2.6.6 毒性試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

用語及び略号一覧 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 10
2.6.6.3 反復投与毒性試験 12
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.5 がん原性試験 27
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 27
2.6.6.7 局所刺激性試験 30
2.6.6.8 その他の毒性試験 31
2.6.6.9 考察及び結論 36
2.6.6.10 図表 47
2.6.6.11 参考文献 47

用語及び略号一覧

用語及び略号	略さない表現又は説明
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
BUN	尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
Cmax	最高血漿中濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FOB	機能観察総合評価
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GST-P	Glutathione S-transferase placental form
HE	Hematoxylin-Eosin
ICH	医薬品規制調和国際会議
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin
LDH	乳酸脱水素酵素
LUC	ペルオキシダーゼ陰性大型細胞
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
MPE	平均光作用
MTT	3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide
non-Tg	非遺伝子導入
NZW	New Zealand White
PCNSL	中枢神経系原発リンパ腫
QD	1 日 1 回
(Q)SAR	定量的構造活性相関
SD	Sprague-Dawley
SI	Stimulation Index
T-Cho	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TK	トキシコキネティクス
TP	総蛋白
UVA	A 領域紫外線
XLA	X 連鎖無ガンマグロブリン血症

2.6.6 毒性試験の概要文

各試験において，チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）を使用したが，本資料における用量及び薬物濃度は，チラブルチニブ塩酸塩と特記しない限り，すべてフリー体の量として表記した．

2.6.6.1 まとめ

チラブルチニブの毒性を評価するため，「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22 年 6 月 4 日）」（以下，ICH S9 ガイドライン）に準拠し，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，胚・胎児発生毒性試験，免疫毒性試験，不純物の毒性試験及び光毒性試験を実施した．なお，適応疾患の拡大を考慮し，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日）」に準拠した試験も一部実施した．実施した試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示した．

毒性試験の投与経路は，原則，チラブルチニブの臨床適用経路である経口投与とした．反復投与毒性試験では，チラブルチニブの曝露が適切に得られ，*in vitro* での代謝物プロファイルがヒトと類似しているラット及びサルを使用し，それぞれ最長 26 あるいは 39 週間まで反復投与した．評価資料とした毒性試験はいずれも GLP を遵守して実施した．

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与方法	動物種/系統	GLP 適用
単回投与毒性試験：げっ歯類			
	経口	マウス/CB6F1	非適用
	経口	ラット/SD	非適用
単回投与毒性試験：非げっ歯類			
	経口	カニクイザル	非適用
反復投与毒性試験：げっ歯類			
1 週間	経口	マウス/CB6F1	非適用
4 週間	経口	マウス/CB6F1	適用
4 週間 [a]	経口	ラット/SD	適用
13 週間	経口	ラット/SD	適用
26 週間	経口	ラット/SD	適用
反復投与毒性試験：非げっ歯類			
1 週間	経口	カニクイザル	非適用
4 週間	経口	カニクイザル	適用
13 週間	経口	カニクイザル	適用
39 週間	経口	カニクイザル	適用
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	*In vitro*	*S. typhimurium*, *E. coli*	適用
染色体異常試験	*In vitro*	ヒトリンパ球	適用
小核試験	経口	ラット/SD	適用
生殖発生毒性試験			
胚・胎児発生　用量設定試験	経口	ラット/SD	適用
胚・胎児発生試験	経口	ラット/SD	適用
胚・胎児発生　予備試験	経口	ウサギ/NZW	非適用
胚・胎児発生　用量設定試験	経口	ウサギ/NZW	適用
胚・胎児発生試験	経口	ウサギ/NZW	適用
局所刺激性試験			
皮膚刺激性試験	*In vitro*	多層培養ヒト表皮	非適用
その他の毒性試験			
抗原作性試験	塗布	マウス/CBA/J	非適用
免疫毒性試験	経口	ラット/SD	適用
毒性発現の機序に関する試験			
高用量投与時の死因検討	経口	ラット/SD	非適用
膵臓毒性に関する検討	経口	ラット/SD	非適用
変異肝細胞巣の増殖性検討 [b]	経口	ラット/SD	適用及び非適用
不純物の毒性試験	経口	ラット/SD	適用
光毒性試験	*In vitro*	Balb/c 3T3 細胞	適用

a：血漿中コルチコステロン及びアルドステロン濃度測定は GLP 非適用
b：GLP 適用及び非適用の試験各 1 試験を実施

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

マウス，ラット及びサルを用いて，単回経口投与時の急性毒性を評価した．

マウスでは，1500 mg/kg まで一般状態の変化は認められず，概略の致死量は 1500 mg/kg を超える量と判断した．

ラット及びサルでは，1000 mg/kg 以上で鎮静及び自発運動減少などの一般状態の変化，死亡例及び切迫剖検例が認められ，ラット及びサルの概略の致死量はいずれも 1000 mg/kg と判断した．

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いて，1 日 1 回の経口投与による 26 及び 39 週間までの反復投与毒性試験をそれぞれ実施した．また，がん原性試験の用量を検討する目的で，マウスを用いた 4 週間の反復投与毒性試験を実施した．

その結果，主に中枢神経系，膵臓，リンパ節，肝臓及び甲状腺への影響が認められ，高用量では中枢神経系への作用に基づく死亡例及び切迫剖検例も認められた．これら変化のうち，膵臓の変化，リンパ節の変化，肝障害を伴わない肝臓の変化及び甲状腺の変化については，ヒトに外挿されない変化あるいは毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，免疫系への影響として，ラット及びサルではそれぞれ 60 及び 3 mg/kg/日以上でリンパ節又は脾臓の胚中心のリンパ球減少及び脾臓重量の低値，マウスでは 150 mg/kg/日以上で脾臓重量の低値が認められたが，これらはチラブルチニブの薬理作用に関連する変化と考えられた．

マウス 1500 mg/kg/日及びラット 300 mg/kg/日以上での肝障害，ラット 300 mg/kg/日以上及びサル 100 mg/kg/日以上での中枢神経系への影響などに基づき，マウス 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg/日，ラット 4，13 及び 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともにそれぞれ 100，100 及び 60 mg/kg/日，サル 4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともにいずれも 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットにおける小核試験を実施した結果，いずれも陰性であり，チラブルチニブは遺伝毒性を有さないと判断した．

2.6.6.1.4 がん原性試験

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，がん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施せず，雌雄の生殖器に対する影響を反復投与毒性試験で評価した．

チラブルチニブの反復投与毒性試験において，ラットでは雌雄生殖器に影響は認められなかった．一方，サルでは雄性生殖器への影響として，100 mg/kg/日で精細管のびまん性変性が認められた．雌雄生殖器に対する無毒性量は，ラットでは 300 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日と判断した．

ラット胚・胎児発生に関する試験では，母動物において 600 mg/kg/日で体重減少又は体重増加抑制，摂餌量の低値が認められた．胚・胎児では，600 mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値，胎児の頸椎体及び胸骨の発育不全，肝臓の副葉，催奇形性を示唆する胸骨及び肋軟骨の異常が認められた．ラットの母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と判断した．

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では，母動物において 30 mg/kg/日以上で体重減少，摂餌量の低値及び死亡例，100 mg/kg/日で状態悪化に基づく切迫剖検例，流産及び早産例が認められた．胚・胎児では，100 mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値が認められたが，最高用量である 100 mg/kg/日まで胎児の外表，内臓及び骨格への影響は認められなかった．ウサギの母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日，胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.1.6 その他の毒性試験

2.6.6.1.6.1 免疫毒性試験

ラット T 細胞依存性抗体産生能試験を実施した．その結果，チラブルチニブは 10 mg/kg/日以上で抗体産生能を抑制したが，休薬により回復性を示した．

2.6.6.1.6.2 毒性発現機序に関する試験

ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で死亡例が認められたことから，死亡に至るまでの一般状態の推移を詳細に検討した．その結果，1000 mg/kg/日の死亡例では投与初期に歩行異常（つま先歩行），眼瞼下垂，歩行失調などの中枢神経症状が観察されたことから，中枢神経系への影響がラットの高用量投与時の死因と考えられた．

ラットで認められた膵臓病変の長期反復投与時の影響を詳細に検討するため，ラットに 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復経口投与し，経時的にグルコース，インスリン，ア

ミラーゼ及びリパーゼ測定，糖負荷試験などを実施した．その結果，投与 12 週よりインスリンの低値が認められ，投与 12 及び 26 週に耐糖能異常（糖負荷後の血糖値の高値及びインスリンの低値）が認められた．また，投与 12 週の病理組織学的検査で膵島の線維化及び膵臓間質の褐色色素沈着が認められた．投与 26 週の病理組織学的検査でも膵臓に同じ変化が認められたが，頻度及び程度ともに 12 週時点と同程度であった．

ラット 13 週間反復投与毒性試験及び膵臓毒性に関する検討試験で変異肝細胞巣が認められたことから，変異肝細胞巣の発がんリスクを評価した．その結果，肝臓の変異肝細胞巣は，前がん病変や細胞増殖活性の亢進を伴うものではなかったことから，発がん性を示唆する変化ではないと判断した．

2.6.6.1.6.3 代謝物の安全性試験

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.6.4 不純物の毒性試験

チラブルチニブの原薬中には，「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）」（以下，ICH Q3A ガイドライン）の安全性確認の必要な閾値を超える不純物として， 不純物A ， 不純物B ， 不純物C 及び 不純物D が含まれる可能性がある［2.3.S.4.1］．また，チラブルチニブの製剤中には，「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日）」（以下，ICH Q3B ガイドライン）の安全性確認の必要な閾値を超える不純物として， 不純物A が含まれる可能性がある［2.3.P.5.1］．

これら不純物を含むチラブルチニブ原薬を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験を実施し，一般毒性を評価した．その結果，不純物に起因する新規の毒性発現や毒性の増強は認められず，無毒性量における各不純物含量は，それぞれの規格値上限における臨床 1 日摂取量を上回っていた．

遺伝毒性評価では， 不純物A を含有する原薬を用いた遺伝毒性試験， 不純物C 及び 不純物D の *in silico* (Q)SAR による変異原性評価［3.2.S.3.2.6］，並びに 不純物B （[redacted]）の構造特性を踏まえた評価により，これら不純物に遺伝毒性の懸念はないと考えられた．

以上の結果より，チラブルチニブの原薬及び製剤中に含まれる可能性のある不純物について，いずれも安全性の懸念はないと判断した．

2.6.6.1.6.5 光毒性試験

マウス線維芽細胞株を用いて光毒性を評価した．その結果，チラブルチニブは光毒性を有さないと判断した．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

マウスを用いた毒性検討試験，ラットを用いた曝露検討試験及び小核試験，サルを用いた毒性検討試験に基づき，チラブルチニブの経口投与による急性毒性を評価した．

2.6.6.2.1 マウスにおける単回経口投与による毒性検討試験

［参考資料：4.2.3.1-1］

CB6F1 系 non-Tg rasH2 マウス（雌雄各 3 例／群）に，チラブルチニブを 300，1000 及び 1500 mg/kg の用量で単回経口投与した．チラブルチニブは 0.5 w/v%MC 溶液に懸濁し，投与容量は 10 mL/kg とした．また，サテライト動物（雌雄各 3 例／群）を設け，血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

その結果，最高用量の 1500 mg/kg まで死亡例及び切迫剖検例は認められず，一般状態，体重及び剖検においても異常は認められなかった．TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．

以上より，マウスにおける単回経口投与による概略の致死量は 1500 mg/kg を超える量と判断した．

2.6.6.2.2 ラットにおける単回経口投与による曝露検討試験及び小核試験での急性毒性評価

［参考資料：4.2.3.1-2，評価資料：4.2.3.3.2-1］

SD 系ラット（雄 3 例／群）に，チラブルチニブを 1，10，100，1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与し，血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．チラブルチニブは 0.5 w/v% MC 溶液に懸濁し，投与容量は 10 mL/kg とした．また，1000 及び 2000 mg/kg 投与群の剖検を実施した．

その結果，2000 mg/kg の 1 例で投与後 8 時間に正向反射消失，散瞳，流涙及び流涎などが認められ，投与後 24 時間に死亡した．剖検では，肺の暗赤色化及び食塊（水様性の白色内容物含む）による胃の膨満が認められた．

生存例では，1000 mg/kg 以上で投与後 24 時間に自発運動減少及び呼吸緩徐，2000 mg/kg で投与後 24 時間に鎮静，腹臥位及び低体温（皮温感）が認められた．剖検では，2000 mg/kg で食塊（白色内容物含む）による胃の膨満が認められた．100 mg/kg 以下では，一般状態の変化は認められなかった．

TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．

ラットにおける小核試験では，SD 系ラット（雄 6 又は 14 例／群）にチラブルチニブを 100，300 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．

その結果，1000 mg/kg/日の 2 例で投与 2 又は 3 日の投与前に死亡が認められたが，これらの例では死亡前日の投与後 6 時間まで一般状態の変化は認められなかった．また，1 例で投与 2 日の投与後 2 時間より自発運動減少，流涙，腹臥位，呼吸緩徐，散瞳及び低体温（皮温感），投与後 8 時間に瀕死状態となったため，安楽死処置した．

1000 mg/kg/日の生存例では，投与 2 日の投与後 2 時間より自発運動減少などが認められ，体重減少も認められた．100 及び 300 mg/kg/日では，一般状態及び体重推移に異常は認められなかった．

以上より，ラットにおける単回経口投与による概略の致死量は 1000 mg/kg と判断した．

2.6.6.2.3 サルにおける用量漸増経口投与による毒性検討試験

［参考資料：4.2.3.1-3，4.2.3.1-4］

カニクイザル（雄 3 例／群）に，チラブルチニブを 1，10 及び 1000 mg/kg あるいは 3 及び 100 mg/kg の用量で 1 又は 2 日間隔で漸増経口投与した．各用量の投与回数は 1 回とした．チラブルチニブは 0.5 w/v%MC 溶液に懸濁し，投与容量は 5 mL/kg とした．また，1，3，10 及び 100 mg/kg について血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

その結果，1000 mg/kg の投与翌日より 2 例で昏迷，身震い，吐物，筋緊張の低下，起立不能，側臥位又は自発運動減少などが認められ，投与翌日又は 2 日後に切迫剖検又は安楽死処置した．これらの切迫剖検例では摂餌量の低値が認められた．また，切迫剖検には至らなかったものの，1000 mg/kg の 1 例で投与翌日及び 2 日後に主に下半身の筋緊張の低下が認められ，投与翌日から 3 日後に摂餌量の低値も認められた．剖検では，1 例の切迫剖検例でリンパ節（顎下，鼠経及び内腸骨）の赤色化が認められた．病理組織学的検査（中枢神経，末梢神経及び骨格筋）では，変化は認められなかった．なお，100 mg/kg 以下では，一般状態，体重及び摂餌量に異常は認められなかった．TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．

以上より，サルにおける単回経口投与による概略の致死量は 1000 mg/kg と判断した．

2.6.6.3 反復投与毒性試験

マウスでは 1 及び 4 週間，ラットでは 4，13 及び 26 週間，サルでは 1，4，13 及び 39 週間の経口投与による反復投与毒性試験を実施した.

2.6.6.3.1 マウスにおける経口投与による 1 週間反復投与毒性試験

［参考資料：4.2.3.2-1］

CB6F1 系 non-Tg rasH2 マウス（雌雄各 3 例／群）に，チラブルチニブを 300，1000 及び 1500 mg/kg の用量で 1 日 1 回 1 週間反復経口投与した．チラブルチニブは 0.5 w/v%MC 溶液に懸濁し，投与容量は 10 mL/kg とした.

その結果，最高用量の 1500 mg/kg/日まで死亡例及び切迫剖検例は認められず，一般状態，体重，摂餌量及び剖検においても異常は認められなかった.

以上より，マウスにおける 4 週間反復投与毒性試験の最高用量は 1500 mg/kg/日が妥当と考えられた.

2.6.6.3.2 マウスにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験

［参考資料：4.2.3.2-2］

マウスにおけるがん原性試験の用量を検討する目的で，CB6F1 系 non-Tg rasH2 マウス（雌雄各 10 例／群）に，チラブルチニブを 150，500 及び 1500 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．また，サテライト動物（雌雄各 3 例／時点／群）を設け，初回及び 4 週間反復投与終了時に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した.

死亡例及び切迫剖検例は認められず，一般状態，体重及び摂餌量の推移では，チラブルチニブに起因した異常は認められなかった.

血液学的検査では，150 mg/kg/日以上の雄及び 1500 mg/kg/日の雌でヘモグロビン濃度，MCV，MCH 又は MCHC の低値が認められたが，対照群と比較して 10%未満の軽度な変動であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．500 mg/kg/日以上の雌雄で網状赤血球数の高値が認められたが，上記の赤血球パラメータの変動に伴う適応性変化と考えられた．また，150 mg/kg/日以上の雌雄で血小板数の高値，500 mg/kg/日以上の雄及び 1500 mg/kg/日の雌で白血球数及びリンパ球数の高値，1500 mg/kg/日の雌雄で LUC 数又は好酸球数の高値が認められた．500 mg/kg/日以下の血小板数，白血球数及びリンパ球数の変化は，炎症を示唆する病理組織学的変化を伴わない軽度な変動であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した.

血液化学的検査では，1500 mg/kg/日以上の雌雄で ALT，ALP，T-Cho，TP，アルブミン及び A/G 比の高値並びに TG の低値，1500 mg/kg/日の雄で AST の高値が認められた．なお，500 mg/kg/日以下でも ALT，ALP，T-Cho，TP，アルブミン及び A/G 比の軽度な変動が認められたが，肝臓，腎臓又は消化管などの関連臓器に障害を示唆する病理組織学的変化を伴わなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

器官重量では，150 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓重量の高値，150 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg/日以上の雌で脾臓重量の低値が認められた．肝臓重量の高値は，後述するように肝薬物代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた．また，脾臓重量の低値は，チラブルチニブの薬理作用に伴う免疫系への影響の可能性が考えられた．

剖検では，1500 mg/kg/日の雌で肝臓の白色巣が 1 例に認められた．

病理組織学的検査では，肝臓において，150 mg/kg/日以上の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ，肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられた．1500 mg/kg/日の雌では，肉眼的に白色巣がみられた 1 例で肝細胞の限局性壊死が認められた．腎臓では，150 mg/kg/日以上の雌雄で髄質内帯の集合管の腫大が認められ，1500 mg/kg/日の雌 1 例では髄質内帯の細胞浸潤が認められた．500 mg/kg/日以下の腎臓の変化は，腎障害を示唆する検査値の変動を伴わず，壊死像なども認められなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．副腎では，1500 mg/kg/日の雄で束状帯のびまん性肥大が認められた．その他，500 mg/kg/日以上の雌で顎下リンパ節の洞内赤血球が認められたが，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血は認められず，出血と関連する赤血球パラメータの変動も対照群と比較して10%未満と軽度であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，500 mg/kg/日以上の雌で脾臓の髄外造血の亢進も認められたが，赤血球パラメータの変動に伴う適応性変化と考えられた．

TK 測定では，用量の増加に伴って AUC24h が増加した．Cmax は 500 mg/kg/日までは用量に応じて増加したが，1500 mg/kg/日では 500 mg/kg/日とほぼ同等であった．雌雄差は認められなかったが，500 mg/kg/日以上で反復投与による曝露の低下傾向が認められた．

以上より，マウスにおけるがん原性試験の最高用量は 1500 mg/kg/日が妥当と考えられた．また，1500 mg/kg/日の雄で副腎の束状帯のびまん性肥大，雌で腎臓の髄質内帯の細胞浸潤及び肝細胞の限局性壊死などが認められたことから，無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.3.3 ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験並びに 1 及び 4 週間回復性試験

［評価資料：4.2.3.2-3，参考資料：4.2.3.2-4］

SD 系ラット（雌雄各 22 例／群）に，チラブルチニブを 3，10，100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．雌雄各 12 例／群を休薬動物とし，1 及び 4 週間の休薬による回復性を評価した．また，サテライト動物（雌雄各 4 例／群）を設け，初回及び 4 週間反復投与終了時に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．更に，膵臓への影響を精査するために血清中アミラーゼ及びリパーゼ測定を，免疫系への影響を精査するために末梢血イムノフェノタイピング検査を実施した．なお，1000 mg/kg/日の雌では，8 例（サテライト動物 2 例含む）が投与 4 日の投与前までに死亡したことから，投与 4 日以降の用量を 300 mg/kg/日に減量し，回復性については休薬後 4 週間のみを評価した（1000/300 mg/kg/日）．また，副腎への影響を精査するためにサテライト動物の血漿を用いたコルチコステロン及びアルドステロン濃度測定を別試験［4.2.3.2-4］で実施した．

1000 mg/kg/日の雄 1 例及び 1000/300 mg/kg/日の雌 7 例で横臥位，呼吸緩徐，糞量減少，自発運動減少又は流涙が認められ，投与 3 から 5 日に死亡した．病理組織学的検査では，心臓（心筋，心内／外膜），膵臓間質，副腎皮質，胸腺，十二指腸（粘膜下組織）及び顎下リンパ節における出血，膵臓間質，十二指腸（粘膜下組織），腸間膜及び腺胃における水腫，心臓，膵臓間質，十二指腸（粘膜下組織，粘膜固有層），腸間膜及び膀胱における炎症性細胞浸潤，肝細胞の分裂像，胸腺皮質におけるリンパ球のアポトーシス増加などが認められた．

生存例では，1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で，同用量の死亡例で認められた一般状態変化に加え，削痩，下腹部の尿による汚れ，粗毛，赤色鼻汁痕又は流涎が認められた．また，体重の低値及び摂餌量の変動（投与 3 日に低値，投与 3 週以降に高値）が認められた．

尿検査では，1000 mg/kg/日の雄で尿量の高値，pH，蛋白及びケトン体の低値が認められた．

血液学的検査では，1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値，1000 mg/kg/日の雄で MCH 及び MCHC の低値，網状赤血球数の高値が認められた．

血液化学的検査では，1000 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌でアルブミン及び A/G 比の高値，グロブリンの低値，1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌でクレアチニンの低値，1000 mg/kg/日の雄で ALP の高値，TP，T-Cho 及び総ビリルビンの低値が認められた．なお，100 mg/kg/日の雌で認められたアルブミン及び A/G 比の高値，グロブリンの低値

は，対照群と比較して最大でも10%程度の軽度な変動であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

器官重量では，100 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓重量の高値が認められ，1000 mg/kg/日の雄で膵臓重量の高値が認められた．肝臓重量の高値は，後述するように肝薬物代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた．

剖検では，1000 mg/kg/日の雄で副腎の白色化が認められた．

病理組織学的検査では，膵臓において，10 mg/kg/日以上の雌雄で膵島中心及び辺縁の線維化，膵島及び間質の限局性出血，色素沈着及び色素含有マクロファージ，腺房細胞の萎縮，間質の炎症性細胞浸潤が認められた．肝臓では，100 mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞のびまん性好酸性変化，1000 mg/kg/日の雄で肝細胞の肥大及び巣状肝細胞壊死が認められた．肝細胞のびまん性好酸性変化及び肥大は肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられ，100 mg/kg/日では肝障害を示唆する病理組織学的変化を伴わなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，甲状腺では 1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で濾胞細胞の肥大が認められたが，肝薬物代謝酵素誘導に伴うラット特異的な変化と判断した（2.6.6.9.2.6）．脾臓では，1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で髄外造血の増加及び白脾髄の縮小が認められた．髄外造血は赤血球パラメータの変動に伴う適応性変化と考えられた．副腎では，1000 mg/kg/日の雄で脂質増加を伴うびまん性の束状帯及び球状帯細胞の肥大が認められた．

その他，眼科学的検査，末梢血イムノフェノタイピング検査，血清中アミラーゼ及びリパーゼ測定では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

上記の変化は，いずれも 4 週間の休薬による回復性が認められた．

血漿中ホルモン濃度測定では，1000 mg/kg/日の雄及び1000/300 mg/kg/日の雌でコルチコステロン及びアルドステロンの高値が認められた．

TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．反復投与による影響は認められなかった．なお，1000 mg/kg/日を除き，AUC24h は雄に比べて雌で高値を示した．

以上より，10 mg/kg/日以上の雌雄で膵臓の変化が認められたことから，本試験実施時に無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と判断した．しかしその後，膵臓での変化はヒトに外挿されないと考えられたことから（2.6.6.9.2.2），1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で認められた一般状態の悪化及び肝障害などに基づき，無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.3.4 ラットにおける経口投与による 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

［評価資料：4.2.3.2-5］

SD 系ラット（雌雄各 10 又は 16 例／群）に，チラブルチニブを 3，30，100 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．対照群及び 300 mg/kg/日の雌雄各 6 例／群を休薬動物とし，4 週間の休薬による回復性を評価した．また，サテライト動物（雌雄各 3 例／群）を設け，初回及び 13 週間反復投与終了時に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．更に，膵臓への影響を精査するために血清中アミラーゼ及びリパーゼ測定を実施した．

死亡例及び切迫剖検例は認められなかった．

一般状態の変化として，300 mg/kg/日の雌雄で流涎が散見されたが，投与後の一過性の変化であった．摂餌量では，300 mg/kg/日の雄で投与期間の終了付近に軽度な高値が認められた．体重推移では，チラブルチニブに起因した異常は認められなかった．

尿検査では，300 mg/kg/日の雄でクロールの尿中濃度及び尿中総排泄量の高値，300 mg/kg/日の雌でナトリウム／カリウム比の低値が認められた．

血液学的検査では，100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で赤血球数の低値，300 mg/kg/日の雌雄でヘモグロビン濃度の低値，300 mg/kg/日の雌で MCV 及び網状赤血球百分率の高値，ヘマトクリット値の低値，300 mg/kg/日の雄で MCHC の低値が認められた．しかし，いずれの変化も対照群と比較して10%未満の軽度な変動であり，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，300 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で白血球数及び単球数の高値，300 mg/kg/日の雌で好中球数の高値が認められた．100 mg/kg/日では膵臓以外に炎症性の病理組織学的変化が認められないことから，100 mg/kg/日の雌の白血球数などの変動は膵臓の変化に伴うものと考えられた．

血液化学的検査では，30 mg/kg/日以上の雌雄でグロブリンの低値，100 mg/kg/日以上の雄及び 30 mg/kg/日以上の雌でアルブミンの高値及び A/G 比の高値，100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で ALP の高値，300 mg/kg/日の雄で AST 及び ALT の高値，T-Cho の低値，血中カリウムの高値に伴うナトリウム／カリウム比の低値が認められた．グロブリンの低値及び A/G 比の高値はチラブルチニブの薬理作用に関連する変化と考えられた．また，100 mg/kg/日以下で認められたアルブミンの高値は対照群と比較して 10%未満の軽度な変動であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，100 mg/kg/日の雄で認められた ALP の高値は，肝胆道系，消化管及び骨代謝への影響を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

器官重量では，100 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓重量の高値，100 mg/kg/日以上の雄で腎臓重量の高値，300 mg/kg/日の雌で甲状腺重量の高値が認められた．肝臓及び甲状腺重量の高値は，後述するように肝薬物代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた．また，100 mg/kg/日の雄で認められた腎臓重量の高値は，対照群と比較して10%程度の軽度な変動であり，血中電解質及び腎障害に関連する検査値の変動，腎臓の病理組織学的変化を伴わなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

剖検では，30 mg/kg/日以上の雌雄で膵臓の褐色化，300 mg/kg/日の雌雄で肝臓の腫大及び副腎の白色化，300 mg/kg/日の雄で腎臓の腫大，肺の白色点（斑），肝臓の白色点（斑）及び小葉像明瞭化，胃の赤色点（斑）が認められた．

病理組織学的検査では，膵臓において，3 mg/kg/日以上の雌雄で膵島の出血又は線維化，間質の出血，褐色色素沈着，単核球浸潤又は線維化，30 mg/kg/日以上の雌雄で腺房細胞の肥大又は萎縮が認められた．肝臓では，100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌でびまん性の肝細胞の肥大，100 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌で肝細胞へのグリコーゲン蓄積を示唆する細胞質希薄化，300 mg/kg/日の雄で巣状肝細胞壊死及び好酸性変異肝細胞巣が認められた．300 mg/kg/日の雌雄の肝臓の電顕観察では小葉中心性の滑面小胞体の増生及びびまん性のペルオキシソームの増加が認められたことから，肝細胞の肥大は肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられた．また，変異肝細胞巣が認められたことから，300 mg/kg/日の雌雄の肝臓を用いて GST-P 及び Ki-67 の免疫組織化学的検査を実施したが，前がん病変や細胞増殖活性の亢進は認められなかった（2.6.6.8.3.3）．100 mg/kg/日における肝臓への影響は，障害を示唆する病理組織学的変化を伴わなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．甲状腺では，100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で濾胞細胞の肥大が認められたが，肝薬物代謝酵素誘導に伴うラット特異的な変化と判断した（2.6.6.9.2.6）．リンパ節では，100 mg/kg/日以上の雌雄で腸間膜又は顎下リンパ節髄質の洞内赤血球及びヘモジデリン沈着が認められたが，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血は認められず，上述したように出血に関連する赤血球パラメータの変動も軽度であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．その他，3 mg/kg/日以上の雄で前立腺の間質に単核球浸潤，300 mg/kg/日の雌雄で副腎の球状帯空胞増加，300 mg/kg/日の雄で肺胞マクロファージの集簇，腺胃のびらん／潰瘍及びうっ血が認められた．前立腺の間質の単核球浸潤は，前立腺上皮の器質的変化や前立腺管腔内への炎症細胞浸潤を伴わないごく軽度な変化であり，また対照群にも認められる程度の変化であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．肺胞マクロファージの集簇は，肺胞上皮の器質的変化や間質の単核球浸潤，線維化などを伴わない軽度な変化であることから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

その他，眼科学的検査，血清中アミラーゼ及びリパーゼ測定では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

上記の変化は，いずれも 4 週間の休薬による回復性が認められた．

TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．反復投与による影響は認められなかった．なお，AUC24h は雄に比べて雌で高値を示した．

以上より，3 mg/kg/日以上の雌雄で膵臓の変化が認められたことから，本試験実施時に無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日未満と判断した．しかしその後，膵臓の変化はヒトに外挿されないと考えられたことから（2.6.6.9.2.2），300 mg/kg/日の雌雄で認められた副腎球状帯空胞増加及び 300 mg/kg/日の雄で認められた肝障害などに基づき，無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.3.5 ラットにおける経口投与による 26 週間反復投与毒性試験及び 12 週間回復性試験

［評価資料：4.2.3.2-6］

SD 系ラット（雌雄各 15 又は 20 例／群）に，チラブルチニブを 10，60 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．途中検査として，投与 4 及び 13 週に血液学的検査及び血液化学的検査を実施した．対照群及び 300 mg/kg/日の雌雄各 5 例／群を休薬動物とし，12 週間の休薬による回復性を評価した．また，サテライト動物（雌雄各 3 例／時点／群）を設け，初回及び 26 週間反復投与終了時に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．更に，膵臓への影響を精査するために血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定を，肝臓の酵素誘導に関連した甲状腺への影響を精査するために血清中トリヨードサイロニン，サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン測定を実施した．

300 mg/kg/日のサテライト動物の雌 1 例で投与 10 日に死亡が認められたが，一般状態の変化や剖検所見は認められず，死因は明らかでなかった．その他，60 及び 300 mg/kg/日で死亡例，切迫剖検例及び安楽死例が認められたが，偶発的事故又は自然発生性の腫瘍によるものと考えられ，チラブルチニブに起因した変化ではないと判断した．

