織出血、壊死、慢性炎症及び線維化及び／又は付属器管萎縮が含まれていた。皮下注射部位の全ての病理組織学的所見の発現率及び／又は重症度は様々であり、対照群と被験物質投与群間に一貫した差はみられず、被験物質又は用量との一貫した相関もみられなかった。回復期終了までの全体的な皮下注射部位の病態から、完全な消失はみられないものの可逆性であることが示された。

結論として、EXEL-1644 を 0、3、10、又は 30 mg/kg/day の用量で雌雄 SD ラットに 2 週間皮下投与した時、EXEL-1644 投薬起因の死亡、一般状態変化、若しくは臨床的又は解剖学的病理な毒性所見はみられなかった。本試験の NOAEL は 30 mg/kg/day と推定され、この用量の投与 15 日目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 値は雄ではそれぞれ 104,000 ng/mL 及び 692,000 ng·hr/mL、雌ではそれぞれ 99,300 ng/mL 及び 460,000 ng·hr/mL であった。NOAEL における AUC は、臨床的意義がある（60 mg/日）XL184 投与の代謝物としての到達する血漿中曝露量の 3.5 倍以上高いと推定される。

臨床試験における血漿試料において 5 種の XL184 の代謝物を同定し測定した。それらは、XL184 の N-オキシド（M1；EXEL-5162）、XL184 の一水酸化及び硫酸抱合体（M4；EXEL-1646）、XL184 のアミド結合加水分解体（M8；EXEL-5366）、EXEL-5366 の 6-脱メチル化及び硫酸抱合体（EXEL-1644）及びパラ-フルオロアニリン（p-FA）であった。XL184 を 100 mg 以上の用量で 21 日間投与した固形腫瘍患者におけるこれらの代謝物を LC/MS/MS 法により測定し、親化合物 XL184 の血漿中曝露量と比べた相対的血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 値）を算出した。その結果、M1、M4、M8 及び EXEL-1644 の相対的血漿中曝露量は、それぞれ 15%、39%、17%及び 100%であった。また、p-FA の量は定量下限値未満であった。S.typhimurium/E.coli を用いた復帰突然変異試験において、代謝物 M1 は評価を行った全ての用量において代謝活

性化の有無に関わらず陰性であった（≤5,000 μg/プレート）のに対し、p-FA は代謝活性化条件下で S.typhimurium 試験菌株 TA98 において 1280 μg/プレート以上の用量で弱い変異原性を示した。S.typhimurium/E.coli を用いたスクリーニング復帰突然変異試験において、代謝物 M4 及び EXEL-1644 は評価を行った全ての用量において陰性であった(≤5000 μg/プレート)。代謝物 M8 の突然変異誘発作用は評価しなかったが、M8 は in silico 突然変異原性構造解析（DEREK）において陰性であった。

2.6.6.8.2 不純物の毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.5-3（評価）、4.2.3.7.6-1、-2、-3、-4、-5（参考）

XL184 原薬中に含まれる遺伝毒性不純物（GTI）となりうる不純物を同定し、in silico で評価した。Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities（2006）に従い、警告構造を持つこれらの不純物は GLP 適用の Salmonella/E.coli 哺乳類ミクロソーム復帰突然変異試験で評価された。その結果、XL184-1-1、XL184-1-4、p-FA 及び 4-アミノフェノールの 4 種は GTI であることが確認された。不純物 XL184-1-2 及び XL184-2-2 は非遺伝毒性であった。XL184 製剤における GTI 量の制御及び提案される規格限界値の根拠に関するデータは 3.2.P.5.4 項及び 3.2.P.8.3 項に示されている。

製造工程中の不純物である EXEL-01229114 及び EXEL-04621743 を、S.typhimurium/E.coli を用いた GLP 非適応の復帰突然変異スクリーニング試験において評価した。EXEL-01229114 は、代謝活性化系非存在下において、Salmonella 株 TA100 では 500 μg/プレート以上、TA98 株及び TA1537 株では 1600 μg/プレート以上、TA1535 株では 5000 μg/プレートで平均復帰変異体コロニー数の増加を示したが、E.coli 株 WP2uvrA では 5000 μg/プレート以下でコロニー数は増加しなかった。代謝活性化系存在下においては、EXEL-01229114 は、TA98 株では 500 μg/プレート以上、TA100 株では 160 μg/プレート以上で復帰変異体コロニー数が増加した。TA1535 株では 5000 μg/プレートでのみ復帰変異体コロニー数の増加がみられた。EXEL-04621743 は、代謝活性化の存在下での TA100 株においてのみ 500 μg/プレート以上で復帰変異体コロニー数の増加を誘発し陽性となった。