一般状態の変化として，300 mg/kg/日の雌雄で投与後一過性に流涎及び口周囲被毛の赤色化が散見された．体重では，60 mg/kg/日以上の雄で体重及び体重増加量の低値，300 mg/kg/日の雌で体重及び体重増加量の高値が認められた．摂餌量では，300 mg/kg/日の雌雄で摂餌量の高値が認められた．60 mg/kg/日以上の雄で認められた体重の低値は，対照群と比較して 10%未満の軽度な変動であり，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

尿検査では，300 mg/kg/日の雌雄で尿量の高値，ナトリウム，カリウム，クロール及びカルシウムの尿中排泄量の高値，尿比重の低値が認められた．

血液学的検査では，10 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で赤血球数の低値，60 mg/kg/日以上の雄でフィブリノーゲンの低値，300 mg/kg/日の雌雄でヘモグロビン濃度の低値，網状赤血球数，白血球数，好中球数，リンパ球数及び単球数の高値，300 mg/kg/日の雄でヘマトクリット値の低値，血小板数の高値が認められた．

血液化学的検査では，60 mg/kg/日以上の雄及び 10 mg/kg/日以上の雌でグロブリンの低値及び A/G 比の高値，60 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で TP の低値が認められたが，TP の低値はグロブリンの低値によるものであり，これらはチラブルチニブの薬理作用に関連する変化と考えられた．また，10 mg/kg/日以上の雌でカリウムの低値，60 mg/kg/日以上の雌雄で ALP の高値及びカルシウムの低値，60 mg/kg/日以上の雄でアルブミンの高値及び T-Cho の低値，300 mg/kg/日の雌雄で TG の高値，300 mg/kg/日の雄でナトリウムの低値，300 mg/kg/日の雌で ALT の高値が認められた．

これらの尿検査，血液学的検査及び血液化学的検査値の変動は，投与期間に応じて低用量化する傾向が認められたが，増悪は認められなかった．なお，60 mg/kg/日までの変化は，対照群と比較して最大でも 10%程度の軽度な変動であり，下記に示す関連臓器に障害を示唆する病理組織学的変化が認められないことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

血清中トリヨードサイロニン，サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン測定では，10 mg/kg/日以上の雄及び 60 mg/kg/日以上の雌でトリヨードサイロニン又はサイロキシンの低値，甲状腺刺激ホルモンの高値が認められた．

器官重量では，60 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓重量の高値，300 mg/kg/日の雌雄で腎臓及び副腎重量の高値，300 mg/kg/日の雄で脾臓重量の低値，300 mg/kg/日の雌で甲状腺，肺及び子宮重量の高値が認められた．肝臓及び甲状腺重量の高値は，後述するように肝薬物代謝酵素誘導に伴う変化と考えられた．

病理組織学的検査では，膵臓において，60 mg/kg/日以上の雄で膵島周囲及び間質の出血，色素沈着及び線維化，間質の浮腫及び腺房細胞の変性が認められた．なお，10 mg/kg/日の雄でも同じ変化が認められたが，その程度は軽度であったことから，毒性と判断しなかった．肝臓では，300 mg/kg/日の雄で肝細胞壊死，300 mg/kg/日の雌雄でびまん性の肝細胞の肥大が認められた．肝細胞の肥大は肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられた．甲状腺では，10 mg/kg/日以上の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成が認められたが，トリヨードサイロニン及びサイロキシンの低値，甲状腺刺激ホルモンの高値を伴っており，肝薬物代謝酵素誘導に伴うラット特異的な変化と判断した（2.6.6.9.2.6）．リンパ節では，10 mg/kg/日以上の雌雄で顎下又は腸間膜リンパ節に洞内赤血球及び色素沈着が認められたが，リンパ節内やリ

ンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血は認められず，出血と関連する赤血球パラメータの変動も対照群と比較して10%未満と軽度であったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，60 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌でリンパ節の胚中心にリンパ球減少，300 mg/kg/日の雄で白脾髄のリンパ球減少が認められ，チラブルチニブの薬理作用に関連する変化と考えられた．副腎では，300 mg/kg/日の雌雄で皮質（主に球状帯）の肥大が認められた．なお，60 mg/kg/日の雄でも同じ変化が認められたが，対照群でも認められる程度であり，副腎重量に影響は認められず，尿中電解質の変動も認められなかったことから，毒性学的意義に乏しいと判断した．子宮では，300 mg/kg/日の雌で拡張が認められたが，対照群でも認められる変化であり，卵巣などの関連臓器に病理組織学的変化が認められないことから，偶発的な性周期の偏りに伴ったものである可能性が考えられた．肺では，300 mg/kg/日の雌で肺胞マクロファージの集簇が認められたが，肺胞上皮の器質的変化や間質の単核球浸潤，線維化などを伴わない軽度な変化であることから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

その他，血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定，剖検及び眼科学的検査では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

上記の変化は，いずれも 12 週間の休薬による回復性が認められた．

TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．300 mg/kg/日で反復投与後の Cmax 及び AUC24h が初回投与時に比べて高値を示したが，他の用量では反復投与による影響は認められなかった．AUC24h は雄に比べて雌で高値を示した．

以上より，60 mg/kg/日以上の雄で膵臓の変化，300 mg/kg/日の雌雄で肝障害を示唆する ALT の高値や肝細胞壊死などが認められたことから，本試験実施時に無毒性量は雄で 10 mg/kg/日，雌で 60 mg/kg/日と判断した．しかしその後，膵臓での変化はヒトに外挿されないと考えられたことから（2.6.6.9.2.2），300 mg/kg/日の雌雄で認められた肝障害を示唆する変化などに基づき，無毒性量は雌雄ともに 60 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.3.6　　カニクイザルにおける経口投与による 1 週間反復投与毒性試験

［参考資料：4.2.3.1-3，4.2.3.1-4］

カニクイザル（雄 3 例）に，チラブルチニブを 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 1 週間反復経口投与した．チラブルチニブは 0.5 w/v%MC 溶液に懸濁し，投与容量は 5 mL/kg とした．また，初回投与時に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

切迫剖検例が投与 5 日及び 7 日に各 1 例認められた．これらの例では，投与初日の午後より吐物，投与 3 日より自発運動減少，運動失調及び起立不能が認められた．また，1 例では，投与 3 及び 4 日に傾眠，投与 5 日に側臥位及び散瞳が認められた．血液化学的検査を実施し

た 1 例では，クロールの低値が認められた．剖検では，顎下，鼠経，内腸骨及び腋窩リンパ節の赤色化が認められた．その他，四肢の皮下及び大腿筋の赤色斑が認められたが，運動失調による転倒又は落下による内出血によると考えられた．

生存例 1 例では，投与初日の午後より吐物，投与 6 及び 7 日に運動失調が認められた．また，投与 5 日に軽度な体重減少，投与 6 日より摂餌量の低値が認められ，血液化学的検査ではクロールの低値が認められた．病理組織学的検査（骨格筋，中枢神経及び末梢神経）では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

以上より，300 mg/kg/日はサルの最大耐量を超えると判断し，サルにおける 4 週間反復投与毒性試験の最高用量は 100 mg/kg/日が妥当と考えられた．

2.6.6.3.7 カニクイザルにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

［評価資料：4.2.3.2-7］

カニクイザル（雌雄各 4 又は 6 例／群）に，チラブルチニブを 3，10，30 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．対照群，30 及び 100 mg/kg/日の雌雄各 2 例／群を休薬動物とし，4 週間の休薬による回復性を評価した．また，初回，4 週間反復投与終了時及び投与 15 日（対照群及び 100 mg/kg/日群の雄のみ）に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．更に，膵臓への影響を精査するために血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼの経時的測定を，免疫系への影響を精査するために末梢血イムノフェノタイピング検査を実施した．なお，100 mg/kg/日の雄 1 例で投与 10 日に状態悪化が認められたことから切迫剖検した．また，100 mg/kg/日の雄 3 例で歩行失調又は運動失調並びに摂餌量の低値が認められたことから投与 16 日に投与を中止し，1 例を投与 16 日に，2 例を 13 日間休薬後に剖検した．また，残る 2 例は投与を継続し，4 週間反復投与後に剖検した．

投与 10 日に切迫剖検した 100 mg/kg/日の雄 1 例では，投与 6 日より歩行失調，身づくろいの増加及び運動失調，投与 7 日に座位及び自発運動減少，投与 9 日に傾眠，投与 10 日に運動失調及び傾眠を伴う腹臥位が認められた．切迫剖検時の血液学的検査及び血液化学的検査では，血小板数，AST，ALT，LDH，CK，総ビリルビン，リン脂質及びα1 グロブリン比率の高値が認められた．器官重量では副腎重量の高値が認められた．病理組織学的検査では，心臓（心筋，心内膜下又は心外膜下）に限局性の出血，炎症性細胞浸潤，変性及び水腫，肝臓にびまん性の肝細胞の好酸性変化が認められた．また，投与 16 日に剖検した 100 mg/kg/日の雄 1 例では，投与 10 日に切迫剖検した例と同様の一般状態の推移を示し，剖検前日の血液学的検査及び血液化学的検査では，血小板数，総ビリルビン及びα1 グロブリン比率の高

値が認められた．病理組織学的検査では，副腎束状帯細胞の脂肪滴枯渇，膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒減少，脾臓の白脾髄の萎縮及び精巣の精細管びまん性変性が認められた．投与16 日に投与を中止し 13 日間休薬した 2 例では，投与 9 日より歩行失調，運動失調，体重及び摂餌量の低値などが認められたが，休薬により回復した．

4 週間反復投与した 100 mg/kg/日の雄 2 例では，一般状態，体重及び摂餌量に異常は認められなかった．100 mg/kg/日の雌では，歩行失調及び運動失調が認められ，1 例では異常行動（舐め回し，引っかき行動及び自咬），傾眠，体温低下，体重及び摂餌量の低値が認められた．その他，100 mg/kg/日の雌雄で嘔吐が散見された．

尿検査では，100 mg/kg/日の雌 1 例で尿色の異常（赤色），赤血球沈査を伴う尿潜血，ビリルビン及び蛋白の高値が認められた．

血液学的検査では，100 mg/kg/日の雌で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値，網状赤血球百分率及びフィブリノーゲンの高値が認められた．

血液化学的検査では，100 mg/kg/日の雌雄でα1 グロブリン比率の高値，100 mg/kg/日の雄でカルシウムの低値，100 mg/kg/日の雌でアルブミン濃度，アルブミン比率及び A/G 比の低値，BUN の高値が認められた．

器官重量では，100 mg/kg/日の雌雄で肝臓重量の高値，100 mg/kg/日の雄で腎臓重量の高値，100 mg/kg/日の雌で胸腺重量の低値が認められた．

剖検では，3 mg/kg/日以上の雄で顎下リンパ節の赤色化又は赤色巣が認められた．

病理組織学的検査では，顎下リンパ節において，3 mg/kg/日以上の雌雄で髄洞のヘモジデリン含有マクロファージ又は血液吸収（洞内赤血球）が認められた．しかし，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血は認められなかった．精巣では，100 mg/kg/日の雄 1 例で精細管のびまん性変性が認められた．心臓では，100 mg/kg/日の雌 1 例で心室中隔の心筋及び心内膜下の出血が認められた．膵臓では，10 mg/kg/日の雄で膵島の限局性の血管拡張及び腺房小葉間の限局性出血，10 及び 30 mg/kg/日の雄で膵島及び腺房小葉内の限局性出血が認められた．その他，100 mg/kg/日の雌雄で副腎束状帯細胞の脂肪枯渇が認められた．

その他，血圧，心電図検査，眼科学的検査，骨髄検査，末梢血イムノフェノタイピング検査，血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．なお，同試験内で実施した FOB 法による中枢神経系に対する作用の評価は，［2.6.2.4.1.2］に記載した．

上記の変化は，いずれも 4 週間の休薬による回復性が認められた．

TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．100 mg/kg/日の雌で反復投与後の Cmax 及び AUC24h が初回投与時に比べて高値を示したが，他の用量では反復投与による影響は認められなかった．雌雄差は認められなかった．

以上より，3 mg/kg/日以上の雌雄で顎下リンパ節髄洞にヘモジデリン含有マクロファージ又は洞内赤血球，10 又は 30 mg/kg/日の雄で膵臓に膵島の限局性の血管拡張，膵島及び腺房小葉間／内の限局性出血が認められたことから，本試験実施時に無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日未満と判断した．しかし，顎下リンパ節の変化は，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血が認められなかったこと，100 mg/kg/日の雌を除いて出血と関連する赤血球パラメータの変動が認められなかったこと，39 週間反復投与毒性試験においても増悪が認められなかった（2.6.6.3.9）ことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，膵臓の変化は，対照群でも認められる程度の変化であり，用量に応じた頻度又は程度の増悪が認められなかったこと，39 週間反復投与毒性試験では認められなかった（2.6.6.3.9）ことから，チラブルチニブに起因した変化ではないと判断した．このことから，100 mg/kg/日で認められた一般状態の悪化などに基づき，無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.3.8 カニクイザルにおける経口投与による 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

［評価資料：4.2.3.2-8］

カニクイザル（雌雄各 3 又は 5 例／群）に，チラブルチニブを 1，3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．対照群及び 30 mg/kg/日の雌雄各 2 例／群を休薬動物とし，4 週間の休薬による回復性を評価した．また，初回及び 13 週間反復投与終了時に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．更に，膵臓への影響を精査するために血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定を実施した．

死亡例及び切迫剖検例は認められず，一般状態，体重及び摂餌量の推移では，チラブルチニブに起因した異常は認められなかった．

血液化学的検査では，30 mg/kg/日の雄で T-Cho 及びリン脂質の低値が認められた．しかしこれらは，肝臓や消化管などの関連臓器に病理組織学的変化が認められないことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

剖検では，1 mg/kg/日以上の雌及び 10 mg/kg/日の雄で膵臓の赤色斑，3 mg/kg/日以上の雌雄で顎下，腋窩又は内腸骨リンパ節の赤色化が認められた．

病理組織学的検査では，1 mg/kg/日以上の雌及び 3 mg/kg/日の雄で膵島の血管拡張，限局性の膵臓間質の出血又は褐色色素沈着が認められた．リンパ節では，1 mg/kg/日以上の雌雄で顎下，腋窩又は内腸骨リンパ節での血液吸収（洞内赤血球）及びヘモジデリン含有マクロファージ，30 mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の洞内赤血球が，それぞれ髄洞を中心に認められた．しかし，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血は認められなかった．その他，3 mg/kg/日以上の雄及び 10 mg/kg/日以上の雌でリンパ節の髄外造血が認められたが軽度であり，赤血球パラメータの変動を伴っていなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

その他，尿検査，血液学的検査，眼科学的検査，心電図，血圧，体温，器官重量，血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

上記の変化は，いずれも 4 週間の休薬による回復性が認められた．

TK 測定では，用量の増加に伴って Cmax 及び AUC24h が増加した．反復投与による影響及び雌雄差は認められなかった．

以上より，1 mg/kg/日以上の雌及び 3 mg/kg/日以上の雄で膵臓に膵島の血管拡張及び限局性の間質出血，1 mg/kg/日以上の雌雄でリンパ節に洞内赤血球及びヘモジデリン含有マクロファージが認められたことから，本試験実施時に無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日未満と判断した．しかし，リンパ節の変化は，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血が認められなかったこと，出血と関連する赤血球パラメータの変動が認められなかったこと，39 週間反復投与毒性試験においても増悪が認められなかった（2.6.6.3.9）ことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，膵臓への影響は，対照群でも認められる程度の変化であり，用量に応じた頻度又は程度の増悪が認められなかったこと，39 週間反復投与毒性試験では認められない変化であった（2.6.6.3.9）ことから，チラブルチニブに起因した変化ではないと判断した．このことから，無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.3.9 カニクイザルにおける経口投与による 39 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

［評価資料：4.2.3.2-9］

カニクイザル（雌雄各 4 又は 6 例／群）に，チラブルチニブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回 39 週間反復経口投与した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．途中検査として，投与 4 及び 13 週に尿検査，血液学的検査及び血液化学的検査を実施した．対照群及び 30 mg/kg/日の雌雄各 2 例／群を休薬動物とし，8 週間の休薬による回復性を評価した．また，初回，4，13 及び 39 週間反復投与終了時に血漿

中チラブルチニブ濃度を測定した．更に，膵臓への影響を精査するために血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定を実施した．

10 mg/kg/日の雄 1 例が投与 28 日に死亡し，30 mg/kg/日の雌雄各 1 例を切迫剖検又は安楽死処置した．10 mg/kg/日の雄 1 例は，投与 4 週の臨床検査及び TK 採血の翌日に死亡したが，一般状態，体重，摂餌量，死亡前日の臨床検査及び剖検で死亡につながるような異常は認められず，死因は明らかでなかった．しかし，4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験において，30 mg/kg/日までチラブルチニブに起因した死亡例は認められないことから，本死亡はチラブルチニブの影響ではないと判断した．30 mg/kg/日の雌 1 例は，投与 9 週から継続的な液状便／無形便が認められ，投与 271 日に体重減少及び一般状態の悪化により切迫剖検に至った．一般状態の推移や盲腸及び結腸における炎症性細胞浸潤などの病理組織学的変化から，本例はサルで自然発生性に認められる慢性活動性盲腸結腸炎で状態悪化したものであり，チラブルチニブの影響ではないと判断した．30 mg/kg/日の雄 1 例は，偶発的事故のため安楽死処置した．

一般状態では，30 mg/kg/日の雌で液状便／無形便の頻度が高かった．これらの所見は上記した自然発生性の慢性活動性盲腸結腸炎が生じた切迫剖検例が飼育されていたケージで頻度が高く，その他のケージでの頻度は対照群と同程度であったことから，チラブルチニブに起因した変化ではないと判断した．体重及び摂餌量の推移では，チラブルチニブに起因した異常は認められなかった．

血液化学的検査では，10 mg/kg/日以上の雄で ALP の高値，30 mg/kg/日の雌雄で T-Cho の低値，30 mg/kg/日の雄でカリウムの低値が認められた．これらの変化はいずれも，肝臓や腎臓などの関連臓器に障害を示唆する病理組織学的変化が認められないこと，カリウムの低値については10%程度の軽度な変動であったことから毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

器官重量では，30 mg/kg/日の雄，3 及び 30 mg/kg/日の雌で脾臓重量の低値が認められた．

病理組織学的検査では，脾臓において，3 mg/kg/日以上の雌雄で胚中心のリンパ球減少が認められ，好酸性物質（濾胞の硝子化）を伴う例もみられた．また，リンパ節では，10 mg/kg/日以上の雄及び 30 mg/kg/日の雌で腸間膜リンパ節に胚中心のリンパ球減少が認められた．これら脾臓及びリンパ節の変化は，チラブルチニブの薬理作用に関連する変化と考えられた．更にリンパ節では，3 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日の雄，3 mg/kg/日以上の雌で顎下リンパ節の洞内赤血球が認められた．しかし，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器に本所見の原因となる出血は認められず，出血と関連する赤血球パラメータの変動も認められなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

その他，尿検査，血液学的検査，眼科学的検査，心電図，剖検，血清中インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

上記の変化は，いずれも 8 週間の休薬による回復性が認められた．

TK 測定では，用量に応じて Cmax 及び AUC24h が増加した．反復投与による影響及び雌雄差は認められなかった．

以上より，最高用量とした 30 mg/kg/日まで毒性変化は認められず，無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.4 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，*in vivo* 試験としてラットにおける小核試験を実施した．

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

［評価資料：4.2.3.3.1-1］

Salmonella typhimurium TA98，TA100，TA1535，TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA* を用い，代謝活性化系（S9mix）の存在下及び非存在下で，プレインキュベーション法により試験を実施した．チラブルチニブは DMSO に溶解し，用量範囲は代謝活性化系存在下では 51.2～5000 μg/plate，非存在下では 20.5～5000 μg/plate とした．

その結果，代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった．

以上より，チラブルチニブは遺伝子突然変異誘発能を有さないと判断した．

2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

［評価資料：4.2.3.3.1-2］

非喫煙健康成人の末梢血リンパ球を用い，短時間処理（代謝活性化系（S9mix）存在下又は非存在下でチラブルチニブを 3 時間処理後，新鮮培養液で約 21 時間培養）及び連続処理（代謝活性化系非存在下でチラブルチニブを 24 時間連続処理）により試験を実施した．チラブルチニブは DMSO に溶解して培養液に添加し，濃度範囲は短時間処理の代謝活性化系存在下では 80～200 μg/mL，短時間処理の代謝活性化系非存在下では 40～200 μg/mL，連続処理では 5～20 μg/mL とした．

その結果，短時間処理及び連続処理，代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの濃度においても染色体構造異常を有する細胞や倍数体の増加は認められなかった．

以上より，チラブルチニブは染色体異常誘発能を有さないと判断した．

2.6.6.4.3 ラットにおける小核試験

［評価資料：4.2.3.3.2-1］

SD 系ラット（雄 6 例／群）に，チラブルチニブを 100，300 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v% MC 溶液を投与した．最終投与後 24 時間に骨髄塗抹標本を作製し，各群 5 例の幼若赤血球を観察した．ただし，1000 mg/kg/日については，2/6 例が投与 2 及び 3 日の投与前に死亡し，4 例の幼若赤血球を観察したが，試験成立の条件である 5 例を満たさなかったため，対照群及び 1000 mg/kg/日にそれぞれ 6 及び 8 例を追加した．1000 mg/kg/日の 1/8 例が投与 2 日に状態悪化により切迫剖検に至ったが，生存例のうち各 5 例について幼若赤血球を観察した．

その結果，いずれのチラブルチニブ投与群においても小核を有する幼若赤血球の出現頻度の増加は認められなかった．

以上より，チラブルチニブは小核誘発能を有さないと判断した．

2.6.6.5 がん原性試験

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，がん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

雌雄の生殖器に対する影響を反復投与毒性試験で評価した．また，ラット及びウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験を実施した．

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施せず，雌雄の生殖器に対する影響を反復投与毒性試験で評価した．

ラットにおけるチラブルチニブの反復投与毒性試験では，26 週間反復投与毒性試験の最高用量である 300 mg/kg/日まで雌雄生殖器に影響は認められなかった．サルにおける反復投与毒性試験では，39 週間反復投与毒性試験の最高用量である 30 mg/kg/日まで雌性生殖器に影響は認められなかったが，雄性生殖器への影響として，4 週間反復投与毒性試験において 100 mg/kg/日で精細管のびまん性変性が認められた．

以上より，雌雄生殖器に対する無毒性量は，ラットでは 300 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験

［評価資料：4.2.3.5.2-1］

SD 系妊娠ラット（8 例／群）に，チラブルチニブを 30，100，300，600 mg/kg の用量で，器官形成期である妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した．なお，最高用量は，ラットにおける単回経口投与の概略の致死量（1000 mg/kg）に基づいて設定した（2.6.6.2.2）．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．また，サテライト動物（3 例／時点／群）を設け，妊娠 6 及び 17 日に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

母動物では，100 mg/kg/日以上で投与初期に一過性の体重増加抑制，300 mg/kg/日以上で投与初期に一過性の摂餌量の低値，600 mg/kg/日で淡色便，暗赤色子宮内容物及び投与初期に一過性の体重減少が認められた．胎児では，外表及び内臓観察においてチラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

TK 測定では，用量に応じて Cmax 及び AUC24h が増加し，反復投与による影響は認められなかった．

以上より，ラットにおける胚・胎児発生に関する主試験の最高用量は 600 mg/kg/日が妥当と考えられた．

2.6.6.6.2.2 ラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験

［評価資料：4.2.3.5.2-2］

SD 系妊娠ラット（25 例／群）に，チラブルチニブを 30，100，300 及び 600 mg/kg の用量で，器官形成期である妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．サテライト動物（3 例／時点／群）を設け，妊娠 6 日及び 17 日に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

母動物では，300 mg/kg/日以上で摂餌量の低値及び淡色便，600 mg/kg/日で鼻周囲の赤色物質，糞量減少，体重減少及び体重増加抑制が認められた．300 mg/kg/日で認められた摂餌量の低値は，対照群と比較して10%未満の軽度な変動であり，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．なお，300 及び 600 mg/kg/日で暗赤色子宮内容物及び赤色膣分泌物の頻度が高かったが，これらが認められた母動物において胚・胎児死亡率との相関はなかったため，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

胚・胎児では，600 mg/kg/日で胚・胎児死亡率（早期胚吸収）の高値，生存胎児数及び生存胎児率のわずかな低値が認められた．外表観察では，チラブルチニブに起因した変化は認

められなかった．内臓観察では，600 mg/kg/日で肝副小葉の発生頻度の高値が認められた．骨格観察では，骨格異常として，600 mg/kg/日で肋軟骨異常，胸骨分節癒合の発生頻度の高値が認められた．また，骨格変異として，300 mg/kg/日以上で短小過剰肋骨，完全過剰肋骨（第 14 肋骨）及び椎弓不完全骨化の発生頻度の高値，600 mg/kg/日で第一頸椎体の骨化の発生頻度の低値，胸骨分節の未骨化及び配列異常の発生頻度の高値が認められた．300 mg/kg/日で認められた骨格変異は成長過程で消失する，あるいは通常生活に影響しないと考えられたことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．

TK 測定では，用量に応じて Cmax 及び AUC24h が増加し，反復投与による影響は認められなかった．

以上より，母動物及び胚・胎児発生の無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.6.2.3 ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験

［参考資料：4.2.3.5.2-3，評価資料：4.2.3.5.2-4］

NZW 系妊娠ウサギ（8 例／群）に，チラブルチニブを 10，30，100 mg/kg/日の用量で，器官形成期である妊娠 7～20 日に 1 日 1 回反復経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した．なお，最高用量は，NZW 系非妊娠ウサギへの 300 mg/kg/日の反復投与により認められた変化（投与期間を通じた体重減少及び摂餌の廃絶）に基づいて設定した［4.2.3.5.2-3］．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．また，妊娠 7 及び 20 日に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

母動物では，100 mg/kg/日の 1 例が妊娠 29 日に死亡した．生存例では，100 mg/kg/日で摂餌量の低値及び糞量減少が散見され，体重減少及び体重増加抑制が認められたが，いずれも投与期間終了後から帝王切開までに回復する変化であった．

胚・胎児では，100 mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値及び生存胎児率の低値が認められた．外表及び内臓観察では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

TK 測定では，用量に応じて Cmax 及び AUC24h が増加し，反復投与による影響は認められなかった．

以上より，ウサギにおける胚・胎児発生に関する主試験の最高用量は 100 mg/kg/日が妥当と考えられた．

2.6.6.6.2.4 ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験

［評価資料：4.2.3.5.2-5］

NZW 系妊娠ウサギ（22 例／群）に，チラブルチニブを 10，30，100 mg/kg の用量で，器官形成期である妊娠 7～20 日に 1 日 1 回反復経口投与し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす

影響を評価した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．また，サテライト動物（4 例／群）を設け，妊娠 7 及び 20 日に血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．

母動物では，30 mg/kg/日の 1 例で妊娠 18 日より摂餌量及び体重が継続して低値を示し，妊娠 25 日に死亡した．100 mg/kg/日では体重減少及び摂餌量の低値が認められ，状態悪化により 2 例を妊娠 18 又は 22 日に切迫剖検し，流産により 6 例を妊娠 21～24 日に途中剖検した．これらの切迫剖検及び流産例の体重減少及び摂餌量の低値は顕著であり，糞量減少も認められた．その他，100 mg/kg/日の 1 例で妊娠 29 日に早産（生存胎児 1 例及び死亡胎児 5 例）が認められた．

胎児では，100 mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値，生存胎児数及び生存胎児率の低値が認められた．外表，内臓及び骨格観察では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

TK 測定では，用量に応じて Cmax 及び AUC24h が増加し，反復投与による影響は認められなかった．

以上より，母動物の無毒性量は 10 mg/kg/日，胚・胎児発生の無毒性量は 30 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施しなかった．

2.6.6.7 局所刺激性試験

原薬製造及び製剤製造時の労働者安全性評価の観点から，培養ヒト表皮を用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験を実施し，チラブルチニブの皮膚刺激性を評価した．

2.6.6.7.1 EpiDerm™を用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験

［参考資料：4.2.3.6-1］

多層培養ヒト表皮（EpiDerm™ SIT（EPI-200））を用いて，チラブルチニブの皮膚刺激性を評価した．多層培養ヒト表皮に，チラブルチニブ塩酸塩として 25 mg を 60 分間処置し，表皮細胞の生存率を MTT アッセイで評価した．陰性対照群にはリン酸緩衝塩類溶液，陽性対照群には 5%ラウリル硫酸ナトリウムを処置した．

その結果，細胞生存率は 108.3%であり，チラブルチニブは皮膚刺激性を有さないと判断した．

2.6.6.8 その他の毒性試験

原薬製造及び製剤製造時の労働者安全性評価の観点から，マウスを用いた局所リンパ節増殖試験を実施し，チラブルチニブの皮膚感作性を評価した．

2.6.6.8.1 抗原性試験

2.6.6.8.1.1 マウスにおける皮膚感作性試験

［参考資料：4.2.3.7.1-1］

CBA/J 系マウス（雌 4 例／群）の耳介皮膚に，チラブルチニブを 2.5，5 及び 10 w/v%の濃度で 1 日 1 回 3 日間反復塗布した．投与容量は耳介片側あたり 25 μL とし，両側に塗布した．陰性対照群には媒体である DMSO，陽性対照群には 25 w/v% α-ヘキシルシンナムアルデヒドを塗布した．最終塗布後 48 時間に BrdU を腹腔内投与し，その 24 時間後に耳介リンパ節を採取し，リンパ節内の BrdU 取込み量から SI 値を算出した．

その結果，チラブルチニブ 2.5，5 及び 10 w/v%の SI 値はそれぞれ 1.28，1.45 及び 1.83 であった．すべての濃度で用量に応じた SI 値の高値を示し，最高濃度の SI 値が皮膚感作性の陽性基準である 1.6 を上回っていたことから，チラブルチニブは皮膚感作性を有すると判断した．

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

2.6.6.8.2.1 ラットにおける T 細胞依存性抗体産生能試験

［評価資料：4.2.3.7.2-1］

SD 系ラット（雌雄各 10 例／群）に，チラブルチニブを 10，30 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し，チラブルチニブの T 細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響を評価した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．投与期間及び休薬期間中にそれぞれ 2 回，T 細胞依存性抗原の KLH で感作し，感作後 1 週間の血清中抗 KLH IgM 抗体及び抗 KLH IgG 抗体の抗体価を ELISA 法により測定した．また，雌雄各 10 例／群を休薬動物とし，4 週間の休薬による回復性を評価した．

その結果，10 mg/kg/日以上の雌雄で抗 KLH IgM 及び抗 KLH IgG 抗体価の低値が認められ，対照群に対する抑制率はそれぞれ約 40～80%及び約 50～80%であった．これらの変化は 4 週間の休薬による回復性が認められた．

2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験

ラット 4 週間反復投与毒性試験で認められた死亡例及び膵臓の変化の原因，並びにラット 13 週間反復投与毒性試験で認められた変異肝細胞巣について検討した．

2.6.6.8.3.1 高用量投与時の死因検討試験

［参考資料：4.2.3.7.3-1］

ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で死亡例が認められたことから（2.6.6.3.3），ラットが死亡に至るまでの症状推移を検討するため，SD 系ラット（雌 8 例／群）に，チラブルチニブを 100，300，600 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 日間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．日中はホームケージ及びオープンフィールドで，夜間はビデオで一般状態を観察した．

初回投与後，1000 mg/kg/日の 2 例が死亡した．うち 1 例は，初回投与後 13 時間に歩行異常（つま先歩行）及び自咬，17 時間より歩行失調，19 時間より横臥が認められ，26 時間に死亡した．うち 1 例は，初回投与後 10 時間に歩行異常（つま先歩行）及び眼瞼下垂，13 時間に歩行失調，16 時間より横臥が認められ，24 時間に死亡した．

生存例では，300 mg/kg/日で投与 2 日の投与後 2 時間，600 mg/kg/日で投与 2 日の投与前より歩行異常（つま先歩行）を示す動物が散見された．1000 mg/kg/日では，全例で投与 1 又は 2 日に歩行異常（つま先歩行）が認められ，うち 2 例では自咬又は歩行失調が認められた後，投与 2 日の投与前及び投与後 8 時間に横臥が認められた．なお，当該 2 例を投与 2 又は 3 日より休薬した結果，これらの一般状態変化はいずれも消失した．

以上より，ラットの一般状態は，歩行異常（つま先歩行），眼瞼下垂，自咬，歩行失調，横臥（一般状態の悪化）の順に推移し，ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000 mg/kg/日における死亡例は，チラブルチニブの中枢神経系への影響に基づいて死亡したと考えられた．

2.6.6.8.3.2 膵臓毒性に関する検討

［参考資料：4.2.3.7.3-2］

ラット 4 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上で膵島の出血，炎症及び線維化が認められたことから（2.6.6.3.3），長期反復投与時の膵臓への影響を詳細に検討するため，ラット 13 及び 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4，2.6.6.3.5）の実施に先立って，SD 系ラット（雄 20 例／群）にチラブルチニブを 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復経口投与し，投与 4，8，12，17，21 及び 26 週に血液化学的検査（グルコース，インスリン，アミラーゼ及びリパーゼ測定）を実施した．また，投与 12 及び 26 週に糖負荷試験，剖検及び病理組織学的検査を実施した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．また，10 例／群を休薬動物とし，4 及び 8 週間の休薬による回復性を評価した．

投与 12 週よりインスリンの低値が認められ，投与 12 及び 26 週に耐糖能異常（糖負荷後の血糖値の高値及びインスリンの低値）が認められた．投与 12 週の剖検で膵臓の褐色点

（斑），病理組織学的検査で膵島の線維化及び膵臓間質の褐色色素沈着が認められた．投与26 週の病理組織学的検査でも膵臓に同じ変化が認められたが，頻度及び程度ともに 12 週時点と同程度であった．インスリンの低値，耐糖能異常及び膵臓の病理組織学的変化は，いずれも休薬により回復性が認められた．

その他，投与 98 日の投与前に 1 例が死亡した．死亡前の一般状態観察で，鎮静，呼吸緩徐及び低体温（皮温感）が認められ，病理組織学的検査で膵島の線維化，肺のうっ血などが認められた．

生存例では，体重の低値，剖検で肝臓の腫大，黄色化及び白色点（斑），副腎の白色化，腎臓の腫大，病理組織学的検査で肝臓の変異細胞巣，肝細胞の好酸性変化，壊死及び結晶沈着，副腎の束状帯／球状帯の脂肪増加，脾臓の髄外造血及び赤脾髄の色素性マクロファージの増加が認められた．なお，大腿骨骨端軟骨板の配列不整，亀裂及び粘液変性も認められたが，ラットでは成熟後も大腿骨骨端軟骨板が維持されて持続的に骨成長する[1)]一方，ヒトでは成熟に伴って骨端が閉鎖することから[2)]，ヒト成人には外挿されない変化と考えられた．

休薬動物では，休薬 4 及び 8 週間に大腿骨骨端軟骨板の亀裂が認められたが，この他の変化については休薬による回復性が認められた．

以上より，投与 12 週より膵臓への影響が認められたが，投与 12 週以降，投与期間を延長しても重篤化せず，休薬による回復性が認められた．

2.6.6.8.3.3　　変異肝細胞巣の増殖性に関する検討

［評価資料：4.2.3.7.3-3，参考資料：4.2.3.7.3-4］

ラット 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4）及び膵臓毒性に関する検討試験（2.6.6.8.3.2）の 300 mg/kg/日で変異肝細胞巣が認められたことから，変異肝細胞巣の発がんリスクを評価した．ラット 13 週間反復投与毒性試験の対照群及び 300 mg/kg/日の雌雄（各 10 例／群）の肝臓から新たに組織切片を作製し，HE 染色にて変異肝細胞巣の有無を確認後，前がん病変マーカー（GST-P）及び細胞増殖マーカー（Ki-67）の免疫組織化学的検査を実施した．また，膵臓毒性に関する検討試験では，26 週間反復投与した対照群及び 300 mg/kg/日（各雄 5 例／群）の肝臓から新たに組織切片を作製し，HE 染色にて変異肝細胞巣の有無を確認後，GST-P 及び Ki-67 の免疫組織化学的検査を実施した．

13 週間反復投与毒性試験ではチラブルチニブ投与群に変異肝細胞巣は認められなかった．膵臓毒性に関する検討試験では変異肝細胞巣が認められたが，この変異肝細胞巣は GST-P 及び Ki-67 ともに陰性であった．なお，いずれの試験においても，変異肝細胞巣以外で GST-P 又は Ki-67 に陽性を示す肝細胞が認められたが，対照群と比較して GST-P 陽性肝細胞巣の個数及び面積，Ki-67 陽性細胞比率の高値は認められなかった．

以上より，肝臓の変異肝細胞巣は，前がん病変や細胞増殖活性の亢進を伴うものではなかったことから，発がん性を示唆しないと判断した．

2.6.6.8.4 代謝物の安全性評価

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.8.5 不純物の毒性試験

チラブルチニブの原薬中に，ICH Q3A ガイドラインの安全性確認の必要な閾値を超える不純物として， 不純物A ， 不純物B ， 不純物C 及び 不純物D が含まれる可能性がある［2.3.S.4.1］．また，製剤中に，ICH Q3B ガイドラインの安全性確認の必要な閾値を超える不純物として， 不純物A が含まれる可能性がある［2.3.P.5.1］．このため，これら不純物を含むチラブルチニブ原薬を用いた反復投与毒性試験を実施し，不純物の一般毒性を評価した．

2.6.6.8.5.1 ラットにおける経口投与による各種不純物を含む原薬を用いた 4 週間反復投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.7.6-1］

SD 系ラット（雌雄各 10 例／群）に，チラブルチニブ，不純物を含有させたチラブルチニブ原薬 A 及び B を 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%MC 溶液を投与した．また，サテライト動物（3 例／時点／群）を設け，血漿中チラブルチニブ濃度を測定した．不純物を含有した原薬 A 及び B の不純物含有率を表 2.6.6.8.5.1-1 に示した．

表 2.6.6.8.5.1-1 不純物の安全性評価に用いた原薬 A 及び B の不純物含有率（%）

不純物	チラブルチニブ（Lot：N059H-1301）	原薬 A（Lot：AHH171120-1）	原薬 B（Lot：AHH171120-2）
不純物A	0.08	0.66	1.7
不純物B	0.09	2.0	0.06
不純物C	－	0.07	0.91
不純物D	－	0.70	＜0.05

－：検出されず

チラブルチニブ，原薬 A 及び B のいずれの投与群でも一般状態の変化は認められなかった．

病理組織学的検査では，チラブルチニブ，原薬A及びBのいずれの投与群でも，雄の膵臓において膵島周囲の出血，炎症性細胞浸潤及び線維化，腺房細胞の萎縮及び変性などが同様に認められた．これらの膵臓での変化はヒトに外挿されないと考えられた（2.6.6.9.2.2）．

その他，体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量及び剖検では，チラブルチニブに起因した変化は認められなかった．

TK測定では，チラブルチニブ，原薬A及びBのいずれの投与群でも，Cmax及びAUC24hは同様の値を示した．

以上より，チラブルチニブ，原薬A及びBの無毒性量はいずれも10 mg/kg/日と判断し，不純物に起因する新規の毒性発現や毒性の増強は認められなかった．

2.6.6.8.6 Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験

［評価資料：4.2.3.7.7-1］

マウス線維芽細胞株（Balb/c 3T3 細胞）を用いて，チラブルチニブの光毒性を評価した．チラブルチニブの濃度は0.781～100 μg/mLとし，UVA照射（照射量5 J/cm^2）及び非照射条件下で細胞生存率を算出した．

その結果，UVA 照射及び非照射条件下のいずれでも細胞毒性は認められず，MPE は光毒性の判定基準である0.1未満（実測値：0.009）であったことから，チラブルチニブは光毒性を有さないと判断した．

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 急性毒性

マウス，ラット及びサルを用いて，単回経口投与による急性毒性を評価した．その結果，マウスでは 1500 mg/kg まで死亡例は認められず，概略の致死量は 1500 mg/kg を超える量であった．一方，ラット及びサルでは，1000 mg/kg で死亡例及び切迫剖検例が認められ，概略の致死量はいずれも 1000 mg/kg であった．

ラットの死亡例では，中枢神経系への影響を示唆する散瞳及び鎮静などの一般状態変化が認められた．ラットを用いて死亡に至るまでの一般状態の推移を詳細に検討した結果，初期症状として歩行異常（つま先歩行）及び歩行失調などの運動機能異常が認められた．また，サルの切迫剖検例でも初期症状として筋緊張の低下などが認められたことから，ラット及びサルではチラブルチニブの中枢神経系への影響により一般状態が悪化し，死亡に至ると考えられた．

2.6.6.9.2 反復投与毒性

チラブルチニブの反復投与毒性試験として，ラットでは 4，13 及び 26 週間，サルでは 1，4，13 及び 39 週間の反復投与毒性試験を実施した．また，がん原性試験の用量を検討する目的で，マウスを用いた 1 及び 4 週間の反復投与毒性試験を実施した．その結果，主に中枢神経系，膵臓，リンパ節，免疫系，肝臓及び甲状腺への影響が認められ，その他に副腎及び腎臓への影響も認められた．これらの変化について，以下に考察する．

2.6.6.9.2.1 中枢神経系に対する影響

ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000 mg/kg/日で死亡例が認められたことから，ラットにおける高用量投与時の一般状態推移を詳細に検討した．その結果，300 mg/kg/日以上で歩行異常（つま先歩行），眼瞼下垂，自咬，歩行失調などの中枢神経症状が認められた．ラットにおける神経学的評価（Irwin 変法）の 300 mg/kg 以上で痛覚反応の低下が認められること［2.6.2.4.1.1］，サル 4 週間反復投与毒性試験で実施した FOB 検査の 100 mg/kg/日で歩行失調，意識の低下，手足を動かす力及び手足の動きの異常，触覚反応の低下などの中枢神経症状が認められること［2.6.2.4.1.2］からも，チラブルチニブが中枢神経系に対して作用し，投与継続により中枢神経症状が悪化して死亡に至ると考えられた．なお，中枢神経症状は，初期の運動機能異常が認められた時点で休薬することにより回復した．マウスでは，1 及び 4 週間反復投与毒性試験において，最高投与量の 1500 mg/kg/日まで一般状態の変化は認められなかった．

中枢神経系に対する無毒性量は，マウスでは 1500 mg/kg/日，ラットでは 60 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日であり，臨床用量における Cmax（2.69 μg/mL）との安全域は，マウスで 13～19 倍，ラットで 1.2～2.6 倍，サルで 0.75～0.98 倍，AUC24h（13.4 μg･h/mL）との安全域は，マウスで 23～32 倍，ラットで 1.4～3.2 倍，サルで 1.1 倍であった（表 2.6.6.9.2-2）．臨床用量と中枢神経系に対する無毒性量との安全域が 1 倍程度であること，またラット及びサルにおいて中枢神経症状の悪化により死亡又は切迫剖検に至る例が認められていることを踏まえると，臨床使用時には中枢神経症状に留意する必要があると考える．

表 2.6.6.9.2-1　中枢神経系に対する無毒性量における Cmax 及びヒトの Cmax 比

動物種	無毒性量（mg/kg）	性別	Cmax（μg/mL）		動物／ヒト Cmax 比 [e]
			初回	反復	
マウス	1500	雄	36.3 [a]	31.3 [a]	12～13
		雌	51.8 [a]	27.1 [a]	10～19
ラット	100	雄	5.79 [b]	4.46 [b]	1.7～2.2
		雌	10.8 [b]	10.0 [b]	3.7～4.0
	60	雄	3.21 [c]	2.70 [c]	1.0～1.2
		雌	7.06 [c]	6.61 [c]	2.5～2.6
サル	30	雄	1.95 [d]	2.63 [d]	0.72～0.98
		雌	1.66 [d]	2.03 [d]	0.62～0.75

a : マウス 4 週間反復投与毒性試験における Cmax
b : ラット 13 週間反復投与毒性試験における Cmax
c : ラット 26 週間反復投与毒性試験における Cmax
d : サル 39 週間反復投与毒性試験における Cmax
e : PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの Cmax（2.69 μg/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

表 2.6.6.9.2-2　中枢神経系に対する無毒性量における AUC24h 及びヒトの AUC24h 比

動物種	無毒性量（mg/kg）	性別	AUC24h（μg･h/mL）		動物／ヒト AUC24h 比 [e]
			初回	反復	
マウス	1500	雄	313 [a]	225 [a]	17～23
		雌	432 [a]	272 [a]	20～32
ラット	100	雄	15.9 [b]	19.0 [b]	1.2～1.4
		雌	34.7 [b]	53.1 [b]	2.6～4.0
	60	雄	14.3 [c]	18.4 [c]	1.1～1.4
		雌	32.2 [c]	42.6 [c]	2.4～3.2
サル	30	雄	10.7 [e]	14.5 [d]	0.80～1.1
		雌	8.57 [e]	15.0 [d]	0.64～1.1

a : マウス 4 週間反復投与毒性試験における AUC24h
b : ラット 13 週間反復投与毒性試験における AUC24h
c : ラット 26 週間反復投与毒性試験における AUC24h
d : サル 39 週間反復投与毒性試験における AUC24h
e : PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの AUC24h（13.4 μg･h/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

2.6.6.9.2.2 膵臓に対する影響

ラット 4 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上，ラット 13 週間反復投与毒性試験の 3 mg/kg/日以上及びラット 26 週間反復投与毒性試験の 60 mg/kg/日以上で膵臓の膵島の出血及び線維化，間質の萎縮又は変性などの病理組織学的変化が認められた.

SD 系ラットでは，自然発生性に膵島周囲の線維化及び出血等の膵臓病変が生じることが報告されている[3)~5)]．BTK 阻害剤による SD 系ラットの膵臓病変は，本系統で自然発生性に認められる膵臓病変と類似していることから，BTK 阻害剤が自然発生性の膵臓病変を増悪させることで発現する可能性が考えられている[6)，7)]．BTK 阻害剤による膵臓病変はラット特異的に発現し，その要因としてラットの膵臓における血管走行が他の動物種と異なることが可能性として挙げられている[7)~9)]．また，ラットの系統では，SD 系ラットが最も感受性が高く，この理由の一つとして SD 系ラットが他系統に比べ遺伝的に肥満及び糖尿病に対する感受性が高く，代償的に膵島への血流が増加しやすいことが挙げられている[6)，7)]．しかし，毒性発現機序の詳細までは明らかにされていない.

チラブルチニブと同様のラットの膵臓病変は，チラブルチニブ以外の BTK 阻害剤を投与した SD 系ラットや Btk 遺伝子を欠損させたラットでも認められている[6)，10)，11)]．一方，BTK 阻害剤を投与した SD 系以外の系統のラット（Han-Wistar 系及び F344 系ラット）における膵臓病変の発現頻度及び程度は，いずれも SD 系に比べて非常に低く[6)，7)]，他の動物種（マウス，イヌ及びサル）では膵臓病変は認められていない[6)~10)]．また，チラブルチニブのサル反復投与毒性試験でも，チラブルチニブに起因した膵臓の変化は認められなかった. 更に，BTK 遺伝子変異を有する XLA 患者において血清免疫グロブリンの著しい低下が認められるものの膵臓疾患や膵機能不全などは報告されていない[12)~18)]．以上のことから，チラブルチニブを投与したラットで認められた膵臓の変化は，SD 系ラット特有であり，ヒトに外挿されない変化と考えられた.

2.6.6.9.2.3 リンパ節に対する影響

マウス 4 週間反復投与毒性試験の 500 mg/kg/日以上でリンパ節に洞内赤血球，ラット 13 週間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日以上，ラット 26 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上でリンパ節髄質に洞内赤血球及びヘモジデリン沈着，サル 4 及び 39 週間反復投与毒性試験の 3 mg/kg/日以上，サル 13 週間反復投与毒性試験の 1 mg/kg/日以上でリンパ節髄洞に洞内赤血球又はヘモジデリン含有マクロファージが認められた.

これらは血液吸収を示唆する変化であるが，リンパ節内やリンパ節周囲の臓器において，血液吸収の原因となる出血は認められず，投与期間の延長による明らかな増悪も認められなかった．なお，当該変化に起因して，ラットの 10 mg/kg 以上及びマウスの 150 mg/kg/日以上

で赤血球数やヘモグロビン濃度などの赤血球パラメータの低値が認められたが，対照群と比較して10%未満の軽度な変化に留まっていたことから毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，サルでは 30 mg/kg/日まで赤血球パラメータの変動は認められなかった．したがって，リンパ節髄質又は髄洞で認められたこれらの変化は毒性学的意義に乏しいと判断した．

2.6.6.9.2.4 免疫系に対する影響

ラットT細胞依存性抗体産生能試験の10 mg/kg/日以上で抗体産生能の低下が認められた．また，マウス 4 週間反復投与毒性試験の 150 mg/kg/日以上で脾臓重量の低値，ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌で白脾髄の縮小，ラット26 週間反復投与毒性試験の 60 mg/kg/日以上でリンパ節の胚中心のリンパ球減少，300 mg/kg/日で白脾髄のリンパ球減少及び脾臓重量の低値，サル 39 週間反復投与毒性試験の 3 mg/kg/日以上で脾臓の胚中心のリンパ球減少及び脾臓重量の低値，10 mg/kg/日以上でリンパ節の胚中心のリンパ球減少が認められた．なお，ラット及びサル反復投与毒性試験の生存例で末梢血リンパ球数の低下は認められず，4 週間反復投与毒性試験で実施したイムノフェノタイピング検査でもリンパ球サブセットに変化は認められなかった．

抗体産生能の低下，二次リンパ組織におけるリンパ球減少はチラブルチニブの薬理作用に関連する変化と考えられ，臨床使用時には免疫機能の低下に留意する必要があると考える．

2.6.6.9.2.5 肝臓に対する影響

マウス 4 週間反復投与毒性試験の 150 mg/kg/日以上で肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大，1500 mg/kg/日で ALT 及び AST の高値，肝細胞の限局性壊死，ラット 4 週間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日以上で肝臓重量の高値及び好酸性変化，1000 mg/kg/日で肝細胞の肥大及び巣状壊死，ラット13 週間反復投与毒性試験の100 mg/kg/日以上で肝臓重量の高値，肝細胞の肥大及びグリコーゲン蓄積を示唆する細胞質希薄化，300 mg/kg/日で AST 及び ALT の高値，肝細胞の巣状壊死，ラット 26 週間反復投与毒性試験の 60 mg/kg/日以上で肝臓重量の高値，300 mg/kg/日で ALT の高値，肝細胞の肥大及び肝細胞壊死が認められた．

ラット13 週間反復投与毒性試験の300 mg/kg/日の肝臓の電顕観察では，小葉中心性の滑面小胞体の増生及びびまん性のペルオキシソーム増加が認められたことから，肝細胞の好酸性変化はペルオキシソーム増加によると考えられ，肝臓重量の高値及び肝細胞の肥大はいずれも肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられた[19)，20)]．上記の変化のうち，マウスの 500 mg/kg/日及びラットの 100 mg/kg/日までの変化は肝逸脱酵素の明らかな高値や肝細胞壊死などの肝障害を示唆する変化を伴わなかったことから，毒性とは判断しなかった．なお，

肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられる肝臓の変化はマウス 4 週間反復投与毒性試験でも認められた.

サルでは，4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験のいずれでも，30 mg/kg/日まで肝臓に変化は認められなかった.

肝臓に対する無毒性量は，マウスでは 500 mg/kg/日，ラットでは 60 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日であり，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域は，マウスで 9.7～15 倍，ラットで 1.4～3.2 倍，サルで 1.1 倍であった（表 2.6.6.9.2-3）．臨床用量と肝臓に対する無毒性量との安全域が 1 倍程度であること，また臨床試験において AST，ALT 及び総ビリルビンの増加などの肝機能検査値異常が認められていること［2.7.4.3］を踏まえると，臨床使用時には肝機能パラメータの上昇に留意する必要があると考える.

表 2.6.6.9.2-3　肝臓に対する無毒性量における AUC24h 及びヒトの AUC24h 比

動物種	無毒性量（mg/kg）	性別	AUC24h（μg･h/mL）	動物／ヒト AUC24h 比 [d]
マウス	500	雄 雌	130 [a] 195 [a]	9.7 15
ラット	60	雄 雌	18.4 [b] 42.6 [b]	1.4 3.2
サル	30	雄 雌	14.5 [c] 15.0 [c]	1.1 1.1

a : マウス 4 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
b : ラット 26 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
c : サル 39 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
d : PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの AUC24h（13.4 μg･h/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

ラット 13 週間反復投与毒性試験及び 26 週間反復投与による膵臓毒性に関する検討試験の 300 mg/kg/日で変異肝細胞巣が認められた.

一般的に変異肝細胞巣は前がん病変として知られていることから [21)]，変異肝細胞巣の発がんリスクを評価した．その結果，変異肝細胞巣において GST-P 及び Ki-67 ともに陰性であった．したがって，上記試験において認められた変異肝細胞巣は，前がん病変や細胞増殖活性の亢進を伴うものではなく，発がん性を示唆しないと判断した.

2.6.6.9.2.6　　甲状腺に対する影響

ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000 mg/kg/日の雄及び 1000/300 mg/kg/日の雌，13 週間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日以上で甲状腺濾胞細胞の肥大，ラット 26 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上で甲状腺濾胞細胞の過形成が認められた．また，ラット 26 週間反復

投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上で甲状腺ホルモンであるサイロキシン及びトリヨードサイロニンの低値，甲状腺刺激ホルモンの高値が認められた．

ラットでは，4，13 及び 26 週間反復投与毒性試験のいずれでも，肝薬物代謝酵素誘導を示唆する所見が認められたことから（2.6.6.9.2.5），酵素誘導によってサイロキシンのクリアランスが増加し，不足する甲状腺ホルモンを補うために二次的に甲状腺濾胞細胞の過形成及び甲状腺刺激ホルモンの高値が生じたものと考えられた．ラットは，ヒトや大動物と異なりサイロキシン結合蛋白を持たないため，酵素誘導に伴いこれらの甲状腺の変化が起こりやすいことが知られている [23)~26)]．したがって，ラットで認められた甲状腺の変化はラット特有であり，ヒトに外挿されないものと考えられた．

2.6.6.9.2.7 その他の毒性変化

その他の毒性変化として，副腎及び腎臓への影響が認められた．

腎臓に関連する変化として，ラット 4，13 及び 26 週間反復投与毒性試験の 300 又は 1000 mg/kg/日で尿量又は電解質の尿中総排泄量の高値が認められた．また，これらの高値に対する二次的変化として，副腎皮質の球状帯の肥大又は空胞増加並びに血中アルドステロンの高値が生じ，腎機能の亢進に伴って腎臓重量の高値も認められた．なお，ラット 13 及び 26 週間反復投与毒性試験の 100 又は 60 mg/kg/日でも腎臓重量の高値が認められたが，対照群と比較して 10%程度の変動であり，血中電解質の変動を伴わない軽度な変化であったことから，毒性学的意義に乏しいと判断した．また，マウス 4 週間反復投与毒性試験の 150 mg/kg/日以上で集合管の腫大が認められたが，本変化は集合管の機能亢進に伴って生じることから [27)，28)]，ラット同様にマウスでも尿量又は尿中電解質の変動が生じ，二次的に集合管に影響した可能性が考えられた．なお，集合管の腫大は腎障害性を示唆するものではないことから，毒性学的意義に乏しいと判断した．

その他，ラット 4 週間反復投与毒性試験では 1000 mg/kg/日で脂質増加を伴う束状帯細胞の肥大が認められ，同用量では血中コルチコステロンの高値も認められた．これら変化の発現機序は明らかでないが，同試験では副腎の束状帯の肥大又はコルチコステロンの変動に関連すると考えられる血中グルコースの変動は認められなかった．

サルでは，4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験のいずれでも，30 mg/kg/日まで腎臓及び副腎に変化は認められなかった．

副腎及び腎臓に対する無毒性量は，マウスでは 500 mg/kg/日，ラットでは 60 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日であり，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域は，マウスで 9.7～15 倍，ラットで 1.4～3.2 倍，サルで 1.1 倍であった（表 2.6.6.9.2-4）．

表 2.6.6.9.2-4　副腎及び腎臓に対する無毒性量における AUC24h 及びヒトの AUC24h 比

動物種	無毒性量（mg/kg）	性別	AUC24h（μg･h/mL）	動物／ヒト AUC24h 比 [d]
マウス	500	雄 雌	130 [a] 195 [a]	9.7 15
ラット	60	雄 雌	18.4 [b] 42.6 [b]	1.4 3.2
サル	30	雄 雌	14.5 [c] 15.0 [c]	1.1 1.1

a : マウス 4 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
b : ラット 26 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
c : サル 39 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
d : PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの AUC24h（13.4 μg･h/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

2.6.6.9.2.8　　反復投与毒性試験の無毒性量／最小毒性量と臨床用量の曝露量比

反復投与毒性試験の無毒性量／最小毒性量及び臨床用量におけるチラブルチニブの AUC24h 及びその比を表 2.6.6.9.2-5 に示した.

反復投与毒性試験の結果，マウス 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg/日，ラット 4，13 及び 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともにそれぞれ 100，100 及び 60 mg/kg/日，サル 4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄ともにいずれも 30 mg/kg/日と判断した.

マウス，ラット及びサルの無毒性量における AUC24h と，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域は，マウスで 9.7～15 倍，ラットで 1.4～3.2 倍，サルで 1.1 倍であった. また，最小毒性量で認められる変化は，ラット及びサルの中枢神経症状及びその重篤化による死亡，マウス及びラットの肝障害，副腎及び腎臓への影響であった. マウス，ラット及びサルの最小毒性量における AUC24h と，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との乖離は，マウスで 17～20 倍，ラットで 3.5～8.2 倍，サルで 2.0～2.8 倍であった.

表 2.6.6.9.2-5　反復投与毒性試験の無毒性量／最小毒性量における AUC24h 及びヒトの AUC24h 比

動物種	無毒性量（mg/kg）	最小毒性量（mg/kg）	性別	AUC24h（μg･h/mL）		動物／ヒト曝露量比 [f]	
				無毒性量	最小毒性量	無毒性量	最小毒性量
マウス	500	1500	雄 雌	130 [a] 195 [a]	225 [a] 272 [a]	9.7 15	17 20
ラット	60	300	雄 雌	18.4 [b] 42.6 [b]	47.4 [c] 110 [c]	1.4 3.2	3.5 8.2
サル	30	100	雄 雌	14.5 [d] 15.0 [d]	37.7 [e] 27.3 [e]	1.1 1.1	2.8 2.0

a : マウス 4 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
b : ラット 26 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
c : ラット 13 週間反復投与毒性試験における初回投与時の AUC24h
d : サル 39 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
e : サル 4 週間反復投与毒性試験における初回投与時の AUC24h
f : PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの AUC24h（13.4 μg･h/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

2.6.6.9.3　遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットにおける小核試験の結果はいずれも陰性であり，チラブルチニブは遺伝毒性を有さないと判断した.

2.6.6.9.4　生殖発生毒性

チラブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての申請に際しては，ICH S9 ガイドラインに基づき，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施せず，雌雄の生殖器に対する影響を反復投与毒性試験で評価した.

マウス 4 週間反復投与毒性試験の最高用量（雌雄：1500 mg/kg/日）まで生殖器への影響は認められなかった.

ラット 4 週間反復投与毒性試験の最高用量（雄の 1000 mg/kg/日及び雌の 1000/300 mg/kg/日），ラット 13 及び 26 週間反復投与毒性試験の最高用量（雌雄：300 mg/kg/日）まで生殖器への影響は認められなかった.