復帰突然変異スクリーニング試験の結果、EXEL-01229114 及び EXEL-04621743 は GTI と判断されたが、これら不純物の含量は「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 30 年 6 月 27 日付薬生薬審発 0627 第 1 号）を踏まえて、出発物質 XL184-1-2 中の含量を各々20 ppm 未満に抑えることで、原薬中の含量が許容値の 1.5 μg/day 未満となるように管理されているため、ヒトでの安全性について問題ないと考えられる。

2.6.6.8.3 In vitro 光毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-1（評価）

XL184 の in vitro 光毒性誘発能を、Balb/c 3T3 由来線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法により評価した。XL184〔1% DMSO を含むリン酸緩衝液（PBS）に溶解〕は 100 μg/mL までの濃度で、溶媒対照の PBS 及び陽性対照のクロルプロマジンとともに、96 ウエルマイクロタイタープレートを用いた培養系で評価した。培養細胞は光照射の前に、37±1°C で 1 時間、被験物質に曝露した。1 セットのプレートには 5 J/cm^2 の UV-A を照射し、

もう 1 セットのプレートは暗所に同時間（約 102 分）保管した。光照射後、各ウエルから培地を吸引除去し、細胞を PBS で洗浄し、新鮮培地を各ウェルに添加した。その後、プレートを 37±1°C で 20±2 時間培養した。培養終了後、ニュートラルレッド取り込み法により細胞毒性を評価した。

細胞毒性（ニュートラルレッド取り込みの減少）は UV-A 照射及び非照射下において、解析した最高濃度（10 µg/mL）で観察された。検討に供した最高濃度の 2 段階（31.6 及び 100 µg/mL）は、沈殿物が生じたため解析から除外した。UV-A 照射は XL184 の 50%阻害濃度（IC_{50}）に明らかな影響を与えなかったが、陽性対照クロルプロマジンの IC_{50} は、UV-A 照射下では約 38 倍低値となった。以上のように、本試験条件下、XL184 は in vitro 培養系で光毒性を示さなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

XL184 の経口投与に関連する毒性は、主要試験（GLP 適用）のラット及びイヌにおける単回投与並びに 2 週間及び 26 週間反復投与試験、ラットにおける受胎能試験、001178-W（rasH2 野生型）マウスにおける 4 週間反復投与試験、ラット及びウサギにおける胚毒性／催奇形性試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに幼若毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、001178-T（半接合体）rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験、ラット 2 年がん原性試験、並びに in vitro 光毒性試験で検討した。これらの試験で確認された XL184 関連毒性の標的組織は、消化管、骨髄、リンパ系組織、生殖器組織、内分泌組織、腎臓及び皮膚である。病理組織学的変化は、骨、中枢神経系組織及び肝臓／胆嚢でもみられた。XL184 投与に伴う毒性変化は、(1) 概して用量依存的であり、(2) しばしば標的組織の病理組織学的所見を反映した一般状態の変化又は臨床病理学的パラメータと相関し、(3) 概して休薬により回復性を示し、(4) げっ歯類及び非げっ歯類の両方でみられた。主要な生殖発生毒性試験において、XL184 は、雌雄ラットの受胎能を低下させ、ラットにおいて胚毒性を示し、胎児の外表異常（浮腫、口蓋裂、口唇裂、曲尾／痕跡尾、皮膚形成不全）を誘発し、ウサギにおいて胎児の内臓異常（脾臓の小型化）を誘発した（ウサギで外表及び骨格異常は認められなかった）。遺伝毒性試験及び光毒性試験で XL184 は陰性であった。rasH2 トランスジェニックマウスにおける 26 週間の試験では、XL184 に関連した腫瘍所見は認められなかった。また、主要代謝物 EXEL-1644 をラットに 2 週間連日皮下投与したとき、XL184 の臨床用量〔60 mg/日（FBE）〕を投与後の定常期にみられる代謝物曝露量の約 1.7 倍の血漿中曝露量において、被験物質に関連した毒性は認められなかった。

XL184 投与に伴う消化器系機能及び消化管組織構造に対する毒性は、ラット及びイヌのいずれにおいても、主に急性又は亜慢性（14 日間以下）試験で全身毒性がみられる曝露量にて発現した。ただし、rasH2 野生型マウスでは、XL184 の 50 mg/kg/day を 4 週間又は 15 mg/kg/day を 26 週間連日投与することによって、腺胃部に中等度から重度の回復性と考えられる上皮過形成変化が認められた。全身毒性又は致死性を示す用量（300 mg/kg/day）の XL184 を単回経口投与したラットでは、組織学的に消化管組織の広範な損傷が認められた。投与に関連した変化として、腺胃部で粘膜主細胞及び壁細胞の変性・壊死、十二指腸及び空腸で腸絨毛細胞の空胞化、並びに十二指腸、空腸及び回腸で固有層の単細胞壊死及びパイエル板リンパ組織の壊死及び／又は枯渇がみられた。これらの組織学的所見は、体液及び電解質の著しい喪失