サル 4 週間反復投与毒性試験では，雄性生殖器への影響として最高用量である 100 mg/kg の途中剖検例 1 例，及び投与期間終了時の計画剖検例 1 例に精細管のびまん性変性が認められた．本変化は，試験実施施設のサルで自然発生性に認められる程度の変化であったが，当該試験では，最高用量の 2/4 例に認められたことからチラブルチニブに起因した可能性を否定できなかった．BTK 阻害と精子発生との関連性を示す報告はなく，当該試験で認められた精巣毒性の標的細胞やその発生機序は不明である．しかし，セルトリ細胞及び精祖細胞が残

存していたこと，精巣上体の精子減少を伴わない程度の変化であったこと，休薬期間終了時に認められなかったことを考慮すると，回復性のある変化と推察された．また，サルを用いた 13 及び 39 週間反復投与毒性試験において，最高用量の 30 mg/kg まで精巣への影響は認められず，投与期間の延長による精巣毒性の低用量化が認められなかったこと，並びに臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域が 1.1 倍（表 2.6.6.9.4-1）であったことを考慮すると，臨床において回復性のない雄性生殖器の変化が生じる可能性は乏しいと考えられた．なお，サル 4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験では，雌性生殖器に対して最高用量（それぞれ 100，30 及び 30 mg/kg/日）まで影響は認められなかった．

雄性生殖器に対する無毒性量は，マウスでは 1500 mg/kg/日，ラットでは 300 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日であり，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域は，マウスで 17 倍，ラットで 12 倍，サルで 1.1 倍であった．また，雌性生殖器に対する無毒性量は，マウスでは 1500 mg/kg/日，ラットでは 300 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日であり，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域は，マウスで 20 倍，ラットで 18 倍，サルで 1.1 倍であった（表 2.6.6.9.4-1）．

表 2.6.6.9.4-1　雌雄生殖器に対する無毒性量における AUC24h 及びヒトの AUC24h 比

動物種	無毒性量 （mg/kg）	性別	AUC24h （μg･h/mL）	動物／ヒト 曝露量比 [d]
マウス	1500	雄 雌	225 [a] 272 [a]	17 20
ラット	300	雄 雌	166 [b] 243 [b]	12 18
サル	30	雄 雌	14.5 [c] 15.0 [c]	1.1 1.1

a：マウス 4 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
b：ラットの 26 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
c：サルの 39 週間反復投与毒性試験における投与終了時の AUC24h
d：PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの AUC24h（13.4 μg･h/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

ラット胚・胎児発生に関する試験の 600 mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値，胎児の頸椎体及び胸骨の発育不全，肝臓の副葉，催奇形性を示唆する胸骨及び肋軟骨の異常が認められた．また，ウサギ胚・胎児発生に関する試験の 100 mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値が認められたが，胎児の外表，内臓及び骨格観察においてチラブルチニブに起因した変化は認められなかった．胚・胎児に対する無毒性量は，ラットでは 300 mg/kg/日，ウサギでは 30 mg/kg/日であり，臨床用量である 480 mg QD の AUC24h との安全域は，ラットで 9.2 倍，ウサギで 1.4 倍であった（表 2.6.6.9.4-2）．以上より，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきと考えられた．

表 2.6.6.9.4-2　胚・胎児に対する無毒性量における AUC24h 及びヒトの AUC24h 比

動物種	無毒性量 （mg/kg）	AUC24h （μg･h/mL）	動物／ヒト 曝露量比 [c]
ラット	300	123 [a]	9.2
ウサギ	30	18.4 [b]	1.4

a：ラット胚・胎児発生に関する試験における投与 11 日（妊娠 17 日）の AUC24h
b：ウサギ胚・胎児発生に関する試験における投与 13 日（妊娠 20 日）の AUC24h
c：PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の投与 28 日のチラブルチニブの AUC24h（13.4 μg･h/mL）［2.7.2.2.3.3］との比較

2.6.6.9.5　不純物

チラブルチニブの原薬中に，ICH Q3A ガイドラインの安全性確認の必要な閾値を超える不純物として，不純物A，不純物B，不純物C 及び 不純物D が［2.3.S.4.1］，また製剤中に，ICH Q3B ガイドラインの安全性確認の必要な閾値を超える不純物として，不純物A が含まれる可能性がある［2.3.P.5.1］．

一般毒性については，これら不純物を含むチラブルチニブ原薬を用いた反復投与毒性試験において評価した結果，不純物に起因する新規の毒性発現や毒性の増強は認められず，無毒性量における各不純物含量は，それぞれの規格値上限における臨床 1 日摂取量を上回っていた（表 2.6.6.9.5-1）．

遺伝毒性については，不純物A を申請規格値以上含有する原薬を用いた遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）において評価した結果，いずれも陰性であった（表 2.6.6.9.5-1）．また，臨床用量である 480 mg QD における 不純物C 及び 不純物D の 1 日摂取量は 1 mg 未満であり，互いに相補的な *in silico* (Q)SAR（専門的経験に基づくルールベースの Derek Nexus（ver.6.0.1），統計ベースの Leadscope Model Applier（ver.2.3.2-1）及び CASE Ultra（ver.1.6.0.3））による変異原性評価において変異原性の懸念はないと判断されたことから［3.2.S.3.2.6］，「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（薬生審査発 1110 第 3 号，平成 27 年 11 月 10 日）」に基づき，更なる遺伝毒性試験は不要と判断した．一方，臨床用量である 480 mg QD における 不純物B の 1 日摂取量は 1 mg を超えるため，不純物B の遺伝毒性リスクについてチラブルチニブの遺伝毒性試験結果，不純物B の *in silico* (Q)SAR による変異原性評価及びチラブルチニブとの化学構造の類似性に基づき評価した．不純物B を[redacted]（0.26%）含有する原薬を用いた遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）の結果はいずれも陰性であった．また，不純物B に対する *in silico* (Q)SAR による変異原性評価の結果，不純物B の構造中に変異原性の懸念のある警告構造は認められなかった（表 2.6.6.9.5-2）．更に，不純物B は[redacted]

[redacted]であり，不純物B [redacted]ことから，[redacted]と考えられた．これらを考慮し，不純物B に遺伝毒性の懸念はないと判断した．

以上より，チラブルチニブの原薬中及び製剤中に含まれる可能性のある不純物は，いずれも規格値上限まで一般毒性及び遺伝毒性の懸念はないと考えられた．

表 2.6.6.9.5-1 不純物の曝露比較

不純物		不純物A	不純物B	不純物C	不純物D
申請規格（%）	原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	製剤	[redacted]	-	-	-
臨床曝露量：8 mg/kg（480 mg/60kg）	規格値上限における不純物曝露量（mg/kg）［A］[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
不純物を含む原薬を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験 無毒性量：10 mg/kg [c]	不純物含量（%）[b]	1.7	2.0	0.91	0.70
	無毒性量における不純物量（mg/kg）［B］	0.17	0.20	0.091	0.070
	臨床 1 日摂取量との乖離［B÷A］	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
In vitro Ames 試験 染色体異常試験	不純物含量（%）	0.91	0.26	-	-

-：検出限界未満
a：原薬又は製剤の規格値のうちいずれか高い値を用いて算出.
b：4 週間反復投与毒性試験で用いた原薬 A（Lot：AHH171120-1）及び B（Lot：AHH171120-2）に含まれる不純物含量のうちいずれか高い値.
c：膵臓の変化が認められたが，ヒトに外挿性のない変化と考えられ（2.6.6.9.2.2），無毒性量は 10 mg/kg/日と判断した.

表 2.6.6.9.5-2 ONO-WG-316 の in silico (Q)SAR による変異原性評価結果

ソフト名	Derek Nexus（専門的経験に基づくルールベース）	Leadscope Model Applier（統計ベース）
バージョン	version 6.0.1	version 2.4.1-36
評価結果	INACTIVE	Negative

2.6.6.9.6 光毒性

Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験の結果，紫外線照射による細胞生存率への影響は認められなかったことから，チラブルチニブは光毒性を有さないと判断した.

2.6.6.9.7 結論

以上の非臨床毒性試験成績より，チラブルチニブは運動機能異常などの中枢神経症状，免疫機能の低下，肝機能パラメータの上昇に留意することで，PCNSL の治療薬として臨床使用可能な安全性プロファイルを有すると考えられた．また，胚・胎児に対する影響として胚・胎児死亡率の高値及び催奇形性を示唆する異常所見が認められていることから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきと考えられた．

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した．

2.6.6.11 参考文献

1） Vahle JL, Leininger JR, Long PH, Hall DG, Ernst H. 15. Bone, Muscle, and Tooth. Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment. 1st Edition. CRC Press; 2017:561-87.

2） Zoetis T, Tassinari MS, Bagi C, Walthall K, Hurtt ME. Species comparison of postnatal bone growth and development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Apr;68(2):86-110.

3） Dillberger JE. Age-related pancreatic islet changes in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 1994 Jan-Feb;22(1):48-55.

4） Imaoka M, Satoh H, Furuhama K. Age- and sex-related differences in spontaneous hemorrhage and fibrosis of the pancreatic islets in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2007 Apr;35(3):388-94.

5） Chadwick KD, Fletcher AM, Parrula MC, Bonner-Weir S, Mangipudy RS, Janovitz E, et al. Occurrence of spontaneous pancreatic lesions in normal and diabetic rats: a potential confounding factor in the nonclinical assessment of GLP-1-based therapies. Diabetes. 2014 Apr;63(4):1303-14.

6） Erickson RI, Schutt LK, Tarrant JM, McDowell M, Liu L, Johnson AR, et al. Bruton’s Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats. J Pharmacol ExpTher. 2017Jan;360(1):226–38.

7） Bhaskaran M, Cornwell PD, Sorden SD, Elwell MR, Russell NR, Pritt ML, et al. Pancreatic Effects of a Bruton’s Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent. Toxicol Pathol. 2018 Jun;46(4):460-472.

8） Brenneman KA. Classic Examples in Toxicologic Pathology XXVI. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Pancreatic Toxicity in Sprague-Dawley Rats. European Society of Toxicologic Pathology XXVI. 2019 Feb 15 and 16.

9） Brenneman KA, Ramaiah SK, Rohde CM, Messing DM, O'Neil SP, Gauthier LM, et al. Mechanistic investigations of test article-induced pancreatic toxicity at the endocrine-exocrine interface in the rat. Toxicol Pathol. 2014 Jan;42(1):229-42.

10）イムブルビカカプセル 140mg．申請資料概要．2.6.6 毒性試験の概要文．

11） Schutt L, Erickson R, Tarrant J, McDowell M, Katewa A, Wang Y, et al. BTK Knockout Rat Model Demonstrates Rat-Specific BTK Inhibitor-Related Pancreatic Pathology is On-Target and Unlikely to be Relevant for Humans. Society of Toxicologic Pathology. The STP 35th Annual Symposium 2016. Poster Presentation Index 70.

12） Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. Immunol Invest. 2004 Feb;33(1):81-93.

13） Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. Q J Med. 1993 Jan;86(1):31-42.

14） Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. Clin Immunol. 2002 Sep;104(3):221-30.

15） Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. Int Arch Allergy Immunol. 2006;141(4):408-14.

16） Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore). 2006 Jul;85(4):193-202.

17） Väliaho J, Smith CI, Vihinen M. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia. Hum Mutat. 2006 Dec;27(12):1209-17.

18） Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. Medicine (Baltimore). 1985 May;64(3):145-56.

19） Cattley RC, Cullen JM. Chapter 45 Liver and Gall Bladder. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd Edition. Academic Press; 2013:1509-66.

20）吉田　緑，梅村　隆志，小島　弘幸，井上　薫，高橋　美和，浦丸　直人ら．化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方　食品衛生学雑誌 2015;56(2):42-8.

21）各論 I　第 2 章 消化器系 7 肝臓．日本毒性病理学会　毒性病理組織学改訂委員会　新毒性病理組織学．初版．西村書店．2017:216-254

22） Comer CP, Chengelis CP, Levin S, Kotsonis FN. Changes in thyroidal function and liver UDPglucuronosyltransferase activity in rats following administration of a novel imidazole (SC-37211). Toxicol Appl Pharmacol. 1985 Sep;80(3):427-36.

23） Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. Toxicol Pathol. 1997 Jan-Feb;25(1):39-48.

24） Zabka TS, Fielden MR, Garrido R, Tao J, Fretland AJ, Fretland JL, et al. Characterization of xenobiotic-induced hepatocellular enzyme induction in rats: anticipated thyroid effects and unique pituitary gland findings. Toxicol Pathol. 2011 Jun;39(4):664-77.

25） Alison RH, Capen CC, Prentice DE. Neoplastic lesions of questionable significance to humans. Toxicol Pathol. 1994 Mar-Apr;22(2):179-86.

26） Davies DT. Assessment of rodent thyroid endocrinology: Advantages and pit-falls. Comp Haematol Int. 1993;3(3):142-52.

27） フェリング・ファーマ株式会社．ミニリンメルト OD 錠 120μg，同 240μg．申請資料概要．2.6.6 毒性試験の概要文

28） 協和発酵工業株式会社．デスモプレシン・スプレー10 協和．申請資料概要．ニ．毒性

2.6.7 毒性試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.7 毒性試験の概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット）一覧 9
2.6.7.5 単回投与毒性試験 11
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 13
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 16
2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験 73
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験：ラット小核試験 79
2.6.7.10 がん原性試験 81
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 82
2.6.7.12 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 85
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 86
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：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 93
2.6.7.15 新生児を用いた試験 93
2.6.7.16 局所刺激性試験 94
2.6.7.17 その他の毒性試験 95

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
単回投与毒性試験	マウス／CB6F1	経口	単回	300，1000，1500	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XT026	4.2.3.1-1
	ラット／SD	経口	単回	1，10，100，1000，2000	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XA001	4.2.3.1-2
	カニクイザル	経口	単回	1→10→1000[a] 3→100[a]	非適用	[redacted][b]	B[redacted]0074	4.2.3.1-3
					非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]FA001	4.2.3.1-4
反復投与毒性試験	マウス／CB6F1	経口	1 週間	300，1000，<u>1500</u>	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XT027	4.2.3.2-1
	マウス／CB6F1	経口	4 週間	0，150，<u>500</u>，1500	適用	[redacted]	B-8490	4.2.3.2-2
	ラット／SD	経口	4 週間	（雄）0，3，10，<u>100</u>，1000 （雌）0，3，10，<u>100</u>，1000→300[c]	適用	[redacted]	[redacted]015-221	4.2.3.2-3
					非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]FT005	4.2.3.2-4
	ラット／SD	経口	13 週間	0，3，30，<u>100</u>，300	適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]RR002	4.2.3.2-5
	ラット／SD	経口	26 週間	0，10，<u>60</u>，300	適用	[redacted]	TX-401-2001	4.2.3.2-6
	カニクイザル	経口	1 週間	300	非適用	[redacted][b]	B[redacted]0074	4.2.3.1-3
					非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]FA001	4.2.3.1-4
	カニクイザル	経口	4 週間	0，3，10，<u>30</u>，100	適用	[redacted]	[redacted]015-216	4.2.3.2-7
	カニクイザル	経口	13 週間	0，1，3，10，<u>30</u>	適用	[redacted]	B[redacted]0639	4.2.3.2-8
	カニクイザル	経口	39 週間	0，3，10，<u>30</u>	適用	[redacted]	TX-401-2002	4.2.3.2-9

投与量：チラブルチニブ量として記載　　下線は，反復投与毒性試験における無毒性量を示す.

a：1 又は 2 日間隔での漸増投与

b：現・[redacted]

c：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した.

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
遺伝毒性試験	*S. typhimurium* *E. coli*	*In vitro*	-	S9mix+/-： 20.5～5000 μg/プレート	適用	[redacted]	[redacted]015-224	4.2.3.3.1-1
	ヒト末梢血 リンパ球	*In vitro*	-	短時間処理 S9mix-： 40～200 μg/mL S9mix+： 80～160 μg/mL 及び 80～200 μg/mL 連続処理 S9mix-：5～20 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]015-222	4.2.3.3.1-2
	ラット／SD	経口	3 日間	0，100，300，1000	適用	[redacted]	[redacted]015-229	4.2.3.3.2-1
生殖発生毒性試験 （胚・胎児発生に関する試験）	ラット／SD	経口	GD 6～17[a]	0，30，100，300，600	適用	[redacted][b]	TX-401-2005	4.2.3.5.2-1
	ラット／SD	経口	GD 6～17[a]	0，30，100，300，600	適用	[redacted][b]	TX-401-2006	4.2.3.5.2-2
	ウサギ／NZW	経口	1 週間	0，30，100，300	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XT001	4.2.3.5.2-3
	ウサギ／NZW	経口	GD 7～20[a]	0，10，30，100	適用	[redacted][b]	TX-401-2003	4.2.3.5.2-4
	ウサギ／NZW	経口	GD 7～20[a]	0，10，30，100	適用	[redacted][b]	TX-401-2004	4.2.3.5.2-5
局所刺激性試験 （皮膚刺激性試験）	培養ヒト表皮	*In vitro*	-	25 mg/培養カップ	非適用	[redacted]	K10-0428	4.2.3.6-1

投与量：チラブルチニブ量として記載
a：妊娠日齢
b：現・[redacted]

2.6.7.1　　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
その他の毒性試験（皮膚感作性試験）	マウス／CBA/J	塗布（耳介）	3 日間	2.50，5.00，10.0 w/v%	非適用	[redacted]	G16-0176	4.2.3.7.1-1
その他の毒性試験（免疫毒性試験）	ラット／SD	経口（感作物質 KLH は静脈内投与）	4 週間	0，10，30，100	適用	[redacted]	[redacted]015-227	4.2.3.7.2-1
その他の毒性試験（毒性機序：中枢神経系）	ラット／SD	経口	4 日間	0，100，300，600，1000	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XP003	4.2.3.7.3-1
その他の毒性試験（毒性機序：26 週間投与時の膵臓病変の評価）	ラット／SD	経口	26 週間	0，300	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XT001	4.2.3.7.3-2
その他の毒性試験（毒性機序：肝臓の免疫組織染色）	ラット／SD	経口	13 週間	0，300	適用	[redacted]	1512	4.2.3.7.3-3
その他の毒性試験（毒性機序：肝臓の免疫組織染色）	ラット／SD	経口	26 週間	0，300	非適用	小野薬品工業株式会社	P[redacted]XT005	4.2.3.7.3-4
その他の毒性試験（不純物の毒性試験）	ラット／SD	経口	4 週間	0，10[a]	適用	[redacted]	TX-401-2008	4.2.3.7.6-1
その他の毒性試験（光毒性試験）	Balb/c 3T3 細胞	*In vitro*	-	0.781～100 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]015-225	4.2.3.7.7-1

投与量：チラブルチニブ量として記載
KLH：Keyhole Limpet Hemocyanin
a：チラブルチニブ（純度：99.2%），不純物を含有させたチラブルチニブ（純度：93.2 及び 91.5%）

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

試験の種類	試験系／系統	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	CTD 記載箇所
単回投与毒性試験	マウス／CB6F1	経口	300，1000，1500	非適用	4.2.3.1-1
単回投与毒性試験	ラット／SD	経口	1，10，100，1000，2000	非適用	4.2.3.1-2
単回及び 1 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	経口	1，3，10，100，300，1000	非適用	4.2.3.1-4
4 週間反復投与毒性試験	マウス／CB6F1	経口	150，500，1500	非適用	4.2.3.2-2
4 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	経口	（雄）3，10，100，1000 （雌）3，10，100，1000→300[a]	適用	4.2.3.2-3
13 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	経口	3，30，100，300	適用	4.2.3.2-5
26 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	経口	10，60，300	適用	4.2.3.2-6
4 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	経口	3，10，30，100	適用	4.2.3.2-7
13 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	経口	1，3，10，30	適用	4.2.3.2-8
39 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	経口	3，10，30	適用	4.2.3.2-9
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する用量設定試験）	ラット／SD	経口	30，100，300，600	適用	4.2.3.5.2-1
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する用量設定試験）	ウサギ／NZW	経口	30，100，300	非適用	4.2.3.5.2-3
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する用量設定試験）	ウサギ／NZW	経口	10，30，100	適用	4.2.3.5.2-4
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）	ラット／SD	経口	30，100，300，600	適用	4.2.3.5.2-2
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）	ウサギ／NZW	経口	10，30，100	適用	4.2.3.5.2-5
4 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	経口	GS-4059[b]：10 GS-4059-A[c]：10 GS-4059-B[d]：10	適用	4.2.3.7.6-1

投与量：チラブルチニブ量として記載
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：チラブルチニブ（純度：99.2%）
c：不純物を含有させたチラブルチニブ（純度：93.2%）
d：不純物を含有させたチラブルチニブ（純度：91.5%）

2.6.7.3　　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物の単回投与毒性試験，反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（無毒性量又は最小毒性量）並びにヒト最大用量における最高血漿中濃度（Cmax）及び全身曝露量（AUC24h）

試験の種類	動物種	投与量	Cmax (ng/mL)		AUC24h (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
単回投与毒性試験	マウス／CB6F1	300 mg/kg	24300	43100	51800	124000
		1000 mg/kg	52000	56800	284000	360000
		1500 mg/kg	57500	62300	368000	417000
単回投与毒性試験	ラット／SD	1 mg/kg	40.0		99.1	
		10 mg/kg	383		1230	
		100 mg/kg	5800		17900	
		1000 mg/kg	19200		310000	
		2000 mg/kg	58600		963000	
単回投与毒性試験	カニクイザル	1 mg/kg	37.3		389	
		3 mg/kg	97.6		1140	
		10 mg/kg	438		2600	
		100 mg/kg	5070		47900	
4 週間反復投与毒性試験 [a]	ラット／SD	100 mg/kg[d]	2510	7710	12000	37200
13 週間反復投与毒性試験 [b]	ラット／SD	100 mg/kg[d]	4460	10000	19000	53100
26 週間反復投与毒性試験 [c]	ラット／SD	60 mg/kg[d]	2700	6610	18400	42600

投与量：チラブルチニブ量として記載　　各パラメータの値は有効数字 3 桁で記載

a：投与 28 日の値（2.6.7.7A），b：投与 91 日の値（2.6.7.7B），c：投与 26 週の値（2.6.7.7C），d：無毒性量

2.6.7.3　　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

動物の単回投与毒性試験，反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（無毒性量又は最小毒性量）並びにヒト最大用量における最高血漿中濃度（Cmax）及び全身曝露量（AUC24h）

試験の種類	動物種	投与量	Cmax (ng/mL)		AUC24h (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
1 週間反復投与毒性試験 [a]	カニクイザル	300 mg/kg	12400		84100	
4 週間反復投与毒性試験 [b]	カニクイザル	30 mg/kg[h]	2640	2930	13500	15200
13 週間反復投与毒性試験 [c]	カニクイザル	30 mg/kg[h]	1940	2390	12400	12100
39 週間反復投与毒性試験 [d]	カニクイザル	30 mg/kg[h]	2630	2030	14500	15000
生殖発生毒性試験（胚・胎児試験）[e]	ラット／SD	300 mg/kg[h, i]		12800		123000
生殖発生毒性試験（胚・胎児試験）[f]	ウサギ／NZW	10 mg/kg[h]，30 mg/kg[i]		3080		18400
4 週間反復投与毒性試験（不純物）[g]	ラット／SD	10 mg/kg[h]	425	1820	1760	4950
国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 [j]	ヒト	480 mg/person	2690		13400	

投与量：チラブルチニブ量として記載　　各パラメータの値は有効数字 3 桁で記載

a：投与 1 日の値（2.6.7.6），b：投与 28 日の値（2.6.7.7D），c：投与 91 日の値（2.6.7.7E），d：投与 39 週の値（2.6.7.7F），e：妊娠 17 日の値（2.6.7.13A），
f：妊娠 20 日の値（2.6.7.13B），g：投与 28 日の値（2.6.7.17G），h：無毒性量（生殖発生毒性試験では母動物に対する無毒性量），
i：胚・胎児発生の影響に対する無毒性量，j：PCNSL 患者にチラブルチニブを 480 mg/person の用量で空腹時に 1 日 1 回経口投与した際の投与 28 日の値［2.7.2.2.3.3］

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質（ロット）一覧　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物				試験番号	試験の種類
		不純物A	不純物B	不純物C	不純物D		
申請規格	原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	製剤	[redacted]	-	-	-		
L-WG09K-1001	97.9[a]	1.3	0.35	-	-	P[redacted]XA001	ラット単回投与毒性試験
						P[redacted]XT001	毒性機序：ラット 26 週間反復経口投与時の膵臓病変の評価
WG30701-1101	99.0[b]	0.91	0.26	-	-	P[redacted]XT026	マウス単回投与毒性試験
						B[redacted]0074	サル単回及び 1 週間反復投与毒性試験
						P[redacted]XT027	マウス 1 週間反復投与毒性試験
						B-8490	マウス 4 週間反復投与毒性試験
						[redacted]015-221	ラット 4 週間反復投与毒性試験
						P[redacted]RR002	ラット 13 週間反復投与毒性試験
						[redacted]-015-216	サル 4 週間反復投与毒性試験
						B[redacted]0639	サル 13 週間反復投与毒性試験
						[redacted]015-224	*In vitro* 細菌復帰突然変異試験
						[redacted]015-222	*In vitro* 染色体異常試験
						[redacted]015-229	*In vivo* ラット小核試験
						K10-0428	皮膚刺激性試験
						G16-0176	皮膚感作性試験
						[redacted]-015-227	ラット免疫毒性試験
						[redacted]-015-225	Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験
						P[redacted]XP003	毒性機序：ラット中枢神経系
						P[redacted]XT001	毒性機序：ラット 26 週間反復経口投与時の膵臓病変の評価

a：面積百分率
b：絶対検量線法

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質（ロット）一覧（続き）

バッチ番号	純度（%）[a]	規格設定された不純物				試験番号	試験の種類
		不純物A	不純物B	不純物C	不純物D		
申請規格	原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	製剤	[redacted]	-	-	-		
N059H-1301	99.2	0.08	0.09	-	-	TX-401-2001[c]	ラット 26 週間反復投与毒性試験
						TX-401-2002	サル 39 週間反復投与毒性試験
						TX-401-2005	ラット胚・胎児毒性試験（用量設定試験）
						TX-401-2006	ラット胚・胎児毒性試験
						TX-401-2003	ウサギ胚・胎児毒性試験（用量設定試験）
						TX-401-2004	ウサギ胚・胎児毒性試験
N059H-1301	99.2	0.08	0.09	-	-	TX-401-2008	不純物：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験
AHH171120-1	93.2	0.66	2.0	0.07	0.70		
AHH171120-2	91.5	1.7	0.06	0.91	<0.05		

a：絶対検量線法
b：面積百分率
c：最終報告書には試験施設でのリテスト結果（99.7%）が記載

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
マウス／CB6F1	経口（0.5 w/v%MC ／懸濁液）	300，1000，1500	雄 3 雌 3 サテライト動物： 雄 3 雌 3	1500	>1500	死亡例：なし 一般状態：影響なし 体重：影響なし 剖検：影響なし トキシコキネティクス（サテライト動物，3 例／群の平均値）：	P[redacted]XT026
ラット／SD	経口（0.5 w/v%MC ／懸濁液）	1，10，100，1000，2000	雄 3	1000	2000	死亡例：2000 mg/kg の 1/3 例（投与後 24 時間に死亡発見） 一般状態：投与後 8 時間；鎮静，呼吸緩徐，正向反射消失，散瞳，流涙，流涎及び低体温（皮温感） 剖検：胃の膨満（食塊：水様性の白色内容物含む）及び肺の暗赤色化 一般状態： 1000 mg/kg；投与後 24 時間；自発運動減少及び呼吸緩徐 2000 mg/kg；投与後 24 時間；鎮静，自発運動減少，呼吸緩徐，腹臥位，低体温（皮温感）及び汚染（口鼻周囲及び会陰部） 剖検（1000 及び 2000 mg/kg のみ実施）： 2000 mg/kg；胃の膨満（食塊：白色内容物含む） トキシコキネティクス（3 例／群の平均値）：	P[redacted]XA001

トキシコキネティクス（サテライト動物，3 例／群の平均値）：

投与量	性別	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)
300 mg/kg	雄	24300	0.50	51800
	雌	43100	0.83	124000
1000 mg/kg	雄	52000	0.67	284000
	雌	56800	0.67	360000
1500 mg/kg	雄	57500	0.50	368000
	雌	62300	0.50	417000

トキシコキネティクス（3 例／群の平均値）：

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)
1 mg/kg	40.0	0.50	99.1
10 mg/kg	383	0.83	1230
100 mg/kg	5800	1.0	17900
1000 mg/kg	19200	4.0	310000
2000 mg/kg	58600	6.0	963000

投与量：チラブルチニブ量として記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験 （続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
カニクイザル	経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）	1，3，10，100，1000 [a]	雄 3	100	1000	死亡例：なし 切迫剖検又は安楽死：1000 mg/kg の 2/3 例（投与翌日及び投与後 2 日） 一般状態： 1/2 例：投与翌日；昏迷，身震い，吐物，側臥位及び自発運動減少 1/2 例：投与翌日；起立不能及び自発運動減少 投与後 2 日；筋緊張低下，側臥位及び自発運動減少 摂餌量：低値（投与日あるいは投与翌日） 剖検：リンパ節（顎下，鼠径，内腸骨）の赤色化 一般状態 1000 mg/kg：投与直後；下痢 投与翌日及び投与後 2 日；筋緊張低下（主に下半身） 体重：影響なし 摂餌量： 1000 mg/kg；低値（投与翌日～投与後 3 日．投与後 4 日以降には回復） 病理組織学的検査（骨格筋，中枢及び末梢神経）：影響なし トキシコキネティクス（3 例／群の平均値）：	B[redacted]0074 F[redacted]FA001

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)
1 mg/kg	37.3	2.7	389
3 mg/kg	97.6	3.3	1140
10 mg/kg	438	2.7	2600
100 mg/kg	5070	4.7	47900

投与量：チラブルチニブ量として記載
a：1 又は 2 日間隔での漸増投与（A 群及び B 群に各 3 例を割り付け，A 群では，第 1（投与初日），2 及び 4 日に，それぞれ 1，10 及び 1000 mg/kg，B 群では第 1 及び 2 日に，それぞれ 3 及び 100 mg/kg を単回投与）

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号
マウス／CB6F1	経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）	1 週間	300 1000 1500	雄 3 雌 3	死亡例：なし 一般状態，体重，摂餌量：影響なし 剖検：影響なし	P[redacted]XT027

投与量：チラブルチニブ量として記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与
期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>マウス／
CB6F1</td><td>経口
（0.5 w/v%MC
／懸濁液）</td><td>4 週間</td><td>150
500
1500</td><td>雄 10
雌 10

サテライト
動物：
雌雄
各 4 又は 10</td><td>死亡例：なし　　一般状態，体重，摂餌量：影響なし
血液学的検査：
150 mg/kg 以上；血小板数の高値，MCV（雄）の低値
500 mg/kg 以上；網状赤血球数，白血球数（雄），リンパ球数（雄）の高値，MCH（雄）の低値
1500 mg/kg；白血球数（雌），リンパ球数（雌），好酸球数（雄），LUC の高値，ヘモグロビン（雄），MCV（雌），MCH（雌），MCHC（雄）の低値
血液化学的検査：
150 mg/kg 以上；ALT，ALP（雄），TP（雌），ALB（雌），T-Cho（雌）の高値，TG（雄）の低値
500 mg/kg 以上；T-Cho（雄）の高値，TG（雌），BUN（雄）の低値
1500 mg/kg；AST（雄），ALP（雌），ALB（雄），A/G 比（雄）の高値
器官重量：150 mg/kg 以上；肝臓重量の高値，脾臓重量（雄）の低値
500 mg/kg 以上；脾臓重量（雌）の低値
病理組織学的検査：
150 mg/kg 以上；腎臓の髄質内帯の集合管腫大，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大
500 mg/kg 以上；顎下リンパ節の洞内赤血球（雌），脾臓の髄外造血亢進（雌）
1500 mg/kg：副腎の皮質（主に束状帯）肥大（雄），腎臓の髄質内帯の炎症性細胞浸潤（雌），肝臓の肝細胞の限局性壊死（雌）
トキシコキネティクス（サテライト動物，3 例／時点／群の平均値）：
投与 1 日
<table>
<tr><th>投与量</th><th>性別</th><th>Cmax
(ng/mL)</th><th>Tmax
(h)</th><th>AUC24h
(ng·h/mL)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">150 mg/kg</td><td>雄</td><td>23100</td><td>0.5</td><td>37800</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>30400</td><td>0.5</td><td>55400</td></tr>
<tr><td rowspan="2">500 mg/kg</td><td>雄</td><td>38700</td><td>0.5</td><td>177000</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>39600</td><td>0.5</td><td>233000</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1500 mg/kg</td><td>雄</td><td>36300</td><td>1.0</td><td>313000</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>51800</td><td>0.5</td><td>432000</td></tr>
</table>
投与 4 週
<table>
<tr><th>投与量</th><th>性別</th><th>Cmax
(ng/mL)</th><th>Tmax
(h)</th><th>AUC24h
(ng·h/mL)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">150 mg/kg</td><td>雄</td><td>21400</td><td>0.5</td><td>37800</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>19700</td><td>0.5</td><td>56700</td></tr>
<tr><td rowspan="2">500 mg/kg</td><td>雄</td><td>28500</td><td>0.5</td><td>130000</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>37400</td><td>0.5</td><td>195000</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1500 mg/kg</td><td>雄</td><td>31300</td><td>0.5</td><td>225000</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>27100</td><td>0.5</td><td>272000</td></tr>
</table></td><td>B-8490</td></tr>
</table>

投与量：チラブルチニブ量として記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

動物種／系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	試験 番号
カニクイザル	経口 （0.5 w/v%MC ／懸濁液）	1 週間	300	雄 3	死亡例：なし 切迫剖検：2/3 例（投与 5 及び 7 日） 一般状態： 2/2 例：投与初日午後以降；吐物 投与 3 日以降；運動失調 切迫剖検日又はその前日；起立不能及び自発運動減少 1/2 例：投与 3 及び 4 日；傾眠 切迫剖検日；側臥位及び散瞳 摂餌量：低値（投与 2 又は 5 日以降） 血液化学的検査：クロールの低値 剖検：リンパ節（顎下，鼠径，内腸骨，腋窩）の赤色化．以下は転倒又は落下による内出血と考察；四肢の皮下及び大腿筋の赤色斑 一般状態：投与初日午後以降；吐物， 投与 6 及び 7 日；運動失調 体重：軽度減少（投与 5 日） 摂餌量：低値（投与 6 日以降） 血液化学的検査：クロールの低値 剖検：影響なし 病理組織学的検査：骨格筋，中枢神経及び末梢神経に影響なし トキシコキネティクス（3 例／群の平均値）： 投与 1 日	B[redacted]0074 R[redacted]FA001

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)
300 mg/kg	12400	2.0	84100

投与量：チラブルチニブ量として記載

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL のラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種／系統：ラット／SD　投与期間：4 週間　試験番号：[redacted]015-221

試験開始週齢：7 週齢　休薬期間：1 週間又は 4 週間　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-3］

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄）　投与方法：経口　GLP 適用：適

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌）　溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

特記事項：
- 投与量はすべてチラブルチニブ量として記載
- サテライト動物（雌雄各 4 例／群）を設け，血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（初回投与）及び投与 28 日に測定（採血ポイント：投与後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間．対照群は，投与後 1 及び 4 時間のみ測定）．また，血漿中コルチコステロン及びアルドステロン濃度を試験番号 F[redacted]FT005［4.2.3.2-4］にて測定し，その結果を本表に記載
- 血清中アミラーゼ及びリパーゼ測定並びに末梢血イムノフェノタイピング検査を実施（剖検時）

無毒性量：雌雄ともに 100 mg/kg/day

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		100		1000	1000→300[a]
動物数　サテライト動物	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
トキシコキネティクス										
Cmax（ng/mL）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	85.8	202	327	819	3120	8110	19400	18100
投与 28 日	NC	NC	115	326	338	1360	2510	7710	19700	12600[b]
Tmax（h）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	0.9	1.0	0.8	1.0	0.9	1.0	5.5	1.8
投与 28 日	NC	NC	0.6	0.5	1.0	1.0	0.8	0.8	3.5	1.0[b]
AUC24h（ng·h/mL）										
投与 1 日（初回投与）[c]	NC	NC	276	576	954	2000	10300	25100	275000	243000
投与 28 日[d]	NC	NC	290	686	983	2970	12000	37200	216000	119000[b]

定量下限：1 ng/mL　定量下限未満は 0.00 ng/mL として算出

NC：算出せず（対照群の TK 測定試料は，すべて定量下限値未満であった）．

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．

b：2 例の平均値（投与 4 日の時点で 2 例の死亡がみられたため）

c：投与後 0 時間値を 0.00 ng/mL として算出

d：投与後 24 時間値を投与後 0 時間値として AUC24h を算出

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
特記すべき所見											
死亡例[b]		0	0	0	0	0	0	0	0	1	7
一般状態[c]											
自発運動減少										0	4
横臥位										1	4
呼吸緩徐										1	4
糞量減少										0	5
流涙										0	2
一般状態[c]											
自発運動減少	軽度～中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	9
横臥位		0	0	0	0	0	0	0	0	2	5
呼吸緩徐		0	0	0	0	0	0	0	0	2	5
糞量減少		0	0	0	0	0	0	0	0	3	12
削痩	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下腹部の尿による汚れ		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
粗毛		0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
赤色鼻汁痕		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
流涙		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
流涎（投与 14 日以降の投与後）	軽度～中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した.
b：投与 3 日から投与 5 日にかけて死亡した.
c：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
体重（%[b]）										
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:16
投与 4 日	288 g	204 g	-0.2	-0.9	-1	-0.3	-1	+0.2	-13**	-13**
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:21	F:15
投与 7 日	310 g	215 g	-0.3	-1	-1	0	-0.5	+0.5	-12**	-5*
投与 10 日	325 g	223 g	+0.6	-	-0.4	-	0	-	-10**	-
投与 14 日	342 g	234 g	+0.6	-	-0.8	-	-0.8	-	-9**	-
投与 21 日	375 g	252 g	+0.7	-	-1	-	-0.6	-	-8**	-
投与 28 日	405 g	266 g	+1	-	-0.8	-	-0.6	-	-9**	-
動物数　毒性群（1 及び 4 週間休薬群）	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:11	F:5
休薬 7 日	429 g	271 g	+0.7	-	+0.9	-	-1	-	-8*	-
動物数　毒性群（4 週間休薬群）	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:5	F:5
休薬 14 日	455 g	288 g	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬 21 日	482 g	291 g	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬 28 日	501 g	297 g	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
体重増加量（%[b]）										
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:16
投与 4 日	23 g	9 g	+3	-31	-3	-20	+1	-22	-155**	-308**
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:21	F:15
投与 7 日	22 g	12 g	-	-3	-	+4	-	+6	-	+128**
投与 10 日	15 g	8 g	-	-12	-	+17	-	+10	-	+99**
投与 14 日	17 g	11 g	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 21 日	19 g	10 g	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 28 日	17 g	8 g	+9	-	+0.6	-	+0.6	-	-36**	-
動物数　毒性群（1 及び 4 週間休薬群）	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:11	F:5
休薬 7 日	24 g	12 g	-	-23	-	+12	-	-38*	-	-87**
動物数　毒性群（4 週間休薬群）	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:5	F:5
休薬 14 日	27 g	15 g	+10	-	+9	-	+6	-	+35*	-
休薬 21 日	28 g	3 g	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬 28 日	19 g	7 g	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
摂餌量（%[b]）											
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:21	F:16
投与 3 日		28 g	20 g	-1	-5	-3	-2	-1	-3	-31**	-62**
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:21	F:15
投与 6 日		29 g	19 g	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 9 日		27 g	20 g	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 13 日		24 g	20 g	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 16 日		26 g	21 g	+0.8	-	-1.5	-	-0.4	-	+11**	-
投与 20 日		27 g	20 g	+2	-4	-1	+3	+1	+0.5	+13**	+12*
投与 23 日		27 g	21 g	+1	-	-4	-	-2	-	+11*	-
投与 27 日		27 g	21 g	+4	-6	-3	-4	+1	-10*	+15**	+6
動物数　毒性群（1 及び 4 週間休薬群）		M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:11	F:5
休薬 6 日		27 g	23 g	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査											
投与 26 日	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿量（mL）		12.4	-	15.2	-	12.1	-	10.9	-	23.5*	-
休薬 5 日	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミラーゼ濃度	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リパーゼ濃度	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
血液学的検査											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
赤血球数（$10^6/\mu L$））		8.37	7.86	8.42	8.03	8.38	7.83	8.08	7.72	7.38**	7.35**
ヘマトクリット（%）		47.8	45.1	48.6	45.7	47.6	44.9	46.2	44.2	42.1**	42.7**
ヘモグロビン（g/dL）		16.2	15.5	16.5	15.9	16.2	15.4	15.6	15.2	13.8**	14.6**
MCH（pg）		19.4	-	19.7	-	19.4	-	19.4	-	18.7*	-
MCHC（g/dL）		33.8	-	34.0	-	34.1	-	33.9	-	32.7**	-
網状赤血球数（10^9/L）		192.8	-	201.3	-	195.9	-	217.4	-	276.4**	-
網状赤血球百分率（%）		2.3	-	2.4	-	2.4	-	2.7	-	3.7**	-
1 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0
赤血球数（$10^6/\mu L$）		8.05	-	8.13	-	8.33	-	8.07	-	7.39**	NA
ヘマトクリット（%）		45.6	-	46.9	-	46.5	-	44.9	-	42.5**	NA
ヘモグロビン（g/dL）		15.5	-	15.8	-	15.7	-	15.2	-	14.1**	NA
MCHC（g/dL）		33.9	-	33.7	-	33.6	-	33.8	-	33.1*	NA
網状赤血球数（10^9/L）		183.3	-	201.1	-	215.1	-	196.2	-	345.9**	NA
網状赤血球百分率（%）		2.3	-	2.5	-	2.6	-	2.5	-	4.7**	NA
4 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢血イムノフェノタイピング検査		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．　　NA：評価対象なし．

*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
血液化学的検査										
投与期間終了時　評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ALP（U/L）	468	-	479	-	517	-	558	-	888**	-
総ビリルビン（mg/dL）	0.03	-	0.03	-	0.03	-	0.03	-	0.01**	-
TP（g/dL）	5.5	-	5.5	-	5.3	-	5.3	-	5.1*	-
アルブミン（g/dL）	2.9	3.3	2.9	3.2	2.8	3.3	2.9	3.4	3.3**	3.6*
グロブリン（g/dL）	2.6	2.5	2.6	2.4	2.5	2.4	2.4	2.3**	1.8**	2.2**
A/G 比	1.13	1.31	1.14	1.36	1.13	1.41	1.22	1.51**	1.84**	1.64**
アルブミン比率（%）	52.8	56.8	53.2	57.7	52.9	58.4	54.8	60.1**	64.6**	62.1**
α_1-グロブリン比率（%）	20.1	17.2	21.4	16.3	20.5	15.7	20.4	16.0	14.4**	14.9*
β-グロブリン比率（%）	14.3	14.3	13.7	13.9	13.7	13.7	13.1*	12.9*	9.1**	11.8**
T-Cho（mg/dL）	56	-	56	-	48	-	49	-	45*	-
クレアチニン（mg/dL）	0.24	0.30	0.24	0.29	0.22	0.28	0.22	0.26	0.16**	0.24**
1 週間休薬終了時　評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0
ALT（U/L）	25	-	24	-	26	-	26	-	67**	NA
TP（g/dL）	5.4	-	5.8	-	5.7	-	5.6	-	6.2**	NA
T-Cho（mg/dL）	50	56	55	59	51	67	63	75*	76**	NA
リン脂質（mg/dL）	80	-	83	-	85	-	94	-	111**	NA
4 週間休薬終了時　評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
ALT（U/L）	28	-	27	-	31	-	35	-	40*	-
T-Cho（mg/dL）	48	-	46	-	61	-	54	-	87**	-
リン脂質（mg/dL）	78	-	79	-	91	-	86	-	123**	-

-：特記すべき所見なし.　　NA：評価対象なし.

*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した.

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
器官重量（%[b]）										
投与期間終了時　評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓										
実重量	10.54 g	7.34 g	+3	-7	0	-3	+26*	+14**	+103**	+51**
体重に対する相対重量	2.82%	2.90%	+0.2	2	+1	+0.8	+24**	+15**	+130**	+49**
膵臓										
実重量	1.421 g	-	+3	-	-4	-	+8	-	+9	-
体重に対する相対重量	0.38%	-	0	-	-3	-	+6	-	+25**	-
1 週間休薬終了時　評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0
肝臓										
実重量	11.21 g	-	+15	-	+6	-	+6	-	+27**	
体重に対する相対重量	2.78%	-	+11*	-	+4	-	+9	-	+45**	

-：特記すべき所見なし.
*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した.
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）.

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
器官重量（%[b]）（続き）											
4 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
肝臓											
実重量		12.80 g	6.94 g	-6	+4	0	+8	0	+4	+13	+7
体重に対する相対重量		2.75%	2.48%	-4	+6	0	+6	-1	+8	+16**	+12*
剖検[c]											
死亡例	評価動物数									1	7
胃：　腺胃粘膜の陥凹巣										0	1
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
粗毛（腹部～陰嚢部）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎：白色化		0	0	0	0	0	0	0	0	10	0
1 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0
副腎：白色化		0	0	0	0	0	0	0	0	3	
4 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし.
*p<0.05，**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した.
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）.
c：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]											
死亡例	評価動物数									1	7
膵臓											
頭部											
腺房細胞のチモーゲン顆粒減少	±									0	1
	1+									0	3
	2+									0	2
腺葉間細動脈壁の出血	±									0	2
細動脈壁及び周囲の水腫	±									0	4
細動脈周囲の炎症性細胞浸潤	±									0	3
	1+									0	1
尾部											
腺房細胞のチモーゲン顆粒減少	±									0	1
	1+									0	3
	2+									0	2
細動脈壁及び周囲の水腫	±									0	1
細動脈周囲の炎症性細胞浸潤	±									0	1
副腎											
束状帯／球状帯における出血	±									0	3
	1+									1	3
束状帯細胞　肥大（びまん性）	±									1	5
脂質の枯渇	1+									1	5
肝臓											
肝細胞　好酸性変化（びまん性）	±									1	5
肥大（びまん性）	±									0	4
分裂像										1	3

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．

b：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
死亡例（続き）	評価動物数									1	7
脾臓											
白脾髄／赤脾髄縮小	1+									1	3
	2+									0	4
胸腺											
皮質／髄質における出血（限局性）	±									1	3
	1+									0	3
皮質　リンパ球アポトーシス増加	±									0	2
	1+									1	2
	2+									0	1
十二指腸											
粘膜下組織／腸間膜における血管壁／血管周囲の水腫	±									1	4
粘膜下組織の血管周囲における出血	±									1	0
粘膜固有層／粘膜下組織における炎症性細胞浸潤	±									1	3
腸間膜における炎症性細胞浸潤	±									1	5
粘膜のびらん（限局性）	±									0	1
結腸											
漿膜／腸間膜　炎症性細胞浸潤	±									0	1
空腸											
腸間膜　炎症性細胞浸潤	±									0	1
胃											
腺胃粘膜下組織の水腫	±									0	2
	1+									0	1
腺胃粘膜のびらん（限局性）	1+									0	1

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
死亡例（続き）	評価動物数									1	7
心臓											
炎症性細胞浸潤（多巣性）	±									0	3
	1+									0	1
心筋／心内膜／心外膜の出血（限局性）	±									0	3
	1+									0	1
心筋線維の変性／壊死	1+									0	1
膀胱											
筋層の血管周囲性炎症性細胞浸潤	±									0	1
固有層の炎症性細胞浸潤	1+									0	1
顎下リンパ節											
皮質における出血（限局性）	±									1	0
顎下腺											
腺房細胞のチモーゲン顆粒減少／萎縮	1+									1	3
	2+									0	4
涙腺											
腺房細胞萎縮	±									0	2
	1+									0	1

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
投与期間終了時　評価動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
膵臓											
頭部											
膵島中心／辺縁の線維化（限局性）	±	0	0	0	0	3	1	0	1	1	0
	1+	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	2+	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1
	3+	0	0	0	0	0	0	4	2	0	3
膵島／腺葉内の出血（限局性）	±	0	0	0	0	2	1	3	2	1	1
	1+	1	0	0	0	0	0	3	1	0	0
腺葉性の腺房細胞の萎縮（#）	±	0	0	0	1	1（1）	3（1）	2（2）	0	0	1
	1+	1（1）	0	0	0	1	0	3（2）	3（2）	1	1（1）
	2+	0	0	0	0	3（2）	0	2（2）	0	0	2（2）
腺葉内炎症性細胞浸潤	±	0	0	0	1	3	2	3	3	1	3
	1+	1	0	0	0	2	0	3	1	0	1
腺葉内／膵島における色素沈着／色素含有マクロファージ	±	0	0	0	0	3	2	5	2	2	3
	1+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
腺葉間における出血／色素含有マクロファージ	±	1	0	0	0	3	1	3	2	1	4
	1+	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0
腺葉間における炎症性細胞浸潤	±	1	0	0	0	5	0	4	2	1	3
	1+	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度，3+：高度
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：所見の認められた動物数
#：ごく軽度又は軽度の腺葉内膵細管の限局性増殖を伴う．

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
膵臓（続き）											
尾部											
膵島中心／辺縁の線維化（限局性）	±	0	0	0	1	0	0	1	2	1	1
	1+	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1
	2+	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
	3+	0	0	0	0	2	0	2	0	0	1
膵島／腺葉内の出血（限局性）	±	0	0	0	0	3	0	5	1	0	1
	1+	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
腺葉性の腺房細胞の萎縮（#）	±	0	0	0	1	1	0	1	1	1（1）	4
	1+	0	0	0	1	1（1）	1	2	0	2	2
	2+	0	0	0	0	1（1）	1（1）	1（1）	1	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	2（2）	0	0	0
腺葉内炎症性細胞浸潤	±	1	0	0	2	1	2	1	2	3	5
	1+	0	0	0	0	1	0	5	0	0	0
腺葉内／膵島における色素沈着／色素含有マクロファージ	±	0	0	0	1	2	0	3	0	3	1
	1+	0	0	0	0	0	1	1	1	0	2
腺葉間における出血／色素含有マクロファージ	±	0	0	0	2	0	0	1	0	0	3
	1+	0	0	0	0	1	0	4	1	0	1
腺葉間における炎症性細胞浸潤	±	0	0	0	0	0	0	3	1	1	3
	1+	0	0	0	0	1	1	4	0	1	1

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度，3+：高度

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．

b：所見の認められた動物数

#：ごく軽度又は軽度の腺葉内膵細管の限局性増殖を伴う．

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
投与期間終了時（続き）	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎											
束状帯細胞の肥大（びまん性）（脂質の増加を伴う）	±	0	0	0	NE	0	NE	0	NE	5	0
	1+	0	0	0	NE	0	NE	0	NE	5	0
球状帯細胞の肥大（びまん性）（脂質の増加を伴う）	±	0	0	0	NE	0	NE	0	NE	5	0
	1+	0	0	0	NE	0	NE	0	NE	5	0
肝臓											
肝細胞の好酸性変化（びまん性）	±	0	0	0	0	0	0	4	2	0	3
	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	10	5
肝細胞　肥大（びまん性）	±	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0
壊死（巣状）	±	0	1	0	0	1	0	1	0	2	1
	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓											
白脾髄　縮小	±	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6
髄外造血　増加	±	0	0	1	0	0	0	1	0	10	5
甲状腺											
濾胞細胞　肥大	±	0	0	0	0	0	0	0	0	9	7

±：ごく軽度，1+：軽度　　NE：評価せず.

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した.

b：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
投与期間終了時（続き）	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
精巣上体			NA		NA		NA		NA		NA
精嚢内　細胞残渣	1+	0		NE		NE		NE		1[c]	
精子減少	2+	0		NE		NE		NE		1[c]	
精巣			NA		NA		NA		NA		NA
精細管変性（びまん性）	2+	0		0		0		0		1[c]	
輸精管低形成（限局性）	±	0		0		0		1		0	
	1+	0		0		0		0		1	
大腿骨											
骨端骨成長板の減少	2+	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1[c]	0
1 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0
膵臓				NE	NE	NE	NE	NE	NE		
尾部											
腺葉性の腺房細胞の萎縮	±	0	0							1	
腺葉内の炎症性細胞浸潤	±	0	0							1	
副腎				NE	NE	NE	NE	NE	NE		
束状帯／球状帯細胞の肥大（びまん性）（脂質の増加を伴う）	±	0	NE							2	
球状帯細胞の肥大（びまん性）（脂質の増加を伴う）	±	0	NE							1	

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度　　NE：評価せず．　　NA：評価対象なし．

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．

b：所見の認められた動物数

c：同一個体の所見

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　毒性群（4 週間投与群＋1 及び 4 週間休薬群）		M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22	M:22	F:22
病理組織学的検査[b]（続き）											
1 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0
肝臓				NE	NE	NE	NE	NE	NE		NA
肝細胞の単細胞壊死	±	0	0							5	
脾臓				NE	NE	NE	NE	NE	NE		NA
髄外造血の増加	±	0	0							3	
	1+	0	0							3	
甲状腺				NE	NE	NE	NE	NE	NE		NA
濾胞細胞の肥大	±	0	0							4	
4 週間休薬終了時	評価動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
膵臓				NE	NE	NE	NE	NE	NE		
頭部											
膵島中心／辺縁の線維化（限局性）	±	0	0							1	0
腺葉内／膵島における色素沈着／色素含有マクロファージ	±	0	0							1	0
	1+	0	0							2	0
腺葉間における出血／色素含有マクロファージ	±	1	0							2	0
腺葉間における炎症性細胞浸潤	±	1	0							1	0
尾部											
膵島中心／辺縁の線維化（限局性）	±	0	0							1	0
精巣			NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA		NA
精細管変性（びまん性）	1+	0								1	

±：ごく軽度，1+：軽度　　NE：評価せず．　　NA：評価対象なし．
a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：所見の認められた動物数

2.6.7.7A　　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-221（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		100		1000	1000 →300[a]
動物数　サテライト動物	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
血漿中副腎皮質ホルモン[b]										
評価動物数	4	4	0	0	4	4	4	4	4	4（2[c]）
コルチコステロン（ng/mL）										
投与 1 日										
投与後 2 時間	437.72	329.39			542.24	317.20	272.61	640.36	478.09	806.25
投与後 8 時間	646.39	927.49			747.22	1009.85	845.25	1028.29	723.67	943.07
投与後 24 時間	235.58	425.75			250.77	179.00	420.24	304.44	600.62	684.27
投与 28 日										
投与後 2 時間	387.18	438.68			390.47	429.10	473.59	580.73	867.85*	386.88
投与後 8 時間	725.29	961.10			841.81	817.67	938.93	1084.19	1162.22**	724.06
投与後 24 時間	723.38	649.23			176.64***	834.17	330.98**	1073.52	423.55*	778.68
アルドステロン（pg/mL）										
投与 1 日										
投与後 2 時間	4043.09	4160.36			4674.50	3786.23	2118.81	7491.94	3197.33	6884.00
投与後 8 時間	3782.01	10335.08			4839.13	14467.31	6652.92	12650.25	4736.69	10278.72
投与後 24 時間	1706.73	3749.73			1438.32	1864.00	2678.40	2768.00	4234.85*	6236.33
投与 28 日										
投与後 2 時間	3318.60	5335.38			3403.07	4203.60	4114.56	8479.75	8453.90*	3129.54
投与後 8 時間	4990.85	10980.16			5487.18	8666.28	6372.18	14224.71	10576.82***	11131.46
投与後 24 時間	4620.42	6213.50			1076.11*	9290.41	1885.84	11626.74*	4040.90	8561.06

a：投与 4 日の時点で 1000 mg/kg 群の毒性試験群の雌 6 例，サテライト群の雌 2 例で死亡がみられたため，投与 4 日から 300 mg/kg に変更した．
b：測定は試験番号 F11FT005 で実施した．
c：投与 4 日の時点で 2 例の死亡がみられたため，投与 28 日は残りの 2 例について測定を実施した．
* p <0.05，**p<0.01，***p<0.001：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（雌の投与 28 日は最高用量群の例数が 2 のため，同群を除外して検定実施）

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL のラットにおける経口投与による 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種／系統：ラット／SD　　投与期間：13 週間　　試験番号：P[redacted]RR002

試験開始週齢：6 週齢　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-5］

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）　　投与方法：経口　　GLP 適用：適

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）　　溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載

・サテライト動物（雌雄各 3 例／群）を設け，血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（初回投与）及び投与 13 週に測定
（採血ポイント：投与後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間．対照群は投与後 1 時間のみ測定）

・血清中アミラーゼ及びリパーゼ測定を実施（剖検時）

・対照群及び最高用量群の肝臓パラフィンブロック標本を用いて試験番号 1512 にて免疫組織染色し，その結果は（2.6.7.17E）に記載

無毒性量：雌雄ともに 100 mg/kg/day

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		30		100		300	
動物数　サテライト動物	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
トキシコキネティクス										
Cmax（ng/mL）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	156	268	1430	3620	5790	10800	9650	15300
投与 91 日	NC	NC	119	358	1070	4040	4460	10000	11600	16200[c]
Tmax（h）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	0.5	0.5	0.7	0.5	0.5	0.7	0.8	1.3
投与 91 日	NE	NE	0.7	0.7	0.8	0.7	1.3	1.7	1.7	0.8[c]
AUC24h（ng·h/mL）										
投与 1 日（初回投与）[a]	NC	NC	298	594	3170	6990	15900	34700	47400	110000
投与 91 日 [b]	NE	NE	410	1060	3540	12000	19000	53100	62400	154000[c]

定量下限：1 ng/mL　　定量下限未満は 0.00 ng/mL として算出

NC：算出せず（対照群の TK 測定試料は，すべて定量下限値未満であった）．　　NE：評価せず．

a：投与後 0 時間値を 0.00 ng/mL として算出

b：投与後 24 時間値を投与後 0 時間値として AUC24h を算出

c：2 例の平均値（1 例は投与 4 日の投与前に死亡．剖検で肺の拡張及び胃の膨満が認められ，投与過誤による呼吸不全が死因と推定）

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
特記すべき所見											
死亡又は切迫剖検例		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 [a]											
流涎 [b]		0	0	0	0	0	0	0	0	8	11
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（%[c]）											
投与 1～90 日		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 91 日	評価動物数	16	16	10	10	10	10	10	10	16	16
		28 g	-	-2	-	-4	-	-0.7	-	+9*	-
休薬 1 日	評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
		28 g	-							+20†	-
総摂餌量（投与期間中及び休薬期間中）		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†p<0.05：F 検定後，対照群に対する t 検定又は Welch 検定
a：所見の認められた動物数
b：雄は投与 25 日以降，雌は投与 11 日以降（いずれも投与後）
c：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
尿検査											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
クロール　濃度（mEq/L）		32.7	-	41.4	-	60.5	-	55.6	-	88.8***	-
総排泄量（mg）		11.3	-	12.4	-	13.1	-	13.7	-	27.5***	-
ナトリウム／カリウム濃度比		-	0.39	-	0.28	-	0.31	-	0.32	-	0.24**
休薬期間終了時	評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
		-	-							-	-
血液学的検査											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
赤血球数（$10^6/\mu L$）		9.24	8.38	9.12	8.39	9.00	8.24	8.67**	8.06	8.56**	7.72***
白血球数（$10^3/\mu L$）		9.32	5.63	9.19	6.80	11.70	7.20	10.73	7.93*	12.14*	8.44**
ヘマトクリット（%）		-	44.3	-	44.9	-	44.6	-	43.8	-	42.8*
ヘモグロビン（g/dL）		15.8	15.2	15.6	15.5	15.6	15.4	15.6	15.1	14.8**	14.7**
MCV（fL）		-	52.9	-	53.6	-	54.1	-	54.5	-	55.5**
MCHC（g/dL）		33.8	-	33.6	-	33.8	-	33.8	-	33.2**	-
網状赤血球百分率（%）		-	2.0	-	1.9	-	1.9	-	2.2	-	2.5*
好中球数（$10^3/\mu L$）		-	0.92	-	1.28	-	1.23	-	1.48	-	1.76**
単球数（$10^3/\mu L$）		0.26	0.15	0.29	0.18	0.32	0.21	0.31	0.26**	0.46***	0.27**
単球数百分率（%）		2.8	-	3.0	-	2.7	-	2.8	-	3.8*	-
休薬期間終了時	評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
		-	-							-	-

-：特記すべき所見なし.

*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
血液化学的検査											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
AST（U/L）		66	-	64	-	57	-	54	-	97**	-
ALT（U/L）		27	-	27	-	28	-	28	-	82***	-
ALP（U/L）		247	126	266	142	293	130	409*	125	1012***	196***
T-Cho（mg/dL）		74	-	79	-	76	-	65	-	57*	-
アルブミン（g/dL）		3.9	4.5	3.8	4.5	3.9	4.4	4.2**	4.9	4.6***	5.1**
A/G 比		0.95	1.25	0.92	1.26	0.98	1.38*	1.26***	1.61***	1.56***	1.87***
アルブミン比率（%）		48.6	55.4	47.8	55.7	49.4	58.0*	55.6***	61.7***	60.9***	65.0***
α_1グロブリン比率（%）		23.7	18.9	23.1	18.4	24.1	16.7**	21.8	16.3***	18.3***	15.9***
α_2グロブリン比率（%）		5.8	-	6.0	-	5.4	-	4.7***	-	4.8***	-
βグロブリン比率（%）		17.7	15.3	18.4	15.2	16.6*	14.6	14.0***	13.1***	12.0***	11.5***
γグロブリン比率（%）		-	5.1	-	6.2	-	6.0	-	4.3	-	3.2***
カリウム（mEq/L）		4.3	-	4.3	-	4.4	-	4.4	-	4.7***	-
ナトリウム／カリウム濃度比		34.0	-	33.6	-	33.1	-	32.5	-	30.7***	-
休薬期間終了時	評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
ALT（U/L）		28	-							43††	-
β-グロブリン比率（%）		17.8	-							16.8†	-
アミラーゼ濃度	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リパーゼ濃度	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†p<0.05，††p<0.01：F 検定後，対照群に対する t 検定又は Welch 検定

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
器官重量（%[a]）										
投与期間終了時　評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓										
実重量	15.65 g	7.88 g	-6	-4	+7	-9	+27**	+19**	+83***	+63***
体重に対する相対重量	2.73%	2.63%	-3	-4	+10	-3	+33***	+18***	+89***	+60***
腎臓										
実重量	3.45 g	-	-1	-	+3	-	+7	-	+25***	-
体重に対する相対重量	0.61%	-	0	-	+3	-	+10*	-	+26***	-
甲状腺										
実重量	-	0.0166 g	-	+3	-	+8	-	+15	-	+64***
体重に対する相対重量	-	0.00559%	-	+2	-	+14	-	+12	-	+60***
休薬期間終了時　評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
肝臓										
実重量	-	-							-	-
体重に対する相対重量	2.46%	-							+22†††	-

-：特記すべき所見なし．

p<0.01，*p<0.001：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定

†††p<0.001：F 検定後，対照群に対する t 検定又は Welch 検定

a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）．

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
剖検 [a]											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺：　白色点（斑）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃：　腺胃の赤色点（斑）		0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
肝臓：腫大	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1
外側左葉の白色点（斑）		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
小葉像明瞭化	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
膵臓：褐色化	1+	0	0	0	0	4	1	4	0	5	5
副腎：白色化	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
腎臓：腫大	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
休薬期間終了時	評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
		-	-							-	-
病理組織学的検査 [a]											
光顕観察											
投与期間終了時	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺				NE	NE	NE	NE		NE		
肺胞のマクロファージ集簇（多発性）	1+	0	0					0		2	0
胃				NE	NE	NE	NE		NE		
腺胃粘膜のびらん／潰瘍（限局性）	1+	0	0					0		1	0
腺胃粘膜固有層のうっ血（限局性）	1+	0	0					0		2	0
肝臓				NE	NE		NE				
肝細胞肥大（びまん性）	1+	0	0			0		2	0	6	8
巣状肝細胞壊死	1+	0	0			0		0	0	5	0
	2+	0	0			0		0	0	1	0
好酸性変異肝細胞巣	1+	0	0			0		0	0	1	0
巣状の肝細胞の細胞質希薄化 [b]	1+	0	0			0		1	0	0	1

-：特記すべき所見なし.　　1+：軽度，2+：中等度　　NE：評価せず.

a：所見の認められた動物数

b：PAS 染色陽性，アミラーゼ消化試験による PAS 染色陰性の結果から，蓄積したグリコーゲンと同定

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
病理組織学的検査[a]（続き）											
光顕観察（続き）											
投与期間終了時（続き）	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
膵臓											
膵島線維化	1+	1	0	8	2	8	3	8	6	5	6
	2+	0	0	2	0	2	0	2	0	4	2
間質の褐色色素沈着	1+	0	0	8	1	10	3	9	5	5	3
	2+	0	0	0	0	0	0	1	0	5	2
膵島の出血	1+	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
間質の出血	1+	0	0	1	0	2	0	1	0	5	4
間質の単核球浸潤	1+	2	0	1	0	2	2	1	0	0	1
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
間質の線維化	1+	1	0	5	1	4	3	4	0	4	4
	2+	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1
腺房細胞の肥大	1+	0	0	0	0	4	1	3	0	1	1
腺房細胞の萎縮	1+	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
甲状腺				NE	NE		NE				
濾胞細胞肥大（びまん性）	1+	0	0			0		1	0	9	9
副腎				NE	NE	NE	NE				
球状帯空胞増加	1+	1	0					2	1	6	4
前立腺					NA		NA		NA		NA
間質の単核球浸潤（巣状／びまん性）	1+	1	NA	4		4		7		8	
顎下リンパ節				NE	NE	NE	NE	NE			
髄質の洞内赤血球	1+	0	0						0	0	1
髄質の褐色色素沈着[b]	1+	0	0						0	0	1
胚中心の好酸性小体	1+	0	0						0	0	1