並びに当該部位の炎症に起因すると判断された。関連する臨床病理学的変化は、消化管での体液喪失を反映していると判断された。全身毒性又は致死性を示す用量の XL184 を亜急性投与（15 mg/kg/day、14 日間）したラットでも、消化管において同様の病理組織学的所見（例：粘膜／粘膜下浮腫及び／又は腺胃部、十二指腸及び空腸の急性炎症）が認められた。これらの変化は休薬により回復性を示し、さらに低い XL184 用量では発現しなかった。ラットにおける 6 ヵ月間慢性毒性試験では、評価した最高用量（1 mg/kg/day）の XL184 連日投与でも、組織学的に消化管毒性は観察されなかった（$AUC_{0\text{-}24}$：雄で 29,736 ng·hr/mL、雌で 44,086 ng·hr/mL）。当該用量での雄及び雌における AUC はそれぞれ、日本人がん患者に XL184 FBE 60 mg を連日投与したときの定常期の AUC の 0.8 倍及び 1.2 倍と推定される。

イヌにおいても、著明な全身毒性（自発運動低下、食欲不振、重度の脱水、摂餌量及び体重減少）及び瀕死状態での安楽殺がみられた用量の XL184 亜急性投与（100～1000 mg/kg/day、5～7 日間）では、顕著な消化管関連毒性がみられた。当該イヌでは、消化管の損傷とそれに付随する体液喪失による脱水の全身状態を反映して、臨床病理学的パラメータに変化（総蛋白、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの高値、ナトリウム及びクロールの低値）が認められた。組織学的には、特徴的な毒性変化として、パイエル板の上皮壊死と同時にパイエル板リンパ組織のリンパ球枯渇／壊死が消化管全体で認められた。100 mg/kg/day を 5 日間投与したときの消化管の病理組織学的変化は、休薬により回復性を示した。イヌにおける最長 6 ヵ月間の慢性毒性試験では、評価した最高用量（20 mg/kg/day）の XL184 連日投与でも、組織学的に消化管毒性は観察されなかった（$AUC_{0\text{-}24}$：雄で 18,800 ng·hr/mL、雌で 24,800 ng·hr/mL）。当該用量での雄及び雌における AUC はそれぞれ、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期の AUC の 0.5 倍及び 0.7 倍と推定される。

マウス、ラット及びイヌに XL184 を投与したときに特徴的な造血及び免疫組織に対する毒性は、組織学的所見として骨髄及びリンパ系組織にみられ、多くの場合、相関する血液学的パラメータの変化も認められた。rasH2 野生型マウスでは、XL184 の 5 mg/kg/day 以上の 4 週間連日投与により、骨髄細胞減少がみられた。ラットへの XL184 の亜慢性投与（5～15 mg/kg/day、14 日間）では、用量依存的で回復性の病理組織学的変化が骨髄（大腿骨及び胸骨の骨髄枯渇）及びリンパ系組織（胸腺、脾臓及び回腸のリンパ組織の壊死）に認められ、相関して用量依存的な血液学的パラメータの変化（網状赤血球、血小板、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット、並びに白血球の絶対数の著明な低値）もみられた。また、XL184 15 mg/kg/day を 14 日間投与したラットにおける脾臓及び胸腺重量の低値（絶対値並びに脳又は体重に対する相対値）は、白血球数の減少及びリンパ系組織の組織学的変化と相関した。幼若ラット毒性試験では、XL184 を約 4 週間（出生後 12 から 35 日）連日投与した場合、1 mg/kg/day 投与群では骨髄細胞減少、2 mg/kg/day 投与群では胸腺及び脾臓リンパ球の枯渇／壊死がみられた。また、当該試験では、2 mg/kg/day を約 8 週間（出生後 12 から 70 日）連日投与した幼若ラットで、組織学的に脾臓のリンパ球枯渇及び髄外造血の亢進も認められた。

XL184 の 100～1000 mg/kg/day を 5 日間連日投与したイヌでは、病理組織学的変化が骨髄（細胞数減少）及びリンパ系組織（脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇／壊死、消化管のパイエル板リンパ組織の枯渇／壊死を伴う変化）にみられたが、完全な回復（100 mg/kg/day）又は部分的な回復（300 mg/kg/day 以上）が認められた。これらの所見に相関する血液学的パラメータの変化（網状赤血球及びリンパ球の絶対数の低値、赤血球数、ヘ