-：特記すべき所見なし.　　1+：軽度，2+：中等度　　NA：評価対象なし.　　NE：評価せず.

a：所見の認められた動物数

b：褐色色素はベルリン・ブルー染色に陽性を示したことから，ヘモジデリンと同定

2.6.7.7B　　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 F[redacted]RR002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		30		100		300	
動物数　毒性群（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
病理組織学的検査[a]（続き）											
光顕観察（続き）											
投与期間終了時（続き）	評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腸間膜リンパ節				NE	NE						
髄質の洞内赤血球	1+	0	0			1	0	1	1	3	3
	2+	0	0			0	0	0	1	0	0
髄質の褐色色素沈着[b]	1+	1	0			0	1	4	1	3	3
	2+	0	0			0	0	0	1	0	0
休薬期間終了時	評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
肝臓											
巣状の肝細胞変性	1+	0	0							2	0
膵臓											
間質の褐色色素沈着	1+	1	0							6	4
膵島線維化	1+	1	0							5	0
間質の線維化	1+	0	0							1	0
腺房細胞の肥大	1+	0	0							1	0
腺房細胞の再生	1+	0	0							1	0
間質の単核球浸潤	1+	1	0							0	1
電顕観察											
投与期間終了時	評価動物数	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
肝臓											
肝細胞ペルオキシソームの増加（びまん性）	2+	0	0							2	2
肝細胞滑面小胞体の増生（小葉中心性）	1+	0	0							2	2

-：特記すべき所見なし.　　1+：軽度，2+：中等度　　NE：評価せず.

a：所見の認められた動物数

b：褐色色素はベルリン・ブルー染色に陽性を示したことから，ヘモジデリンと同定

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：A 26-Week Oral Gavage Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with ONO/GS-4059 in Sprague Dawley Rats with a 12-Week Recovery Period

動物種／系統：ラット／SD
試験開始週齢：6～7 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：26 週間
休薬期間：12 週間
投与方法：経口
溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

試験番号：TX-401-2001
CTD における記載箇所：［4.2.3.2-6］
GLP 適用：適

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載
・サテライト動物（雌雄各 3 例／群／測定時）を設け，血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（初回投与）及び投与 26 週に測定
採血ポイント：投与前（投与 26 週のみ），投与後 0.25，0.5，1，3，6 及び 24 時間．対照群は投与後 1 時間のみ
・血清中アミラーゼ，リパーゼ及びインスリン測定を実施（投与 23，86 及び 183 日，休薬 85 日）
・血清中トリヨードサイロニン，サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン測定を実施（投与 23，86 及び 186 日，休薬 85 日）

無毒性量：雌雄ともに 60 mg/kg/day

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　サテライト動物	M:3	F:3	M:9[a]	F:9[a]	M:9[a]	F:9[a]	M:9[a]	F:9[a]
トキシコキネティクス								
Cmax（ng/mL）								
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	624	1120	3210	7060	10700	14900
投与 26 週	NC	NC	513	1230	2700	6610	12300	19800
Tmax（h）								
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	1.00	1.00	0.500	1.00	1.00	1.00
投与 26 週	NE	NE	1.00	1.00	0.500	1.00	3.00	1.00
AUC24h（ng·h/mL）								
投与 1 日（初回投与）[b]	NC	NC	2000	3360	14300	32200	80200	124000
投与 26 週	NE	NE	2110	5060	18400	42600	166000	243000

定量下限：1 ng/mL　　定量下限未満は 0.00 ng/mL として算出
NC：算出せず.　　NE：評価せず.
a：3 例／採血時点に割付けて使用
b：投与後 0 時間値を 0.00 ng/mL として算出

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
特記すべき所見									
死亡又は切迫剖検例 [a]		0	1	0	0	0	1	2	1
一般状態									
流涎 [b]		0	0	0	0	1	0	20	12
口周囲被毛の赤色化 [b]		0	0	1	0	1	0	15	5
体重（%[c]）									
投与 182 日	評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
		502 g	285 g	-3	+2	-7*	+1	-5*	+7*
休薬 84 日	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
		559 g	286 g					-2	+9
体重増加量（%[c]）									
投与 1～182 日	評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
		298 g	126 g	-7	+2	-13*	+2	-9*	+15*
休薬 1～84 日	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
		56 g	26 g					+46[†]	±0
摂餌量（%[c]）									
投与 1～182 日	評価ケージ数	6	6	4	3	5	4	7	6
	（対照群）g/animal/day	21	15	-5	±0	±0	+7	+19*	+20*
休薬 1～84 日	評価ケージ数	2	2	0	0	0	0	2	2
	（対照群）g/animal/day	25	17					±0	+12

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
[†]p<0.05：対照群に対する t 検定
a：これら死亡例はいずれも本剤投与に起因せず．
b：主に投与後 1 時間
c：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
眼科学的検査（投与 26 週）	評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
		-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査									
投与 183 日	評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
尿量（mL）		4.7	7.1	6.6	9.2	5.5	9.2	12.9*	27.0*
尿比重 [a]		>1.041	1.020	>1.033	>1.020	>1.035	1.020	>1.026	1.011
カルシウム排泄（mg）		0.29	0.76	0.32	0.63	0.30	0.62	0.51*	0.91
ナトリウム排泄（mmol）		0.13	0.17	0.13	0.18	0.09	0.19	0.25*	0.69
カリウム排泄（mmol）		0.49	0.40	0.62	0.46	0.43	0.51	0.90*	0.64*
クロール排泄（mmol）		0.21	0.13	0.20	0.15	0.19	0.19	0.69*	0.43*
休薬 85 日	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
		-	-					-	-

-：特記すべき所見なし.
*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（尿量は順位変換データ）
a：統計解析実施せず（定量限界を超える測定値を含むため）.

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）	M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
血液学的検査								
投与期間中　評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
赤血球数（$10^6/\mu L$）								
投与 23 日	8.68	-	8.76	-	8.72	-	8.13*	-
投与 86 日	9.46	8.65	9.31	8.42	9.13†	8.63	8.67†	8.33*
投与 183 日	9.99	8.78	9.56	8.66	9.47*	8.79	9.33*	8.58
ヘモグロビン（g/dL）								
投与 23 日	15.9	-	16.1	-	16.0	-	15.1*	-
投与 86 日	16.1	15.5	16.0	15.2	16.0	15.2	14.7*	14.8*
投与 183 日	16.8	16.1	16.5	15.9	16.6	15.9	15.7*	15.3*
ヘマトクリット（%）								
投与 23 日	49.8	-	50.4	-	50.2	-	47.5*	-
投与 86 日	51.1	-	50.6	-	50.8	-	47.7*	-
投与 183 日	54.0	-	52.6	-	52.7	-	51.0*	-
網状赤血球数（$10^3/\mu L$）								
投与 23 日	226	-	246	-	249	-	259*	-
投与 86 日	183	170	179	246*	194	199	239*	215
投与 183 日	168	157	175	212	186†	173	256†	207†
血小板数（$10^3/\mu L$）								
投与 23 日	804	824	819	861	799	867	983*	912*
投与 86 日	923	-	874	-	955	-	1206†	-
投与 183 日	689	-	703	-	754	-	949*	-
白血球数（$10^3/\mu L$）								
投与 23 日	9.49	7.14	10.63	7.27	9.23	7.41	11.78*	8.57*
投与 86 日	7.81	5.32	8.52	5.76	8.31	6.50*	11.43*	7.39*
投与 183 日	7.24	4.45	7.77	4.15	6.79	4.29	8.62*	5.82*

-：特記すべき所見なし.
*$p<0.05$：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†$p<0.05$：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
血液学的検査（続き）									
投与期間中（続き）	評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
好中球数（$10^3/\mu L$）									
投与 23 日		1.31	0.79	1.65	0.72	1.52	1.09	2.68†	1.40*
投与 86 日		1.40	0.80	2.00†	0.74	1.53	0.95	3.13†	1.41†
投与 183 日		2.29	0.89	2.51	0.83	1.66	0.84	2.50	1.32†
リンパ球数（$10^3/\mu L$）									
投与 23 日		-	-	-	-	-	-	-	-
投与 86 日		6.03	4.26	6.15	4.75	6.34	5.22*	7.47*	5.54*
投与 183 日		4.53	3.28	4.83	3.05	4.71	3.15	5.38*	4.06*
単球数（$10^3/\mu L$）									
投与 23 日		0.22	-	0.26	-	0.27	-	0.40*	-
投与 86 日		0.21	0.11	0.20	0.14	0.23	0.16†	0.56†	0.25†
投与 183 日		0.20	0.11	0.21	0.12	0.20	0.11	0.44†	0.21†
フィブリノーゲン（mg/dL）									
投与 183 日		294	-	316	-	259*	-	243*	-
12 週間休薬群（休薬 85 日）	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
リンパ球数（$10^3/\mu L$）		3.32	2.11					4.62‡	2.68§
単球数（$10^3/\mu L$）		0.31	0.14					0.50‡	0.26‡
フィブリノーゲン（mg/dL）		-	165					-	207§

-：特記すべき所見なし.

*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定

†p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）

‡p<0.05：対照群に対する 2 標本 t 検定

§p<0.05：対照群に対する t 検定（順位変換データ）

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）	M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
血液化学的検査								
投与期間中　評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
TP（g/dL）								
投与 23 日	6.4	-	6.5	-	6.4	-	6.1*	-
投与 86 日	6.9	6.8	6.8	6.7	6.7*	6.7	6.0*	6.3*
投与 183 日	7.3	7.5	7.2	7.3	6.7*	7.1	6.2*	6.7†
アルブミン（g/dL）								
投与 23 日	4.5	4.7	4.6	4.8	4.7*	4.9*	4.9*	5.1*
投与 86 日	4.5	4.8	4.5	4.8	4.8*	5.1*	4.7*	5.0*
投与 183 日	4.3	-	4.4	-	4.6*	-	4.8*	-
グロブリン（g/dL）								
投与 23 日	1.9	1.9	1.9	1.8	1.7*	1.6*	1.3*	1.4*
投与 86 日	2.4	2.1	2.4	1.9*	1.9*	1.6*	1.2*	1.4*
投与 183 日	2.9	2.5	2.9	2.3*	2.1*	1.9*	1.4*	1.5*
A/G 比								
投与 23 日	2.4	2.5	2.4	2.7†	2.7†	3.1†	3.9†	3.6†
投与 86 日	1.9	2.3	1.9	2.5	2.5†	3.2*	3.9†	3.7*
投与 183 日	1.5	2.0	1.6†	2.2†	2.2†	2.8†	3.5†	3.5†

-：特記すべき所見なし.

*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定　　†p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）	M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
血液化学的検査（続き）								
投与期間中（続き）　評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
血清蛋白分画								
アルブミン（g/dL）								
投与 23 日	3.4	3.6	3.4	3.6	3.6*	3.7	3.7*	3.9*
投与 86 日	3.4	3.7	3.4	3.7	3.7*	4.0*	3.6*	3.8
投与 183 日	3.3	-	3.4	-	3.7*	-	3.8*	-
α_1-グロブリン（g/dL）								
投与 23 日	1.3	1.3	1.4	1.2	1.3	1.2	1.0†	1.1*
投与 86 日	1.6	1.2	1.6	1.2	1.4*	1.2	0.9*	1.0*
投与 183 日	1.8	1.2	1.8	1.2	1.4†	1.1*	1.0†	1.0*
α_2-グロブリン（g/dL）								
投与 23 日	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 86 日	0.6	-	0.6	-	0.5*	-	0.6	-
投与 183 日	0.7	-	0.6	-	0.5*	-	0.5*	-
β-グロブリン（g/dL）								
投与 23 日	0.9	-	0.9	-	0.8*	-	0.7*	-
投与 86 日	1.0	1.0	1.0	0.9*	0.8*	0.8*	0.7*	0.7*
投与 183 日	1.2	1.1	1.1	1.1	0.9*	0.9*	0.7*	0.8*
γ-グロブリン（g/dL）								
投与 23 日	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 86 日	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3*	0.2*	0.2*
投与 183 日	0.3	0.4	0.3	0.4	0.2*	0.3*	0.2*	0.1*

-：特記すべき所見なし.
*$p<0.05$：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†$p<0.05$：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）	M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
血液化学的検査（続き）								
投与期間中（続き）　評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
ALP（U/L）								
投与 23 日	121	76	106†	72	116	70	192†	93*
投与 86 日	83	55	67†	53	101†	52	323†	114†
投与 183 日	59	34	55	35	117†	41†	257†	76†
ALT（U/L）								
投与 23 日	-	36	-	34	-	35	-	44†
投与 86 日	49	41	43	40	54	43	68†	68†
投与 183 日	-	34	-	35	-	39	-	48†
T-Cho（mg/dL）								
投与 23 日	114	107	120	92*	104	92*	103*	98
投与 86 日	107	-	114	-	103	-	94*	-
投与 183 日	124	-	125	-	107*	-	100*	-
TG（mg/dL）								
投与 23 日	49	37	53	33	61*	37	70*	55*
投与 86 日	48	36	48	35	58†	37	94†	87†
投与 183 日	51	36	41	35	50	38	66†	52†
ナトリウム（mmol/L）								
投与 23 日	148	147	148	148*	149	147	147*	146
投与 86 日	148	-	148	-	149	-	146*	-
投与 183 日	147	-	146	-	147	-	144*	-
カリウム（mmol/L）								
投与 23 日	5.6	5.1	4.9*	4.6*	4.8*	4.5*	5.7	4.7*
投与 86 日	5.4	5.3	5.0*	4.9*	5.2	4.9*	5.7*	5.0
投与 183 日	5.4	5.2	4.9†	4.7*	5.2	4.7*	5.6	4.8*

-：特記すべき所見なし.
*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）	M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
血液化学的検査（続き）								
投与期間中（続き）　評価動物数	20	19	15	15	15	14	19	19
カルシウム（mg/dL）								
投与 23 日	-	-	-	-	-	-	-	-
投与 86 日	11.4	11.3	11.6†	11.7†	11.5	11.7†	11.3	11.4
投与 183 日	10.7	10.8	10.8	10.7	10.4*	10.6*	10.3*	10.5*
T3（トリヨードサイロニン；ng/dL）								
投与 23 日	144	158	149	164	129*	153	99*	125*
投与 86 日	145	153	133	152	121*	138	74*	119*
投与 183 日	133	142	135	149	122	125*	68†	96*
T4（サイロキシン；μg/dL）								
投与 23 日	5.8	5.3	5.5	5.0	5.4	5.0	3.8*	3.4*
投与 86 日 [a]	6.0	4.8	5.4†	5.0	4.4†	4.9	2.7†	<2.3
投与 183 日	6.1	3.7	5.2†	4.0	3.8†	4.0	2.8†	2.3*
TSH（甲状腺刺激ホルモン；μU/mL）								
投与 23 日	0.61	0.31	0.71	0.55†	1.09†	0.61†	1.70†	1.68†
投与 86 日	0.78	0.34	0.58	0.41	1.30	0.61†	1.75†	2.29†
投与 183 日	1.26	0.55	1.89	0.69	2.51*	0.92†	2.84*	3.73†
アミラーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-
リパーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン	-	-	-	-	-	-	-	-
12 週間休薬群（休薬 85 日）　評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
TP（g/dL）	-	8.0	NA	NA	NA	NA	-	7.4‡
ALP（U/L）	63	-	NA	NA	NA	NA	45‡	-
ALT（U/L）	46	-	NA	NA	NA	NA	70‡	-

-：特記すべき所見なし.　　NA：評価対象なし.

*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定

†p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）

a：雌は統計解析実施せず（定量限界を超える測定値を含むため）.

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）	M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
器官重量（%[a]）								
投与期間終了時　評価動物数	15	15	15	15	15	14	15	15
肝臓								
実重量	11.10 g	6.51 g	0	0	+16†	+12†	+87†	+67†
体重に対する相対重量	2.36%	2.42%	+2	-1	+23†	+12†	+96†	+57†
脳重量に対する相対重量	533.20%	333.88%	-2	0	+16†	+13†	+87†	+65†
腎臓								
実重量	2.46 g	1.46 g	+2	+4	+4	+8	+15*	+21*
体重に対する相対重量	0.52%	0.55%	+4	+3	+10*	+7	+20*	+14*
脳重量に対する相対重量	118.01%	75.02%	0	+5	+4	+8	+15*	+20*
副腎								
実重量	0.053 g	0.060 g	+5	-1	+8	+6	+33*	+26*
体重に対する相対重量	0.011%	0.022%	+6	-2	+15	+6	+38*	+19*
脳重量に対する相対重量	2.54%	3.05%	+3	0	+8	+6	+33*	+25*
脾臓								
実重量	0.80 g	-	0	-	-6	-	-16*	-
体重に対する相対重量	0.17%	-	+2	-	+1	-	-12*	-
脳重量に対する相対重量	38.28%	-	-2	-	-6	-	-16*	-

-：特記すべき所見なし．
*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）
‡p<0.05：対照群に対する t 検定
a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）．

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
器官重量（%[a]）（続き）									
投与期間終了時（続き）	評価動物数	15	15	15	15	15	14	15	15
甲状腺									
実重量		-	0.027 g	-	+12	-	+6	-	+83†
体重に対する相対重量		-	0.010%	-	+11	-	+6	-	+73*
脳重量に対する相対重量		-	1.37%	-	+12	-	+5	-	+81†
肺									
実重量		-	1.43 g	-	+4	-	+5	-	+19*
体重に対する相対重量		-	-	-	-	-	-	-	-
脳重量に対する相対重量		-	73.39%	-	+5	-	+4	-	+17*
子宮									
実重量		NA	0.89 g	NA	+2	NA	+32	NA	+120†
体重に対する相対重量		NA	0.33%	NA	+1	NA	+31	NA	+104†
脳重量に対する相対重量		NA	45.75%	NA	+2	NA	+32	NA	+114†
休薬期間終了時	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
		-	-					-	-
剖検									
投与期間終了時	評価動物数 [b]	15	16	15	15	15	15	16	16
		-	-	-	-	-	-	-	-
休薬期間終了時	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
		-	-					-	-

-：特記すべき所見なし．　　NA：評価対象なし．
*p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
†p<0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定（順位変換データ）
a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）．
b：死亡及び切迫剖検例を含む．

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
病理組織学的検査 [a]									
投与期間終了時（死亡及び切迫剖検例を含む）	評価動物数	15	16	15	15	15	15	16	16
膵臓									
膵島周囲の線維化	±	0	0	2	0	4	0	7	0
	1+	0	0	6	0	4	0	4	0
	2+	0	0	2	0	5	0	4	0
膵島周囲の色素沈着	±	0	0	4	0	3	1	6	1
	1+	0	0	6	0	6	0	6	0
	2+	0	0	1	0	3	0	3	0
膵島周囲の出血	±	0	0	2	0	0	0	0	0
	1+	0	0	2	0	3	0	0	0
腺房細胞変性	±	1	2	3	0	5	3	1	0
	1+	0	0	5	0	3	0	7	0
	2+	0	0	0	0	4	0	5	0
間質の線維化	±	1	0	2	0	3	1	2	0
	1+	0	0	4	0	4	0	4	0
	2+	0	0	0	0	2	0	2	0
	3+	0	0	0	0	1	0	0	0
間質の浮腫	±	0	0	0	0	2	0	1	0
	1+	0	0	1	0	4	0	2	0
間質の色素沈着	±	0	0	1	0	5	0	5	0
	1+	0	0	4	0	6	0	2	0
	2+	0	0	0	0	1	0	1	0
	3+	0	0	0	0	1	0	0	0
間質の出血	±	0	0	1	0	2	0	0	0
	1+	0	0	1	0	1	0	2	0
	2+	0	0	0	0	1	0	0	0

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度，3+：高度
a：所見の認められた動物数

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
病理組織学的検査 [a]（続き）									
投与期間終了時（死亡及び切迫剖検例を含む）（続き）	評価動物数	15	16	15	15	15	15	16	16
肝臓									
びまん性肝細胞肥大	±	0	0	0	0	0	0	11	8
	1+	0	0	0	0	0	0	5	0
色素沈着	±	1	2	2	3	1	7	13	0
	1+	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞壊死	±	0	1	0	0	2	1	5	0
	1+	1	0	0	0	0	0	2	0
肝細胞空胞化	±	13	1	4	5	0	0	0	0
甲状腺									
濾胞細胞過形成	±	0	0	5	2	9	4	9	7
副腎									
皮質肥大 [b]	±	1	0	0	0	3	0	16	13
	1+	0	0	0	0	0	0	0	1
肺									
肺胞マクロファージの集簇	±	6	3	5	3	3	4	8	3
	1+	1	0	1	0	1	2	3	3
	2+	0	0	0	0	0	1	0	5
	3+	0	0	0	0	0	0	0	3

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度，3+：高度
a：所見の認められた動物数
b：主に球状帯

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
病理組織学的検査[a]（続き）									
投与期間終了時（死亡及び切迫剖検例を含む）（続き）	評価動物数	15	16	15	15	15	15	16	16
脾臓									
白脾髄のリンパ球減少	±	0	0	0	0	0	0	9	0
色素沈着の増加	±	1	0	0	0	0	0	1	5
	1+	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節									
洞内赤血球	±	3	0	5	7	8	6	6	0
	1+	0	0	2	0	2	1	3	1
	2+	0	0	1	0	0	1	0	1
色素沈着	±	0	2	0	0	1	1	3	4
	1+	0	0	1	0	0	0	0	1
胚中心のリンパ球減少	±	0	1	0	0	0	0	6	1
顎下リンパ節	評価動物数	14	16	15	15	15	15	16	16
洞内赤血球	±	1	1	2	4	1	5	5	0
	1+	1	0	0	0	1	0	3	1
	2+	0	0	1	0	1	0	0	0
色素沈着	±	0	1	4	4	8	7	7	7
	1+	0	0	0	0	0	0	1	0
胚中心のリンパ球減少	±	0	2	0	1	5	3	13	7
	1+	0	0	2	0	1	0	3	3
子宮	評価動物数	0	15	0	15	0	14	0	15
拡張	±		1		2		5		3
	1+		2		1		0		5
	2+		0		0		0		1

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度
a：所見の認められた動物数

2.6.7.7C　　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2001（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		60		300	
動物数　毒性群（26 週間投与群＋12 週間休薬群）		M:20	F:20	M:15	F:15	M:15	F:15	M:20	F:20
病理組織学的検査[a]（続き）									
休薬期間終了時	評価動物数	5	4	0	0	0	0	3	4
膵臓									
膵島周囲の線維化	±	0	0					1	0
膵島周囲の色素沈着	±	1	0					2	1
小葉萎縮	±	0	1					2	1
間質の色素沈着	±	0	0					1	0
肝臓									
色素沈着	±	0	0					1	3
肺									
肺胞マクロファージの集簇	±	1	2					2	0
	1+	0	0					0	1
	2+	0	0					0	3
腎臓									
色素沈着	1+	0	0					2	0

±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度
a：所見の認められた動物数

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL のカニクイザルにおける 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]015-216

試験開始年齢：5～7 歳　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-7］

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）　　投与方法：経口　　GLP 適用：適

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）　　溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載

・血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（初回投与）及び投与 28 日に測定．対照群及び 100 mg/kg 投与群の雄は投与 15 日も測定（採血ポイント：投与後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間）

・血清中アミラーゼ，リパーゼ及びインスリン測定を，投与前，投与期間中及び休薬期間中に週 1 回の頻度で実施

・末梢血イムノフェノタイピング検査を，投与前，投与期間中（投与 27 日）及び休薬期間中（休薬 27 日）に実施

無毒性量：雌雄ともに 30 mg/kg/day

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
特記すべき所見										
トキシコキネティクス										
Cmax（ng/mL）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	207	191	684	877	1560	1950	4440	3520
投与 15 日	NC	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	6630	NE
投与 28 日	NC	NC	201	339	690	1120	2640	2930	8580	8660
Tmax（h）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	3.0	1.9	3.5	1.9	3.7	1.8	4.3	3.1
投与 15 日	NC	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	4.4	NE
投与 28 日	NC	NC	3.0	0.8	2.5	1.3	2.7	2.5	3.0	3.7
AUC24h（ng·h/mL）										
投与 1 日（初回投与）[b]	NC	NC	1060	924	4010	4040	11100	11500	37700	27300
投与 15 日[c]	NC	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	65500	NE
投与 28 日[c]	NC	NC	1120	1130	4080	3940	13500	15200	53600	55900

定量下限：1.00 ng/mL　　定量下限未満は 0.00 ng/mL として算出

NC：算出せず（対照群の TK 測定試料は，すべて定量下限値未満であった）．　　NE：評価せず．

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：投与後 0 時間値を 0.00 ng/mL として算出

c：投与後 24 時間値を投与後 0 時間値として AUC24h を算出

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
特記すべき所見										
死亡又は切迫剖検例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
一般状態[b]										
投与期間										
歩行失調	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	19/4	28/4
身づくろい増加	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/1	0/0
運動失調	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	15/3	5/1
自発運動減少	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/3	0/0
傾眠	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1	2/1
座位	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	7/3	3/2
腹臥位	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
行動異常[d]	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	11/1
嘔吐	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/2	5/2
赤褐色尿	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/1
休薬期間[e]										
歩行失調	0/0	0/0	NA	NA	NA	NA	0/0	0/0	6/2	0/0
運動失調	0/0	0/0	NA	NA	NA	NA	0/0	0/0	2/1	0/0
自発運動減少	0/0	0/0	NA	NA	NA	NA	0/0	0/0	1/1	0/0
座位	0/0	0/0	NA	NA	NA	NA	0/0	0/0	2/1	0/0
行動異常[d]	0/0	0/0	NA	NA	NA	NA	0/0	0/0	0/0	1/1

NA：評価対象なし．

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．歩行失調又は運動失調並びに摂餌量の低値が認められた 3 例について投与 16 日に投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：延べ発現日数／発現した動物数

c：切迫剖検例の一般状態として，投与 6 日より歩行失調，身づくろいの増加及び運動失調，投与 7 日に座位及び自発運動減少，投与 9 日に傾眠，投与 10 日の切迫剖検前には運動失調及び傾眠を伴う腹臥位がみられた．血液学的検査で血小板数の高値，血液化学的検査で AST，ALT，LDH，CK，総ビリルビン，リン脂質，α_1-グロブリン比率の高値がみられた．器官重量では副腎重量の高値がみられた．剖検では心外膜，心内膜及び心耳に赤色巣がみられた．病理組織学的検査では心筋，心内膜下及び心外膜下の限局性出血，限局性の心筋内及び血管周囲性炎症性細胞浸潤，心冠脂肪組織における炎症性細胞浸潤，心筋の限局性変性，心筋及び心外膜下の水腫が認められた．また，肝臓ではびまん性の肝細胞の好酸性変化がみられた．

d：舐め回し，引っ掻き行動及び自咬

e：いずれの所見も休薬 5 日（雄）又は 6 日（雌）以降は認められず

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
神経行動学的検査[b]											
投与 3 日	評価動物数	6	6	4	4	4	4	6	6	6	6
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与 7 日	評価動物数	6	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	6	NE
投与前		0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2[c,d]	NE
投与後 2 時間		0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2[c,d]	NE
投与後 6 時間		0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2[c,d]	NE
投与後 24 時間		0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2[c,d]	NE
投与 14 日	評価動物数	6	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	5	NE
投与前		0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3[e]	NE
投与 23 日	評価動物数	6	6	4	4	4	4	6	6	2	6
投与前		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[f]
投与後 2 時間		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[f]
投与後 6 時間		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2[f,g]
投与後 24 時間		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[f]

NE：評価せず.

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し 16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：発現した動物数

c：1 例（歩行失調：投与前～投与後 24 時間）

d：1 例（座位・手の力と動きの異常・肢の力と動きの異常・異常行動：投与前～投与後 24 時間，行動の低下：投与前，投与後 6～24 時間，触覚反応の低下：投与前と投与後 24 時間，歩行失調：投与前～投与後 6 時間，歩行困難：投与後 24 時間，意識の低下：投与後 24 時間）

e：座位・行動の低下・歩行失調・肢の力と動きの異常（3 例），意識の低下・手の力と動きの異常・触覚反応の低下（2 例）

f：1 例（異常行動：投与前～投与後 24 時間，行動の低下：投与後 24 時間）

g：1 例（歩行失調）

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
体重（%[b]）										
投与 7 日	5.515 kg	2.988 kg	＋0.2	+1	-2	+0.9	+1	-6	-5	-5
投与 14 日	5.502 kg	3.023 kg	＋0.1	0	-2	-0.2	-0.3	-7	-14	-9
投与 21 日	5.562 kg	3.075 kg	+1	-0.7	-2	-1	+2	-7	-23	-11
投与 28 日	5.542 kg	3.033 kg	+0.2	+0.1	-3	-1	-0.1	-8	-25	-9
休薬 14 日	6.245 kg	2.825 kg	NA	NA	NA	NA	-17	+3	-13	+22
休薬 28 日	6.125 kg	2.915 kg	NA	NA	NA	NA	-15	+4	NA	+29
摂餌量（%[b]）										
投与 7 日	108.0 g/日	102.0 g/日	0	+6	0	+6	0	-7	-30*	-13
投与 14 日	108.0 g/日	101.0 g/日	-10	+7	0	+2	0	+7	-39	-14
投与 21 日	104.0 g/日	58.0 g/日	-12	-7	-3	-43	-4	-21	+4	+33
投与 28 日	108.0 g/日	87.0 g/日	-11	+9	-6	+3	0	-7	0	-1
休薬 14 日	108.0 g/日	108.0 g/日	NA	NA	NA	NA	0	-3	NA	0
休薬 28 日	108.0 g/日	102.0 g/日	NA	NA	NA	NA	0	-6	NA	+6
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体温　評価動物数	6	6	4	4	4	4	6	6	2	6
投与 22 日										
体温低下[c]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[d]
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．　　NA：評価対象なし．　　* p<0.05：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．なお，統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

c：発現した動物数

d：体温：投与開始前 39.5℃，投与 22 日 36.5℃

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
尿検査										
投与 27 日　評価動物数	6	6	4	4	4	4	6	6	2	6
尿色調（赤色）／尿潜血／赤血球沈渣／ビリルビン濃度・蛋白濃度（高値）[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血液学的検査										
投与 15 日　評価動物数	6	0	0	0	0	0	0	0	5	0
血小板数（$10^3/\mu L$）	517.0								740.6**	
フィブリノーゲン（mg/dL）	201.78								298.74*	
投与 28 日　評価動物数	6	6	4	4	4	4	6	6	2	6
赤血球数（$10^6/\mu L$）	-	5.592	-	5.198	-	4.815**	-	5.148	-	4.720**
ヘマトクリット（%）	-	42.25	-	40.53	-	38.73	-	40.58	-	36.12*
ヘモグロビン（g/dL）	-	12.77	-	12.08	-	11.30	-	11.70	-	10.22**
網状赤血球（%）	-	1.35	-	1.63	-	2.25	-	1.88	-	2.83**
フィブリノーゲン（mg/dL）	-	152.23	-	153.53	-	226.40	-	212.02	-	296.67**
血液化学的検査										
投与 15 日　評価動物数	6	0	0	0	0	0	0	0	5	0
BUN（mg/dL）	21.15								28.96*	
α1-グロブリン比率（%）	2.43								3.54**	
アルブミン（g/dL）	4.15								3.88	
総ビリルビン（mg/dL）	0.160								0.384	
投与 28 日　評価動物数	6	6	4	4	4	4	6	6	2	6
BUN（mg/dL）	-	18.68	-	23.08	-	19.13	-	20.43	-	26.90**
α_1-グロブリン比率（%）	2.17	2.03	2.28	2.10	2.25	2.98	2.42	2.58	3.50**	3.48**
アルブミン（g/dL）	-	4.03	-	3.95	-	3.68	-	3.62*	-	3.50**
アルブミン比率（%）	-	62.10	-	59.23	-	57.63	-	56.63	-	54.08*
A/G 比	-	1.652	-	1.453	-	1.370	-	1.327	-	1.215**
カルシウム（mg/dL）	10.20	-	10.05	-	10.18	-	9.58*	-	9.25*	-

-：特記すべき所見なし.　　* p<0.05，** p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：発現した動物数

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
アミラーゼ濃度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リパーゼ濃度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン濃度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨髄検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢血イムノフェノタイピング検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（%[b]）　評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
胸腺										
実重量	-	1.95 g	-	-16	-	-6	-	-44	-	-72**
体重に対する相対重量	-	0.595 g/kg	-	-10	-	+3	-	-34	-	-65**
肝臓										
実重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重に対する相対重量	14.850 g/kg	19.740 g/kg	-3	-9	-4	-5	+8	+4	+41**	+19*
腎臓										
実重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重に対する相対重量	3.328 g/kg	-	-12	-	-9	-	-14	-	+36**	-
剖検[c]　評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	3[d]	4
顎下リンパ節										
赤色化	0	0	1	0	4	0	2	0	2	0
赤色巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱										
赤色尿貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

-：特記すべき所見なし.　　* p<0.05，** p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett／Dunnett 型（Miller）検定

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）．

c：所見が認められた動物数

d：投与 16 日剖検例を含む.