モグロビン及びヘマトクリットの高値）は、当該イヌで観察された食欲不振、脱水及びストレスに付随した非特異的な影響を反映していると考えられる。XL184 を 6 ヵ月間投与したラット及びイヌにおける造血及び免疫組織に対する投与関連毒性は、中等度の胸腺リンパ組織の枯渇に限って認められ、途中死亡を含む全身毒性による一般状態の変化がみられた 20 mg/kg/day 投与群の数例のみで発現した。これらの所見は、当該動物における一般状態の全般的不良に付随した間接的な影響であると考えられる。

マウス、ラット及びイヌに XL184 を投与したときに特徴的な泌尿生殖器系に対する毒性は、用量依存的な病理組織学的所見として雌雄動物の生殖器組織にみられ、精巣及び卵巣重量の変化と相関し、雌雄ラットでは受胎能の低下が伴った。rasH2 野生型マウスでは XL184 の 5 mg/kg/day 以上の 4 週間連日投与により、精巣及び卵巣重量の用量依存的な低値が相関する病理組織学的所見（細精管の変性／萎縮及び卵巣低形成）とともに認められた。ラットでは急性毒性／致死性を示す用量（900 mg/kg/day）の XL184 を単回経口投与したとき、雄の生殖器組織における組織学的変化として、精上皮細胞、前立腺及び精嚢上皮細胞では変性及び壊死がみられ、乏精子症及び精巣上体管腔内残屑の増加も認められた。雌ラットでは低用量の短期間投与（1 mg/kg/day 以上、8 日間）後、卵巣濾胞細胞の壊死がみられた。げっ歯類（ラット）を用いた受胎能試験では、全身毒性又は致死性を示す用量（2.5 mg/kg/day 以上）の XL184 を最長 70 日間連日投与した結果、雄では生殖器組織（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢）重量の低値がみられ、精子数及び濃度の低値並びに雄受胎能の著明な低下と相関した。ただし、血漿中曝露量が、日本人がん患者に XL184 FBE 60 mg を連日投与したときの定常期の約 0.5 倍以上と推定される用量の 1 mg/kg/day 以上（$AUC_{0\text{-}24}$：20,700 ng·hr/mL 以上）では、雄の生殖機能及び受胎能に対する毒性は認められなかった。2.5 mg/kg/day 以上を投与した雌ラットでは、発情期間の延長及び受胎能の著明な低下がみられた。また、血漿中曝露量が、日本人がん患者に XL184 FBE 60 mg を連日投与したときの定常期の約 0.5 倍と推定される用量の 1 mg/kg/day 以上（$AUC_{0\text{-}24}$：19,300 ng·hr/mL 以上）では、胚・胎児生存率が著しく低値であった。XL184 の 1 mg/kg/day 以上を約 4 週間（出生後 12 から 35 日）又は 8 週間（出生後 12 から 70 日）投与した幼若ラットでは、被験物質に関連する生殖器組織（精巣、卵巣、子宮、膣）の発育不全が観察された。ただし、ラットにおける XL184 の慢性毒性試験においては、1 mg/kg/day を 6 ヵ月間連日投与しても、雌雄の生殖器組織に病理組織学的変化はみられなかった（$AUC_{0\text{-}24}$：雄で 29,736 ng·hr/mL、雌で 44,086 ng·hr/mL）。

2 つの独立した慢性毒性試験において XL184 を投与した雌雄イヌでは、生殖器組織に対する影響（用量依存的な器官重量の低値及び相関する病理組織学的変化）は、主要な投与関連毒性であった。1 mg/kg/day 以上の用量では、精巣重量絶対値の低値（対照群より 18%～33% 低値）が組織学的検査での中等度の精巣両側の精子低形成と相関して認められたが、完全な回復性が示された。また、精巣上体組織では、組織学的に精子細胞残屑を伴う両側性の精子減少がみられた。0.2 mg/kg/day 以上の用量では、卵巣重量絶対値の低値（対照群より 34%～54%低値）がみられ、組織学的変化（卵巣の黄体欠如）が伴った。卵巣重量低値又は卵巣の組織学的変化は、主要試験の動物群における発現率又は程度の結果からは、用量依存性はみられなかった。また、5 mg/kg/day 投与後に回復を検討した群では所見が認められず、休薬による回復性が示唆された。病理担当者によると、これらの生殖器組織に関する所見は、本試験で使用されたビーグルイヌは研究施設で繁殖された若齢成犬（約 12 ヵ月例）であることか