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
病理組織学的検査[b]											
投与期間終了時	評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	3[c]	4
膵臓											
膵島の限局性血管拡張											
（頭部）	±	2	1	1	0	1	1	0	1	1	0
（尾部）	±	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0
	1+	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
膵島／腺房小葉内の限局性出血（尾部）	±	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0
腺房小葉間の限局性出血（尾部）	1+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腺房細胞のチモーゲン顆粒減少											
（頭部）	±	0	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
（尾部）	±	0	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
顎下リンパ節											
髄洞の褐色色素含有マクロファージ[d,e]	±	0	0	1	1	3	2	3	4	2	0
	1+	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1

±：ごく軽度，1+：軽度

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与.

b：所見が認められた動物数

c：投与 16 日剖検例を含む.

d：褐色色素はヘモジデリン.

e：血液吸収を伴う例あり.

2.6.7.7D　　サル 4 週間反復投与毒性試験　　試験番号 [redacted]015-216（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		30		100	
動物数（4 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2	M:4+2[a]	F:4+2
病理組織学的検査[b]（続き）											
投与期間終了時	評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	3[c]	4
副腎											
束状帯細胞の脂肪枯渇	±	0	0	0	0	1	0	0	0	2[c]	2
	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心臓											
心室中隔　心筋／心内膜下出血	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓											
白脾髄の萎縮	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
精巣											
精細管びまん性変性	2+	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2[c]	NA
休薬期間終了時	評価動物数	2	2	0	0	0	0	2	2	2	2
顎下リンパ節											
髄洞の褐色色素含有マクロファージ[d, e]	±	0	0					0	0	2	0

-：特記すべき所見なし．　　±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度　　NA：評価対象なし

a：投与 10 日に 1 例を切迫剖検．投与 16 日に 3 例の投与を中止し，16 日に 1 例を剖検，2 例を 13 日間休薬した後剖検（回復群）．2 例は 4 週間投与

b：所見が認められた動物数

c：投与 16 日剖検例を含む．

d：褐色色素はヘモジデリン．

e：血液吸収を伴う例あり．

2.6.7.7E　　サル 13 週間反復投与毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL のカニクイザルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：13 週間　　試験番号：B[redacted]0639

試験開始年齢：3～4 歳　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-8］

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄）　　投与方法：経口　　GLP 適用：適

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌）　　溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載

・血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（初回投与）及び投与 91 日に測定（採血ポイント：投与後 1，2，4，8 及び 24 時間）

・血清中アミラーゼ，リパーゼ及びインスリン測定を，投与前，投与期間中（投与 13 週）及び回復期間中（休薬 4 週）に実施

無毒性量：雌雄ともに 30 mg/kg/day

投与量（mg/kg）	0（対照）		1		3		10		30	
動物数（13 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
トキシコキネティクス										
Cmax（ng/mL）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	61.1	66.5	186	226	505	557	2070	1790
投与 91 日	NC	NC	59.4	64.9	163	227	714	484	1940	2390
Tmax（h）										
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	3.0	2.3	2.7	1.3	1.3	3.3	2.8	2.2
投与 91 日	NC	NC	1.7	1.3	1.7	1.7	2.3	2.7	1.8	2.2
AUC24h（ng·h/mL）										
投与 1 日（初回投与）[a]	NC	NC	371	435	1050	1020	3180	2950	13300	11400
投与 91 日 [b]	NC	NC	286	323	918	827	4530	2540	12400	12100

定量下限：1.00 ng/mL　　定量下限未満は 0.00 ng/mL として算出.

NC：算出せず（対照群の TK 測定試料は，すべて定量下限値未満であった）.

a：投与後 0 時間値を 0.00 ng/mL として算出

b：投与後 24 時間値を投与後 0 時間値として AUC24h を算出

2.6.7.7E　　サル 13 週間反復投与毒性試験　　試験番号 B[redacted]0639（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		1		3		10		30	
動物数（13 週間投与群＋4 週間休薬群）	M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
特記すべき所見										
死亡又は切迫剖検例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体温	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査										
T-Cho（mg/dL）										
投与 85 日	107.6	-	99.3	-	95.3	-	89.0	-	58.0**	-
リン脂質（mg/dL）										
投与 85 日	154.2	-	137.0	-	138.3	-	134.0	-	102.4**	-
アミラーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リパーゼ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし.　　**p<0.01：Bartlett 検定後，対照群に対する Dunnett 検定／Steel 検定

2.6.7.7E　　サル 13 週間反復投与毒性試験　　試験番号 B[redacted]0639（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		10		30	
動物数（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検 [a]											
13 週間投与群	評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
膵臓											
赤色斑		0	1	0	1	0	1	1	0	0	2
顎下リンパ節											
赤色化		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腋窩リンパ節											
赤色化		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
内腸骨リンパ節											
赤色化		0	0	0	0	1	1	0	0	1	2
病理組織学的検査 [a]											
13 週間投与群	評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
膵臓											
膵島の血管拡張	±	0	1	0	2	1	2	0	0	0	1
限局性の間質出血	±	0	1	0	1	0	1	2	1	0	2
褐色色素沈着	±	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2
顎下リンパ節											
洞内の血液吸収 [b]	±	0	0	0	1	1	2	1	0	2	1
	1+	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1
洞内の褐色色素含有	±	0	0	0	0	2	1	2	0	1	0
マクロファージ [b, c]	1+	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2
洞内の髄外造血	±	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1

±：ごく軽度，1+：軽度
a：所見が認められた動物数
b：主に髄洞内
c：褐色色素はヘモジデリン

2.6.7.7E　　サル 13 週間反復投与毒性試験　　試験番号 B[redacted]0639（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		10		30	
動物数（13 週間投与群＋4 週間休薬群）		M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
病理組織学的検査 [a]（続き）											
13 週間投与群	評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
腋窩リンパ節											
洞内の血液吸収 [b]	±	0	0	1	1	1	1	0	2	0	1
	1+	0	0	0	0	2	0	1	0	1	2
洞内の褐色色素含有マクロファージ [b, c]	±	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
洞内の髄外造血	±	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
内腸骨リンパ節											
洞内の血液吸収 [b]	±	0	0	2	2	1	1	2	2	0	0
	1+	0	0	0	0	2	2	1	0	2	3
洞内の褐色色素含有	±	0	0	0	0	1	0	1	1	0	2
マクロファージ [b, c]	1+	0	0	0	1	2	1	1	0	1	1
洞内の髄外造血	±	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0
腸間膜リンパ節											
洞内の血液吸収 [b]	±	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
4 週間休薬群	評価動物数	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
膵臓											
膵島の血管拡張	±	0	1							0	0
顎下リンパ節											
洞内の髄外造血	±	0	0							1	0
内腸骨リンパ節											
洞内の髄外造血	±	0	0							1	2

±：ごく軽度，1+：軽度
a：所見が認められた動物数
b：主に髄洞内
c：褐色色素はヘモジデリン

2.6.7.7F　　サル 39 週間反復投与毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：A 39-Week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of ONO/GS-4059 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase

動物種／系統：カニクイザル　　投与期間：39 週間　　試験番号：TX-401-2002

試験開始月齢：30～38 カ月　　休薬期間：8 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-9］

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.5%MC／懸濁液

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載

・血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（初回投与），投与 4，13 及び 39 週に測定（採血ポイント：投与後 0.25，0.5，1，3，6 及び 24 時間．対照群は投与後 0.25 時間のみ）

・血清中アミラーゼ，リパーゼ及びインスリン測定を，投与前，投与期間中（投与 27，90 及び 274 日），休薬期間中（休薬 57 日）に実施

無毒性量：雌雄とも 30 mg/kg

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30	
動物数（39 週間投与群＋8 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2
トキシコキネティクス								
Cmax（ng/mL）								
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	231	190	628	664	1950	1660
投与 4 週	NC	NC	140	137	379	574	2080	1440
投与 13 週	NC	NC	106	138	371	623	2130	1560
投与 39 週	NC	NC	112	111	603	753	2630	2030
Tmax（h）								
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	1.00	1,50	1.00	1.00	1.33	1.33
投与 4 週	NC	NC	2.00	1.50	2.00	2.00	2.67	3.00
投与 13 週	NC	NC	3.00	1.50	1.67	2.00	2.60	3.17
投与 39 週	NC	NC	2.00	2.50	1.00	2.00	2.60	3.00
AUC24h（ng·h/mL）								
投与 1 日（初回投与）	NC	NC	1090	899	2640	2700	10700	8570
投与 4 週 [a]	NC	NC	1270	998	3030	4290	17600	13800
投与 13 週	NC	NC	1080	1030	3790	3710	14800	13600
投与 39 週 [a]	NC	NC	1060	894	3000	4400	14500	15000

定量下限：1.00 ng/mL　定量下限未満は 0.00 ng/mL として算出　　NC：算出せず（対照群の TK 測定試料は，すべて定量下限値未満であった）．

a：投与後 24 時間値を投与後 0 時間値として AUC24h を算出

2.6.7.7F　　サル 39 週間反復投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2002（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30	
動物数（39 週間投与群＋8 週間休薬群）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2
特記すべき所見								
死亡又は切迫剖検例数	0	0	0	0	1[a]	0	1[b]	1[c]
一般状態[d]								
投与期間								
糞便異常								
液状便	78/6	141/4	24/4	78/4	53/4	27/4	4/2	373/6
無形便	133/6	77/6	56/4	84/4	103/4	58/4	29/6	131/6
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．

a：臨床検査及び TK 採血の翌日（投与 28 日）に死亡．死亡原因は明らかではなかったが，4，13 及び 39 週間反復投与毒性試験において 30 mg/kg/日までチラブルチニブに起因した死亡例が認められないことから，本例の死亡はチラブルチニブの影響ではないと判断した．

b：偶発的事故（上腕骨骨頭骨端軟骨板破損）により投与 39 日に安楽死処置

c：試験 271 日に切迫剖検．瀕死の原因は自然発生性に認められる慢性活動性盲腸結腸炎であり，被験物質投与の影響ではないと判断した．

d：延べ発現日数／発現した動物数

2.6.7.7F　　サル 39 週間反復投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2002（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		3		10		30	
動物数（39 週間投与群＋8 週間）	M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2
血液化学的検査								
ALP（U/L）								
投与 27 日	507	-	559	-	696	-	763*	-
投与 90 日	492	-	633	-	667	-	677*	-
投与 274 日	548	-	657	-	814	-	826	-
T-Cho（mg/dL）								
投与 27 日	150	162	163	146	153	142	97*	102*
投与 90 日	139	144	145	131	135	139	111	100*
投与 274 日	138	154	147	134	126	150	103	110*
カリウム（mmol/L）								
投与 27 日	4.7	-	4.3	-	3.9*	-	4.1*	-
投与 90 日	4.9	-	4.2	-	4.2	-	4.1*	-
投与 274 日	4.7	-	4.4	-	4.3	-	4.2*	-
アミラーゼ濃度	-	-	-	-	-	-	-	-
リパーゼ濃度	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン濃度	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（%[a]）								
投与期間終了時　評価動物数	4	4	4	4	3	4	3	3
脾臓								
実重量	3.771 g	3.864 g	-	-40*	-	-7	-30	-32*
体重に対する相対重量	0.1136%	0.1290%	-	-41	-	-15	-20	-33
脳重量に対する相対重量	5.0374%	5.8647%	-	-46	-	-13	-34	-33
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．　　*p≤0.05：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定　　±：ごく軽度，1+：軽度

a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値又は相対重量に基づく（%ではない）．

b：所見の認められた動物数

2.6.7.7F　　サル 39 週間反復投与毒性試験　　試験番号 TX-401-2002（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		3		10		30	
動物数（39 週間投与群＋8 週間）		M:4+2	F:4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4+2	F:4+2
病理組織学的検査[a]（続き）									
投与期間終了時	評価動物数	4	4	4	4	3	4	3	3
脾臓									
濾胞胚中心のリンパ球減少	±	0	1	3	2	2	3	3	2
好酸性物質（濾胞の硝子化）	±	0	0	0	0	1	1	1	0
顎下リンパ節									
洞内赤血球	±	0	0	0	1	0	1	3	2
	1+	0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節									
胚中心のリンパ球減少	±	0	0	0	0	2	0	2	1

±：ごく軽度，1+：軽度
a：所見の認められた動物数

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A 復帰突然変異試験

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL の細菌を用いる復帰突然変異試験
試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験
菌株：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA*
独立した試験数：2　　プレート数：3
代謝活性化系：ラット肝 S9mix　　分析細胞数／培養：該当せず.
被験物質：チラブルチニブ塩酸塩　　溶媒：DMSO

試験番号：[redacted]015-224
CTD における記載箇所：［4.2.3.3.1-1］
GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年 [redacted] 月

陽性対照：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド（AF-2），アジ化ナトリウム，9-アミノアクリジン，2-アミノアントラセン
処理：1 回目及び 2 回目の試験：プレインキュベーション法，S9mix 非存在下又は S9mix 存在下，37℃で 48 時間のインキュベーション
細胞毒性：なし.　　遺伝毒性：突然変異誘発性なし.

1 回目の試験							
代謝活性化	**被験物質**	**用量レベル（μg/プレート）**	**平均コロニー数／プレート（平均±SD）**				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvrA***
代謝活性化なし	DMSO	-	20.0 ± 2.0	105.3 ± 4.0	10.0 ± 1.0	5.0 ± 0.0	18.0 ± 1.0
	チラブルチニブ塩酸塩	20.5	14.3 ± 1.5	101.3 ± 1.2	8.3 ± 1.5	4.3 ± 0.6	16.0 ± 1.0
		51.2	20.0 ± 1.0	106.0 ± 3.0	7.7 ± 1.5	4.3 ± 1.2	17.3 ± 1.5
		128	15.3 ± 1.5	107.3 ± 3.1	9.3 ± 1.2	6.0 ± 1.0	16.7 ± 1.5
		320	12.0 ± 2.0	95.3 ± 4.0	6.3 ± 1.5	4.7 ± 1.2	14.3 ± 1.5
		800[a]	15.3 ± 1.5	95.7 ± 4.0	7.0 ± 1.0	4.0 ± 1.0	14.7 ± 0.6
		2000[a]	9.0 ± 1.7	97.0 ± 3.0	7.3 ± 1.2	3.7 ± 0.6	15.0 ± 1.0
		5000[a]	7.0 ± 1.7	92.0 ± 1.7	7.3 ± 1.5	3.3 ± 0.6	12.7 ± 1.2
	AF-2	0.01	-	411.7 ± 5.5	-	-	-
		0.02	-	-	-	-	430.0 ± 33.6
		0.1	579.0 ± 7.2	-	-	-	-
	アジ化ナトリウム	0.5	-	-	405.7 ± 4.5	-	-
	9-アミノアクリジン	80	-	-	-	277.7 ± 37.9	-

用量レベル：チラブルチニブ量として記載
a：沈殿あり.

2.6.7.8A　　復帰突然変異試験　　試験番号：[redacted]015-224（続き）

1 回目の試験							
代謝活性化	被験物質	用量レベル（μg/プレート）	平均コロニー数／プレート（平均±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化あり	DMSO	-	20.7 ± 2.5	103.7 ± 1.5	9.7 ± 2.1	9.0 ± 1.0	20.0 ± 1.0
	チラブルチニブ塩酸塩	51.2	18.7 ± 1.2	97.0 ± 4.6	7.7 ± 1.5	9.7 ± 0.6	17.0 ± 1.0
		128	20.0 ± 2.0	105.3 ± 5.5	9.3 ± 1.5	8.3 ± 1.5	19.0 ± 2.0
		320	21.7 ± 1.5	105.0 ± 4.4	8.0 ± 1.0	6.7 ± 1.2	21.7 ± 1.5
		800	20.0 ± 1.0	99.0 ± 7.0	7.7 ± 1.5	8.0 ± 2.0	21.0 ± 1.0
		2000	22.3 ± 2.3	99.0 ± 4.4	9.0 ± 1.0	6.0 ± 1.7	18.7 ± 1.5
		5000[a]	20.7 ± 2.1	103.7 ± 3.5	7.7 ± 1.5	3.3 ± 0.6	18.0 ± 1.0
	2-アミノアントラセン	0.5	436.7 ± 16.7	-	-	-	-
		1	-	553.7 ± 27.2	-	-	-
		2	-	-	182.3 ± 10.1	186.7 ± 9.5	-
		10	-	-	-	-	158.3 ± 8.1

用量レベル：チラブルチニブ量として記載
a：沈殿あり.

2.6.7.8A　　復帰突然変異試験　　試験番号：[redacted]015-224（続き）

2 回目の試験							
代謝活性化	被験物質	用量レベル（μg/プレート）	平均コロニー数／プレート（平均±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	DMSO	-	19.0 ± 1.0	107.3 ± 2.5	11.0 ± 1.0	4.3 ± 1.5	20.3 ± 1.5
	チラブルチニブ塩酸塩	20.5	15.0 ± 1.0	101.0 ± 2.6	11.7 ± 1.2	4.7 ± 1.5	19.7 ± 0.6
		51.2	14.0 ± 1.0	105.3 ± 4.0	9.0 ± 1.0	4.3 ± 1.5	17.0 ± 1.0
		128	16.0 ± 1.7	97.0 ± 4.6	10.0 ± 1.0	4.7 ± 1.2	12.7 ± 1.5
		320	16.3 ± 0.6	102.3 ± 2.1	8.7 ± 1.5	3.0 ± 1.0	15.7 ± 1.2
		800[a]	12.3 ± 2.1	100.7 ± 1.5	10.3 ± 1.2	3.0 ± 1.0	19.7 ± 0.6
		2000[a]	10.0 ± 1.0	101.3 ± 3.2	9.7 ± 1.5	3.3 ± 0.6	16.7 ± 1.5
		5000[a]	5.3 ± 0.6	98.7 ± 1.2	7.0 ± 0.0	2.3 ± 0.6	17.0 ± 2.0
	AF-2	0.01	-	423.7 ± 8.4	-	-	-
		0.02	-	-	-	-	430.0 ± 12.2
		0.1	500.3 ± 5.5	-	-	-	-
	アジ化ナトリウム	0.5	-	-	278.7 ± 10.3	-	-
	9-アミノアクリジン	80	-	-	-	317.3 ± 11.0	-
代謝活性化あり	DMSO	-	20.3 ± 1.2	114.7 ± 5.7	10.3 ± 0.6	10.0 ± 1.0	22.3 ± 2.1
	チラブルチニブ塩酸塩	51.2	20.0 ± 1.0	108.7 ± 4.5	10.7 ± 0.6	7.3 ± 1.5	19.3 ± 1.2
		128	20.7 ± 0.6	107.3 ± 2.5	9.0 ± 2.6	10.0 ± 1.0	20.0 ± 1.0
		320	18.7 ± 1.2	108.3 ± 1.5	10.3 ± 1.2	9.7 ± 0.6	17.0 ± 2.0
		800	21.7 ± 2.1	108.3 ± 2.1	8.3 ± 2.5	6.0 ± 1.0	17.0 ± 1.0
		2000	20.0 ± 1.0	110.7 ± 1.5	11.3 ± 1.5	6.7 ± 1.5	18.0 ± 2.0
		5000[a]	15.0 ± 2.0	100.0 ± 1.0	9.3 ± 1.5	4.0 ± 1.0	17.3 ± 2.1
	2-アミノアントラセン	0.5	417.7 ± 10.4	-	-	-	-
		1	-	590.7 ± 8.6	-	-	-
		2	-	-	164.0 ± 11.5	170.3 ± 6.0	-
		10	-	-	-	-	206.3 ± 4.2

用量レベル：チラブルチニブ量として記載
a：沈殿あり.

2.6.7.8B　　染色体異常試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験　　試験番号：[redacted]015-222

試験の種類：染色体異常試験　　CTD における記載箇所：［4.2.3.3.1-2］

細胞：非喫煙健康成人のヒト末梢血リンパ球（ボランティア A 及び B の 2 名より採取）　　GLP 適用：適

独立した試験数：2　　プレート数：2　　処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月

代謝活性化系：ラット肝 S9mix　　分析細胞数／培養：分裂指数については 500 個，染色体異常については 100 個.

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩　　溶媒：DMSO

陽性対照：マイトマイシン C，シクロホスファミド

処理：短時間処理（S9mix 非存在下又は S9mix 存在下，被験物質で 3 時間処理後，新鮮培養液で約 21 時間培養）及び連続処理（S9mix 非存在下，被験物質で 24 時間連続処理）

細胞毒性：短時間処理及び連続処理ともに細胞毒性あり.

遺伝毒性：染色体異常誘発性なし.

ボランティア A の末梢血サンプルでの結果						
代謝活性化	処理方法	被験物質	処理濃度（μg/mL）	相対分裂指数（%）	染色体の構造異常発現頻度（%）	染色体の数的異常発現頻度（%）
代謝活性化なし	短時間処理	DMSO	-	100	0.5	0.0
		チラブルチニブ塩酸塩	40	82.4	0.0	0.5
			80	68.6	0.0	0.0
			120	64.7	0.0	0.5
			160	56.9	3.0	0.5
			200	45.1	3.0	1.0
		マイトマイシン C	0.4	78.4	12.0	0.5
代謝活性化あり	短時間処理	DMSO	-	100	0.5	0.0
		チラブルチニブ塩酸塩	80	85.2	0.0	0.0
			120	63.0	0.0	0.5
			160	63.0	0.5	0.5
			200	38.9	1.0	1.5
		シクロホスファミド	15	35.2	15.5	0.0

処理濃度：チラブルチニブ量として記載

いずれの染色体異常パラメータについても対照群に対する Fisher の直接確率検定（*p<0.05，Bonferroni 型の補正）で有意差なし.

2.6.7.8B　　染色体異常試験　　試験番号：[redacted]015-222（続き）

ボランティア A の末梢血サンプルでの結果（続き）						
代謝活性化	処理方法	被験物質	処理濃度（μg/mL）	相対分裂指数（%）	染色体の構造異常発現頻度（%）	染色体の数的異常発現頻度（%）
代謝活性化なし	連続処理	DMSO	-	100	0.0	0.0
		チラブルチニブ塩酸塩	5	86.8	0.0	0.0
			10	69.8	1.0	0.0
			20	47.2	0.0	1.0
		マイトマイシン C	0.15	79.2	16.5	0.0

処理濃度：チラブルチニブ量として記載
いずれの染色体異常パラメータについても対照群に対する Fisher の直接確率検定（*p<0.05，Bonferroni 型の補正）で有意差なし．

2.6.7.8B　　染色体異常試験　　試験番号：[redacted]015-222（続き）

ボランティア B の末梢血サンプルでの結果						
代謝活性化	処理方法	被験物質	処理濃度（μg/mL）	相対分裂指数（%）	染色体の構造異常発現頻度（%）	染色体の数的異常発現頻度（%）
代謝活性化なし	短時間処理	DMSO	-	100	0.5	0.5
		チラブルチニブ塩酸塩	40	80.0	0.0	1.0
			80	82.2	0.0	0.5
			120	73.3	0.5	2.0
			160	53.3	2.5	1.5
			200	48.9	2.5	1.0
		マイトマイシン C	0.4	86.7	12.5	0.0
代謝活性化あり	短時間処理	DMSO	-	100	0.0	0.5
		チラブルチニブ塩酸塩	80	82.9	0.5	0.0
			120	68.3	0.0	0.5
			160	46.3	0.5	1.0
		シクロホスファミド	15	34.1	13.5	0.0
代謝活性化なし	連続処理	DMSO	-	100	0.0	0.0
		チラブルチニブ塩酸塩	5	82.8	0.0	1.0
			10	65.5	0.0	0.0
			20	34.5	0.0	0.5
		マイトマイシン C	0.15	58.6	16.5	0.0

処理濃度：チラブルチニブ量として記載
いずれの染色体異常パラメータについても対照群に対する Fisher の直接確率検定（*p<0.05，Bonferroni 型の補正）で有意差なし.

2.6.7.9　　In vivo 遺伝毒性試験：ラット小核試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL のラットを用いる小核試験　　試験番号：[redacted]015-229
試験方法：被験物質をラットに投与し，骨髄中の幼若赤血球における小核誘発能を調べる．　　CTD における記載箇所：［4.2.3.3.2-1］
動物種／系統：ラット／SD　　投与開始週齢：8 週齢　　GLP 適用：適
投与方法：経口　　投与年月：20[redacted] 年[redacted] 月，[redacted] 月（追加試験）
被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
媒体／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液
処理計画：24 時間間隔で 3 回の投与．陽性対照は 1 回のみ投与
計測時間：最終投与の 24 時間後に骨髄塗抹標本を作製
評価した細胞：小核を有する幼若赤血球（micronucleated immature erythrocyte：MNIE）
分析細胞数／動物：MNIE については 2000 個の幼若赤血球（immature erythrocyte：IE）．骨髄細胞増殖抑制の指標〔全赤血球における幼若赤血球の割合（IE%）〕については 500 個の全赤血球〔IE＋成熟赤血球（mature erythrocyte：ME）〕
特記事項：雄ラット（6 例／群）を用いて実施し，生存例のうち 5 例の骨髄塗抹標本について観察を実施した．1000 mg/kg 群において 6 例中 2 例で死亡が認められ，試験成立条件である各群の生存例 5 例以上を満たさなかったが，生存した 4 例の骨髄塗沫標本について観察を実施した．また，陰性（媒体）対照群（6 例）と 1000 mg/kg 群（8 例）を用いて追加試験を実施し，生存例のうち 5 例の骨髄塗抹標本について観察を実施した．
毒性／細胞毒性：1000 mg/kg 群では，6 例中 2 例が投与 2 及び 3 日の投与前に死亡発見され，生存例で軽度の自発運動減少及び疎毛が各 1 例にみられた．生存した 4 例中 3 例で体重減少もみられた．また追加試験において，1000 mg/kg 群では，8 例中 1 例で投与 2 日の投与後 2 時間より自発運動減少，流涙，腹臥位，呼吸緩徐，散瞳及び低体温（皮温感）がみられ，投与後 8 時間に瀕死状態となったため，安楽死処置した．それ以外の動物では，投与 2 日の投与後 2 時間より自発運動減少，疎毛，糞量減少，下腹部の尿による汚れ，赤色鼻汁痕がみられた．生存した 7 例中 6 例で体重減少もみられた．100 及び 300 mg/kg 投与群では，一般状態の異常はみられず，体重の変化もみられなかった．
遺伝毒性：小核誘発能なし．
曝露証明：IE%が 1000 mg/kg 群で陰性対照群と比較して有意な減少がみられたこと，「ONO-4059HCL のラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号 [redacted]015-221；2.6.7.7A）」で測定された投与 1 日のトキシコキネティクスの結果より，AUC24h は 100 及び 1000 mg/kg 群でそれぞれ 10300 及び 275000 ng·h/mL であったことから全身曝露を確認

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験：ラット小核試験 試験番号：[redacted]015-229（続き）

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数（評価例数）	IE%		MNIE		
			平均値±SD	（最小値，最大値）	各群の総 MNIE 数／総 IE 数	MNIE%	
						平均値±SD	（最小値，最大値）
媒体（0.5 w/v%MC）	0	5	45.76 ± 2.34	（43.8，49.8）	13/10000	0.13 ± 0.03	（0.10，0.15）
チラブルチニブ塩酸塩	100	5	37.80 ± 5.18	（32.2，44.6）	7/10000	0.07 ± 0.03	（0.05，0.10）
	300	5	34.60 ± 3.51	（29.6，39.4）	12/10000	0.12 ± 0.04	（0.05，0.15）
	1000	4	26.60 ± 10.80**	（13.2，38.8）	4/8000	0.05 ± 0.06	（0.00，0.10）
シクロホスファミド	20	5	32.24 ± 2.36††	（30.4，36.2）	201‡/10000	2.01 ± 0.07	（1.90，2.10）

投与量：チラブルチニブ量として記載
**p<0.01：対照群に対する Dunnett 検定（両側）
††p<0.01：対照群に対する t 検定（両側）
‡p<0.05：対照群に対する Kastenbaum-Bowman 検定（片側）

追加試験の結果

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数（評価例数）	IE%		MNIE		
			平均値±SD	（最小値，最大値）	各群の総 MNIE 数／総 IE 数	MNIE%	
						平均値±SD	（最小値，最大値）
媒体（0.5 w/v%MC）	0	5	50.80 ± 1.50	（49.2，52.4）	9/10000	0.09 ± 0.07	（0.00，0.15）
チラブルチニブ塩酸塩	1000	5	31.12 ± 8.72**	（17.2，40.2）	8/10000	0.08 ± 0.06	（0.00，0.15）

投与量：チラブルチニブ量として記載
**p<0.01：対照群に対する t 検定（両側）

2.6.7.10　がん原性試験

試験は実施しなかった.