ら、その不完全な性成熟状態が反映されていると考えられ、また、対照群で同様の所見がみられなかったのは、投与群の動物数が少なかったためと考えられた。その後、イヌにおけるもう 1 つの XL184 慢性毒性試験は、非げっ歯類モデルにおける慢性毒性を十分に検討するため、より高い開始用量（30 mg/kg/day）で実施された。当該用量の 30 mg/kg/day では 10 日間投与後に毒性として一般状態の顕著な変化がみられ、20 mg/kg/day への減量を要したが、投与は雄で 19 週間及び雌で 26 週間継続された。20 mg/kg/day で 2～6 ヵ月投与後、雌雄それぞれ 6 例中 2 例が全身毒性により瀕死状態で切迫剖検されたが、これらのイヌにおける主要な被験物質に関連する所見は生殖器組織に認められた。組織学的変化としては、雄では両側性の精巣の精子低形成及び精巣上体の精子減少、雌では卵巣の黄体欠如、並びに乳腺及び子宮の腺組織の減少がみられた。これらの変化は対照群では認められず、投与終了後 28 日間の休薬により雌では回復性が示されたが、雄では示されなかった。また、18 又は 26 週間の投与終了時、精巣及び卵巣重量の低値がみられ（それぞれ対照群より 58%及び 54%低値）、4 週間休薬後も低値のままであった（それぞれ溶媒群より 63%及び 18%低値）。本試験における生殖器組織の組織学的変化及び器官重量低値は、XL184 をより低い用量範囲（0.2～5 mg/kg/day）で投与したイヌにおける先行実施の 6 ヵ月間毒性試験の結果と一致しており、イヌでは慢性投与時には、生殖器組織が XL184 関連毒性の主な標的組織であると考えられた。さらに、6 ヵ月間慢性毒性試験におけるイヌの生殖器組織の変化に関する NOAEL では曝露量が非常に低値であることから（$AUC_{0\text{-}48}$：雄では 0.2 mg/kg/day で 285 ng·hr/mL、雌では 0.2 mg/kg/day 未満で 323 ng·hr/mL 未満）、イヌはラットより、XL184 による生殖器組織への毒性に対する感受性がかなり高いと考えられた。当該用量での AUC は、日本人がん患者に 60 mg（FBE）の XL184 を連日投与したときの定常期の AUC の約 1%未満と推定される。

内分泌組織に対する XL184 関連毒性は主に副腎で認められ、膵臓及び下垂体への影響は、全身性の一般毒性による二次変化と判断した。XL184 の 2 mg/kg/day を約 4 週間（出生後 12 から 35 日）あるいは 8 週間（出生後 12 から 70 日）連日投与した幼若ラットでは、副腎組織の変化として空胞化、鬱血及び出血が認められた。全身毒性又は致死性を示す用量（300 mg/kg/day 以上）の XL184 を単回経口投与した成熟ラットの副腎では、用量依存的な病理組織学的所見（副腎皮質細胞の空胞化、凝固壊死、化膿性炎症及び出血）と相関した肉眼的所見（皮質の肥厚及び／又は赤色化）が認められた。急性死亡がみられる用量（900 mg/kg/day）の XL184 を投与したラットにおける膵腺房細胞の空胞化は、投与に付随した全身毒性が総合的に反映された二次変化と判断した。また、XL184 反復投与毒性に関する用量設定試験のラット（3～30 mg/kg/day、8 日間）でも、毒性は副腎組織（組織学的に鬱血）及び膵臓（アミラーゼ及びリパーゼ高値）に観察された。ラットにおける 2 週間毒性の主要試験では、全身毒性を示す用量の投与（15 mg/kg/day、14 日間）のみで、病理組織学的変化が副腎組織（皮質及び髄質の壊死、皮質の血管拡張）及び膵臓（腺房細胞の変性及び壊死）にみられた。また、当該用量では、副腎の重量高値及び肉眼的変化（腫大、斑点、赤色化）も認められた。XL184 投与ラット（5 又は 15 mg/kg/day、14 日間）の下垂体における病理組織学的変化（好塩基性細胞の肥大及び空胞化）は毒性変化ではなく、主に副腎組織への XL184 関連毒性に起因する下垂体-副腎系の内分泌バランスの乱れを反映した二次変化と判断した。本試験では 4 週間休薬後に、副腎及び下垂体組織の変化は十分に回復しなかったが、膵臓の変化は消失した。イヌにおける反復投与毒性の主要試験では、内分泌組織に対する毒性は膵