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.11A　ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>性別及び動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>ラット／SD</td><td>経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）</td><td>GD 6～GD 17</td><td>0，30，100，300，600</td><td>妊娠雌
8

サテライト動物：
妊娠雌
3 又は 9</td><td>毒性試験群：
母動物：
死亡例なし.
一般状態；
600 mg/kg：淡色便
体重及び摂餌量；
100 mg/kg 以上：投与初期に一過性の体重増加抑制
300 mg/kg 以上：投与初期に一過性の摂餌量の低値
600 mg/kg：投与初期に一過性の体重減少
剖検；
600 mg/kg：暗赤色の子宮内容物（2 例）
胎児：
黄体数，着床数，着床前胚損失率（%／腹），着床後胚損失率，生存同腹児数，性比，胎児体重，胎盤重量，胎児外表及び内臓検査に影響なし
トキシコキネティクス（サテライト動物，3 例／時点／群の平均値）：
<table>
<tr><th>投与量（mg/kg）</th><th>30</th><th>100</th><th>300</th><th>600</th></tr>
<tr><td>GD 6</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cmax（ng/mL）</td><td>5320</td><td>13800</td><td>14800</td><td>20100</td></tr>
<tr><td>Tmax（h）</td><td>0.500</td><td>0.500</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>AUC24h（ng·h/mL）</td><td>14400</td><td>58900</td><td>192000</td><td>248000</td></tr>
<tr><td>GD 17</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cmax（ng/mL）</td><td>3790</td><td>8320</td><td>9540</td><td>16000</td></tr>
<tr><td>Tmax（h）</td><td>1.00</td><td>0.500</td><td>0.500</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>AUC24h（ng·h/mL）</td><td>15800</td><td>62100</td><td>119000</td><td>174000</td></tr>
</table>
</td><td>TX-401-2005</td></tr>
</table>

投与量：チラブルチニブ量として記載　　GD：妊娠日齢

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

2.6.7.11B　ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号
ウサギ／NZW	経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）	1 週間	0，30，100，300	雌 2	毒性試験群： 死亡例なし． 一般状態； 100 mg/kg：自発運動減少 300 mg/kg：自発運動減少，呼吸緩徐 体重及び摂餌量； 100 mg/kg：摂餌量の低値を伴う継続的な体重減少 300 mg/kg：摂餌量の廃絶を伴う継続的な体重減少 剖検； 300 mg/kg：胸腺の小型，心臓の心嚢水腫，肺の暗赤色化 最大耐量：100 mg/kg トキシコキネティクス（2 例／群の平均値）：	P[redacted]XT001

投与量（mg/kg）	30	100	300
Cmax（ng/mL）	2880	13100	11800
Tmax（h）	1.5	0.5	4.5
AUC24h（ng· h/mL）	18900	61900	181000

投与量：チラブルチニブ量として記載

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

2.6.7.11C　　ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号
ウサギ／NZW	経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）	GD 7～GD 20	0，10，30，100	妊娠雌 8	毒性試験群： 母動物： 死亡例；100 mg/kg：1 例 （GD 29 に発見．投与期間の後半に体重減少，摂餌量低値，糞量減少，糞の小型化．投与期間終了後から死亡発見まで特記すべき所見なし） 一般状態；100 mg/kg：投与期間中の糞量減少 体重及び摂餌量； 100 mg/kg：投与期間中（散発的）に摂餌量の低値を伴う体重減少及び体重増加抑制．投与後（GD 21～29）に体重増加量及び摂餌量の増加 剖検；影響なし 胎児： 100 mg/kg：胚・胎児死亡率の高値，生存胎児率の低値 胎児体重及び胎盤重量に影響なし 胎児外表及び内臓検査に影響なし トキシコキネティクス（4 例／群の平均値）：	TX-401-2003

投与量（mg/kg）	10	30	100
GD 7			
Cmax（ng/mL）	796	2340	7840
Tmax（h）	1.00	1.00	2.00
AUC24h（ng·h/mL）	4230	14700	63100
GD 20			
Cmax（ng/mL）	1010	3040	8040
Tmax（h）	0.500	1.00	2.00
AUC24h（ng·h/mL）	4670	15700	55400

投与量：チラブルチニブ量として記載　　GD：妊娠日齢

2.6.7.12　　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

試験は実施しなかった.

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

2.6.7.13A　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Study of ONO/GS-4059 with a Toxicokinetic Phase in Sprague Dawley Rats

試験計画：ICH 4.1.3 準拠　投与期間：GD 6 - GD 17　試験番号：TX-401-2006
動物種／系統：ラット／SD　交尾成立日：GD 0　CTD における記載箇所：［4.2.3.5.2-2］
試験開始週齢：約 12 週齢　帝王切開日：GD 20　GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：経口
溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載
・サテライト動物を用いて血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（GD 6）及び投与 12 日（GD 17）に測定
採血ポイント：投与前（GD 17 のみ），投与後 0.25，0.5，1，3，6 及び 24 時間．対照群は投与前（GD 17 のみ）及び投与後 1 時間のみ

無毒性量：F_0 雌：300 mg/kg，F_1 胎児：300 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	30	100	300	600
動物数　毒性群／サテライト動物		25/3 [a]	25/9[a]	25/9[a]	25/9[a]	25/9[a]
母動物：						
トキシコキネティクス						
Cmax（ng/mL）	GD 6	NC	3660	11300	15100	16900
	GD 17	NC	3420	7480	12800	18400
Tmax（h）	GD 6	NC	1.00	1.00	1.00	1.00
	GD 17	NC	0.500	1.00	1.00	1.00
AUC24h（ng·h/mL）	GD 6	NC	14100	66700	172000	232000
	GD 17	NC	14800	61800	123000	172000
妊娠動物数		25	25	24	25	22
死亡例又は切迫剖検例		0	0	0	0	0
非妊娠動物数		0	0	1	0	3
全胚吸収母体例		0	0	0	0	2

GD：妊娠日齢　NC：算出せず（対照群の濃度測定値はすべて定量下限値未満であった．定量下限値：1.00 ng/mL）．
a：3 例から投与後 15 分及び 3 時間の採血を，他の 3 例から投与後 30 分及び 6 時間の採血を，残りの 3 例から投与前（GD 17 のみ），投与後 1 及び 24 時間の採血を行った．対照群は投与後 1 時間のみ．30 mg/kg 群は非妊娠 1 例のデータを除外し，妊娠動物 2 例のデータを使用

2.6.7.13A　　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験　　試験番号 TX-401-2006（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）	30	100	300	600
母動物（続き）：動物数	25	25	25	25	25
一般状態 [a]					
淡色糞	0/0	0/0	0/0	69/15	176/25
糞量減少	0/0	0/0	0/0	0/0	51/15
赤色膣分泌物	1/1	5/3	0/0	17/13	53/22
鼻周囲赤色物質	4/3	9/5	23/10	18/10	87/20
口周囲赤色物質 [b]	0/0	0/0	0/0	3/2	3/3
口周囲透明物質 [b]	0/0	0/0	0/0	6/5	11/8
剖検 [c, d]					
子宮内の暗赤色物	1	1	1	4[f]	4[f]
妊娠子宮重量：評価例数 [d]	25	25	23	25	22
	-	-	-	-	-
体重（%[e]）：評価例数 [d]	25	25	24	25	22
GD 8	287 g	-0.3	+0.3	-3	-5*
GD 13	313 g	+0.3	+0.6	-3	-7**
GD 18	371 g	+0.5	+2	-1	-5*
体重増加量（%[e]）：評価例数 [d]	25	25	24	25	22
GD 6～7	4 g	±0	±0	-100	-150**
GD 6～9	11 g	+18	+27	-27	-136**
GD 12～18	63 g	+3	+8	+8	+2
GD 6～18	91 g	+4	+8	+2	-20**
GD 18～20	36 g	-6	+6	-3	-3
摂餌量（%[e]）：評価例数 [d]	25	25	24	25	22
GD 6～9	74 g/kg/day	±0	-4	-18**	-42**
GD 9～12	75 g/kg/day	+3	+1	-9**	-23**
GD 6～18	75 g/kg/day	+1	±0	-8**	-16**
GD 18～20	67 g/kg/day	+1	+6	+9*	+15**

GD：妊娠日齢　　*p<0.05，**p<0.01：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定　　-：特記すべき所見なし／被験物質と関連した所見なし．

a：延べ発現数／発現した動物数　　b：GD 10～17 の投与後約 1 時間の観察時のみで認められた．

c：所見の認められた動物数　　d：妊娠動物のみを評価対象とした．

e：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

f：胚・胎児死亡率との相関なし．

2.6.7.13A　　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験　　試験番号 TX-401-2006（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	30	100	300	600
母動物（続き）：評価例数		25	25	24	25	22
平均黄体数		16.0	17.0	17.2	15.7	16.5
平均着床数		15.0	14.8	15.3	14.6	15.5
平均着床前胚損失率（%／腹）		5.7	12.6	9.9	6.8	5.6
胎児：						
評価母体数		25	25	24	25	20
生存胎児数		357	350	347	345	294 [a]
生存胎児率（%／腹）		95.1	94.7	94.7	94.7	86.6 [a]
平均吸収胚数：早期		0.7	0.8	0.8	0.8	2.1[a]
：後期		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 [a]
死亡胎児数		0	0	0	0	0 [a]
平均着床後胚損失率（%／腹）		4.9	5.3	5.3	5.4	13.5[a]
平均胎児体重（g）		3.8	3.9	3.9	3.9	3.7
平均胎盤重量（g）		0.53	0.54	0.53	0.60**	0.56
胎児の性比（% 雄）		47.6	49.4	52.8	46.4	52.6
胎児の異常						
外表異常（%／腹）		-	-	-	-	-
内臓異常（%／腹）	【実施施設における背景データ（平均値）（範囲）】					
肝副小葉	【0.0（0.0-1.6）】	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1
骨格異常（%／腹）	【実施施設における背景データ（平均値）（範囲）】					
肋軟骨の異常（癒合，分岐，欠損，位置異常）	【0.0（0.0-0.6）】	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
胸骨分節癒合	【0.0（0.0-1.0）】	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3

GD：妊娠日齢
**p<0.01：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
-：特記すべき所見なし／被験物質と関連した所見なし.
a：全胚吸収母体を含めた 22 例での評価

2.6.7.13A　　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験　　試験番号 TX-401-2006（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	30	100	300	600
胎児：（続き）						
評価母体数		25	25	24	25	20
評価胎児数		357	350	347	345	294
骨格変異 [a]	【実施施設における背景データ（平均値；%／腹）（範囲）】					
頸椎体 [b] 骨化	【20.2（1.4-35.8）】	79（22.8）	94（27.8）	100（28.2）	25（7.6）	10（3.5）**
短小過剰肋骨 [c]	【7.3（0.0-18.9）】	16（4.6）	58（16.9）	67（18.9）	173（50.2）**	192（65.0）**
胸骨分節 [d] 未骨化	【6.3（0.0-26.1）】	17（4.9）	16（4.3）	6（1.6）	23（6.9）	68（23.1）**
胸骨分節 [e] 未骨化	【0.2（0.0-1.5）】	3（0.8）	0（0.0）	3（0.7）	2（0.5）	30（10.5）*
胸骨分節配列異常 [f]	【0.5（0.0-3.0）】	7（2.0）	4（1.2）	2（0.6）	5（1.3）	16（5.7）
椎弓不完全骨化	【0.2（0.0-2.0）】	3（0.9）	1（0.3）	2（0.6）	7（2.4）	63（21.9）**
完全過剰肋骨 [c]	【0.1（0.0-1.1）】	0（0.0）	1（0.3）	1（0.3）	8（2.4）	23（7.6）

GD：妊娠日齢

**p<0.01：Kruskal-Wallis 検定後，対照群に対する Dunn 検定

－：特記すべき所見なし／被験物質と関連した所見なし.

a：発現例数（%／腹）

b：No. 1

c：第 14 肋骨

d：No. 5 及び／又は 6

e：No. 1，2，3，及び／又は 4

f：軽度又は中等度

2.6.7.13B　　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Study of ONO/GS-4059 with a Toxicokinetic Phase in New Zealand White Rabbits

試験計画：ICH 4.1.3 準拠　　投与期間：GD 7 - GD 20　　試験番号：TX-401-2004
動物種／系統：ウサギ／NZW　　交尾成立日：GD 0　　CTD における記載箇所：［4.2.3.5.2-5］
試験開始月齢：約 5.5～6.5 カ月齢　　帝王切開日：GD 29　　GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口
溶媒／投与形態：0.5 w/v%MC／懸濁液

特記事項：・投与量はすべてチラブルチニブ量として記載
・サテライト動物を用いて血漿中チラブルチニブ濃度を投与 1 日（GD 7）及び投与 14 日（GD 20）に測定（採血ポイント：投与後 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間．GD 20 のみ投与前にも採血）

無毒性量：F_0 雌：10 mg/kg，F_1 胎児：30 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	10	30	100
動物数　毒性群／サテライト動物		22/4	22/4	22/4	22/4
母動物：					
トキシコキネティクス					
Cmax（ng/mL）	GD 7	NC	882	2630	9030
	GD 20	NC	1230	3080	10200
Tmax（h）	GD 7	NC	2.25	2.75	1.88
	GD 20	NC	1.00	2.75	1.38
AUC24h（ng·h/mL）	GD 7	NC	4570	15900	55000
	GD 20	NC	6180	18400	104000
妊娠動物数		20	21	21	22
死亡例又は切迫剖検例		0	0	1[a]	2[b]
非妊娠動物数		2	1	1	0
流産／早産		0	0	0	6[c]/1[d]
全胚吸収母体例		0	0	1	2
計画剖検例		22	22	21	13

GD：妊娠日齢　　NC：算出せず（対照群の濃度測定値はすべて定量下限値未満であった．定量下限値：1.00 ng/mL）．

a：GD 18 より摂餌量及び体重の低値が継続してみられ，GD 25 に死亡発見

b：GD 18 又は 22 に各 1 例を切迫剖検．体重減少（GD 7 から），摂餌量の低値（GD 7 又は 8 から）糞量減少（剖検前 7～9 日から）が両動物で認められ，剖検日に 1 例で自発運動減少がみられた．　　c：GD 21～24 に流産し，当日に途中剖検　　d：GD 29（計画剖検日）の剖検前に出産（生存胎児 1 例，死亡胎児 5 例）

2.6.7.13B　　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験　　試験番号 TX-401-2004（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）	10	30	100
母動物（続き）：動物数	22	22	22	22
一般状態 [a]				
自発運動減少	0/0	0/0	0/0	1/1
糞量減少	0/0	6/3	8/5	137/18
剖検 [b, c]：評価例数（計画剖検例）	22	22	21	13
	-	-	-	-
妊娠子宮重量：評価例数 [c]	20	21	20	13
	-	-	-	-
体重（%[d]）				
GD 7（評価例数 [c]）	3336g（20）	-0.9（21）	-1.2（21）	-2.0（22）
GD 13（評価例数 [c]）	3511 g（20）	-1.6（21）	-2.0（21）	-7.5**（22）
GD 21（評価例数 [c]）	3700 g（20）	-2.0（21）	-3.0（21）	-14.6**（20）
GD 29（評価例数 [c]）	3852 g（20）	-1.8（21）	-2.2（20）	-5.7（13）
体重増加量（%[d]）				
GD 7～10（評価例数 [c]）	100 g（20）	-9（21）	-12（21）	-96**（22）
GD 10～13（評価例数 [c]）	76 g（20）	-26（21）	-24（21）	-133**（22）
GD 13～21（評価例数 [c]）	189 g（20）	-8（21）	-23（21）	-156**（20）
GD 7～21（評価例数 [c]）	364 g（20）	-12（21）	-20（21）	-127**（20）
摂餌量（%[d]）				
GD 7～10（評価例数 [c]）	61 g/kg/day（20）	-8（21）	-3（21）	-31**（22）
GD 10～13（評価例数 [c]）	54 g/kg/day（20）	-9（21）	-9（21）	-52**（22）
GD 13～21（評価例数 [c]）	51 g/kg/day（20）	-12（21）	-10（21）	-63**（20）
GD 7～21（評価例数 [c]）	54 g/kg/day（20）	-11（21）	-9（21）	-50**（20）
GD 21～29（評価例数 [c]）	39 g/kg/day（20）	-10（21）	-5（20）	+26**（13）

GD：妊娠日齢
**p<0.01：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
-：特記すべき所見なし／被験物質と関連した所見なし．
a：延べ発現数／発現した動物数
b：所見の認められた動物数
c：妊娠動物のみを評価対象とした．
d：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

2.6.7.13B　　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験　　試験番号 TX-401-2004（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）	10	30	100
母動物（続き）：評価例数	20	21	20	14
平均黄体数（%／腹）	9.9	10.6	10.5	9.3
平均着床数（%／腹）	9.1	10.0	9.8	8.9
平均着床前胚損失率（%／腹）	8.6	5.9	8.0	4.4
胎児：				
評価母体数	20	21	20	14
生存胎児数／腹	8.7	9.7	9.5	6.4*
生存胎児率（%／腹）	96.2	97.3	93.7	72.9
平均吸収胚数：早期	0.4	0.2	0.2	1.1
：後期	0.1	0.1	0.1	1.0
死亡胎児数	0	0	0	5
平均着床後胚損失率（%／腹）	3.8	2.7	6.3	27.1
平均胎児体重（g）	41.9	40.0	38.7	40.4
平均胎盤重量（g）	4.72	4.23**	4.26*	5.07
胎児の性比（% 雄）	51.1	46.2	51.1	65.4
胎児の異常				
外表異常（%／腹）	-	-	-	-
内臓異常（%／腹）	-	-	-	-
骨格異常（%／腹）	-	-	-	-

*p<005，**p<0.01：一元配置分散分析後，対照群に対する Dunnett 検定
-：特記すべき所見なし／被験物質と関連した所見なし.

2.6.7.14　　生殖発生毒性試験：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

試験は実施しなかった.

2.6.7.15　　新生児を用いた試験

試験は実施しなかった.

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16A 皮膚刺激性試験

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

細胞	処置量	処置時間	培養カップ数	特記すべき所見	試験番号
EpiDerm™ SIT[a] （多層培養ヒト表皮)	25 mg [b]	60 分間	3	細胞生存率：108.3% 判定：非刺激性	K10-0428

試験法："OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, No. 439, In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method"（Adopted: July 28, 2015）
a：MatTek Corporation 製の EPI-200 SIT キットを用いた.
b：チラブルチニブ塩酸塩量として記載
陰性対照群にはリン酸緩衝塩類溶液，陽性対照群には 5%Sodium lauryl sulfate を処置した.

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17A 皮膚感作性試験

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>濃度
（w/v%）</th><th>性別及び
動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>マウス／
CBA/J</td><td>耳介皮膚への塗布
（DMSO/溶液）</td><td>3 日間</td><td>2.5，5，10

α-ヘキシルシンナムアルデヒド（HCA）：25</td><td>雌 4</td><td>一般状態及び体重：影響なし.
判定：皮膚感作性あり
<table>
<tr><td>濃度（w/v%）</td><td>DMSO</td><td>2.50</td><td>5.00</td><td>10.0</td><td>HCA</td></tr>
<tr><td>耳介リンパ節
重量（mg）</td><td>5.4</td><td>6.3</td><td>6.7</td><td>6.5</td><td>11.9</td></tr>
<tr><td>Stimulation Index</td><td>0.98</td><td>1.28**</td><td>1.45**</td><td>1.83**</td><td>3.23</td></tr>
</table></td><td>G16-0176</td></tr>
</table>

試験法：OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, No. 442B, “Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA”（Adopted: July 22, 2010）
投与量及び濃度：チラブルチニブ量として記載
**p<0.01：対照群に対する Dunnett 検定

2.6.7.17B　　免疫毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>ラット／
SD</td><td>経口
（0.5 w/v%MC
／懸濁液）</td><td>4 週間</td><td>0，10，30，
100

シクロホス
ファミド
（CP）：6</td><td>雄 20 [a]
雌 20 [a]

CP：雄 10
雌 10</td><td>一般状態，体重，器官重量及び剖検：影響なし．
抗 KLH 抗体価
投与 20 日及び投与期間終了翌日：
10 mg/kg 以上の雌雄；抗 KLH IgM 抗体価及び抗 KLH IgG 抗体価の低値
休薬 20 日及び休薬 29 日：影響なし</td><td>[redacted]015-
227</td></tr>
</table>

投与量（mg/kg）	0		10		30		100		CP	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抗 KLH IgM 抗体価										
投与 20 日	7	9	6*	7*	7	7**	5**	8	3**	4**
投与期間終了翌日	8	8	6**	6**	6**	7**	6**	7*	3**	3**
休薬 20 日	7	8	7	9	7	8	7	8	NA	NA
休薬 29 日	8	9	8	8	7	8	8	8	NA	NA
抗 KLH IgG 抗体価										
投与期間終了翌日	10	12	9	10**	9	9**	9*	9**	4**	4**
休薬 29 日	9	12	10**	12	10	11	10	11	NA	NA

投与量：チラブルチニブ量として記載
NA：評価対象なし．
抗 KLH 抗体価：希釈倍率を 100 で除した後，底 2 の対数変換を行い，変換後の値に 1 を加えた．
*p<0.05，**p<0.01：対照群に対する Wilcoxon 順位和検定
a：各群 10 例を 4 週間投与群及び 4 週間休薬群に割り当てた．

2.6.7.17C　毒性機序：ラット中枢神経系　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）	4 日間[a]	0，100，300，600，1000	雌 8	一般状態： 死亡例（1000 mg/kg 2 例）：1 例は初回投与後 13 時間に歩行異常（つま先歩行）及び自咬，17 時間より歩行失調，19 時間より横臥がみられ，26 時間に死亡した．他の 1 例は初回投与後 10 時間に歩行異常（つま先歩行）及び眼瞼下垂，13 時間に歩行失調，16 時間から横臥がみられ，24 時間に死亡発見された． 回復性検討例（1000 mg/kg 2 例）：歩行異常（つま先歩行），自咬あるいは歩行失調がみられ，その後，横臥が投与 2 日の投与前及び投与後 8 時間に各 1 例にみられた．いずれの所見も休薬による回復性が認められた． 生存例：300 mg/kg 以上で歩行異常（つま先歩行），600 mg/kg 以上で眼瞼下垂 自発運動量：1000 mg/kg で実験 2 日に自発運動量の亢進 夜間自発運動量：影響なし 剖検： 死亡例；副腎の軽度な腫大 回復性検討例；肝臓及び副腎の軽度な腫大 生存例；300 及び 600 mg/kg で肝臓の軽度な腫大，1000 mg/kg で肝臓の中等度な腫大，副腎の軽度～中等度の腫大	R[redacted]XP 003

投与量：チラブルチニブ量として記載
a：1000 mg/kg の死亡例 2 例は単回投与．回復性検討例（1000 mg/kg 2 例）のうち 1 例は単回投与，残る 1 例は 2 日間投与

2.6.7.17D　毒性機序：26 週間反復経口投与時の膵臓病変の評価　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>性別及び動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>ラット／SD</td><td>経口
（0.5 w/v%MC
／懸濁液）</td><td>26 週間</td><td>0，300</td><td>雄 20[a]</td><td>死亡例：300 mg/kg で投与 98 日の投与前に 1 例が鎮静，呼吸緩徐及び低体温（皮温感）を呈した後，死亡．剖検で肝臓の腫大，肺の暗赤色点（斑）及び白色泡沫液がみられた．病理組織学的検査で膵臓の間質の褐色色素沈着及び膵島の線維化，肝臓の肝細胞好酸球変化及び被膜下の巣状肝細胞壊死，副腎の束状帯／球状帯の脂肪増加，脾臓の赤脾髄の色素性マクロファージの増加，肺のうっ血，眼球の網膜委縮がみられた．
一般状態：300 mg/kg で流涎が散見された．
体重：投与 99 日より低値が認められたが，休薬により回復傾向がみられた．
血液化学的検査：投与 12，17，21 及び 26 週にインスリンの低値が認められたが，4 週間の休薬により回復した．グルコース及びアミラーゼに有意な変化がみられたが，偶発的な変化と判断した．リパーゼに影響はなかった．
<table>
<tr><th rowspan="2">項目</th><th colspan="2">グルコース（mg/dL）</th><th colspan="2">アミラーゼ（IU/L）</th><th colspan="2">インスリン（ng/mL）</th></tr>
<tr><th>投与量（mg/kg）</th><th>0</th><th>300</th><th>0</th><th>300</th><th>0</th><th>300</th></tr>
<tr><td>投与 4 週</td><td>113</td><td>122**</td><td>1641</td><td>1861**</td><td>0.752</td><td>0.920</td></tr>
<tr><td>投与 8 週</td><td>105</td><td>118***</td><td>1795</td><td>1877</td><td>1.078</td><td>0.836</td></tr>
<tr><td>投与 12 週</td><td>109</td><td>120**</td><td>1747</td><td>1832</td><td>1.059</td><td>0.663**</td></tr>
<tr><td>投与 17 週</td><td>100</td><td>113***</td><td>1766</td><td>1877</td><td>1.100</td><td>0.410***</td></tr>
<tr><td>投与 21 週</td><td>109</td><td>116</td><td>1665</td><td>1801</td><td>1.306</td><td>0.600***</td></tr>
<tr><td>投与 26 週</td><td>103</td><td>117***</td><td>1696</td><td>1728</td><td>1.209</td><td>0.428***</td></tr>
<tr><td>休薬 4 週</td><td>110</td><td>126</td><td>1709</td><td>1898</td><td>1.576</td><td>0.902</td></tr>
<tr><td>休薬 8 週</td><td>102</td><td>142</td><td>1765</td><td>1966</td><td>1.432</td><td>0.674</td></tr>
</table>
</td><td>P[redacted]XT 001</td></tr>
</table>

投与量：チラブルチニブ量として記載
p<0.01，*p<0.001：F 検定後，対照群に対する t 検定又は Welch 検定
a：各群 5 例を 12 週間投与群，26 週間投与群，4 週間休薬群及び 8 週間休薬群に割り当てた．

2.6.7.17D　毒性機序：26 週間反復経口投与時の膵臓病変の評価　（続き）

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>性別及び動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>（続き）
ラット／SD</td><td>経口
（0.5 w/v%MC
／懸濁液）</td><td>26 週間</td><td>0，300</td><td>雄 20[a]</td><td>糖負荷試験[b]：投与 12 及び 26 週の検査でインスリンの低値及びグルコースの高値が認められたが，4 週間の休薬により回復した．
<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th colspan="2">グルコース（mg/dL）</th><th colspan="2">インスリン（ng/mL）</th></tr>
<tr><th colspan="2">投与量（mg/kg）</th><th>0</th><th>300</th><th>0</th><th>300</th></tr>
<tr><td rowspan="5">投与 12 週</td><td>投与前</td><td>130</td><td>144</td><td>2.969</td><td>1.282**</td></tr>
<tr><td>投与後 10 分</td><td>207</td><td>226</td><td>6.064</td><td>2.375**</td></tr>
<tr><td>投与後 30 分</td><td>222</td><td>293</td><td>4.153</td><td>1.544***</td></tr>
<tr><td>投与後 60 分</td><td>232</td><td>357</td><td>3.331</td><td>1.787*</td></tr>
<tr><td>投与後 120 分</td><td>173</td><td>314*</td><td>1.834</td><td>1.486</td></tr>
<tr><td rowspan="5">投与 26 週</td><td>投与前</td><td>128</td><td>128</td><td>1.211</td><td>0.664</td></tr>
<tr><td>投与後 10 分</td><td>173</td><td>237**</td><td>3.935</td><td>1.690**</td></tr>
<tr><td>投与後 30 分</td><td>221</td><td>303*</td><td>1.774</td><td>1.047</td></tr>
<tr><td>投与後 60 分</td><td>269</td><td>358</td><td>1.833</td><td>1.198</td></tr>
<tr><td>投与後 120 分</td><td>236</td><td>363</td><td>1.861</td><td>1.337</td></tr>
<tr><td rowspan="5">休薬 4 週</td><td>投与前</td><td>129</td><td>130</td><td>1.133</td><td>0.892</td></tr>
<tr><td>投与後 10 分</td><td>196</td><td>222</td><td>4.590</td><td>3.998</td></tr>
<tr><td>投与後 30 分</td><td>212</td><td>229</td><td>3.024</td><td>2.271</td></tr>
<tr><td>投与後 60 分</td><td>250</td><td>249</td><td>2.948</td><td>2.873</td></tr>
<tr><td>投与後 120 分</td><td>214</td><td>180</td><td>2.429</td><td>2.235</td></tr>
<tr><td rowspan="5">休薬 8 週</td><td>投与前</td><td>150</td><td>146</td><td>1.252</td><td>1.051</td></tr>
<tr><td>投与後 10 分</td><td>247</td><td>252</td><td>4.862</td><td>3.645</td></tr>
<tr><td>投与後 30 分</td><td>282</td><td>294</td><td>2.510</td><td>1.934</td></tr>
<tr><td>投与後 60 分</td><td>346</td><td>325</td><td>1.934</td><td>1.793</td></tr>
<tr><td>投与後 120 分</td><td>333</td><td>287</td><td>2.435</td><td>2.330</td></tr>
</table></td><td>F[redacted]XT 001</td></tr>
</table>

投与量：チラブルチニブ量として記載
* p <0.05，**p<0.01，***p<0.001：F 検定後，対照群に対する t 検定
a：各群 5 例を 12 週間投与群，26 週間投与群，4 週間休薬群及び 8 週間休薬群に割り当てた．
b：グルコースを蒸留水に溶解し，2 g/10mL/kg で経口投与し，糖負荷前，負荷後 10，30，60 及び 120 分に採血を実施

2.6.7.17D　毒性機序：26 週間反復経口投与時の膵臓病変の評価　（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号
（続き） ラット／SD	経口 （0.5 w/v%MC ／懸濁液）	26 週間	0，300	雄 20[a]	器官重量[b]：影響なし． 剖検： 12 週間投与群；膵臓の褐色点（斑），肝臓の腫大及び黄色化 26 週間投与群；膵臓の黄色化，肝臓の腫大，黄色化及び白色点（斑），副腎の白色化，腎臓の腫大 以上の変化は 4 及び 8 週間の休薬で回復性が認められた． 病理組織学的検査： 膵臓；12 及び 26 週間投与群；間質の褐色色素沈着及び間質の単核球浸潤，膵島の線維化がそれぞれ 5/5 例にみられた． 肝臓；12 週間投与群；肝細胞好酸性変化．26 週間投与群；肝細胞好酸性変化，肝細胞壊死，結晶沈着及びクッパー細胞の褐色色素沈着，変異肝細胞巣，肝海綿状変性 副腎；12 及び 26 週間投与群；束状帯／球状帯の脂肪増加 脾臓；12 週間投与群；赤脾髄の色素性マクロファージ増加．26 週間投与群；髄外造血 大腿骨；12 週間投与群；骨端軟骨板の亀裂．26 週間投与群；骨端軟骨板の配列不整及び軟骨粘液変性 以上の変化は，大腿骨骨端軟骨板の亀裂を除き，4 及び 8 週間の休薬で回復性が認められた．	F[redacted]XT 001

投与量：チラブルチニブ量として記載
a：各群 5 例を 12 週間投与群，26 週間投与群，4 週間休薬群及び 8 週間休薬群に割り当てた．
b：舌下腺を含む顎下腺のみを測定

2.6.7.17E　毒性機序：免疫組織染色法によるラット肝臓病変の評価（1）　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>性別及び動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td>ラット／SD</td><td>経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）</td><td>13 週間</td><td>0，300</td><td>雄 10
雌 10</td><td>HE 染色標本：対照群の雄 1 例で変異肝細胞巣が観察された．
免疫組織化学的染色標本：
GST-P：個数及び面積ともに影響なし．
<table>
<tr><td colspan="2">投与量（mg/kg）</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">300</td></tr>
<tr><td colspan="2">性</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="2">GST-P 陽性肝細胞巣</td><td>個数（個/cm²）</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>0.0595</td><td>0.000</td></tr>
<tr><td>面積（mm²/cm²）</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>0.000798</td><td>0.000</td></tr>
</table>
Ki-67：陽性率に影響なし．
<table>
<tr><td>投与量（mg/kg）</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">300</td></tr>
<tr><td>性</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td>Ki-67 陽性肝細胞率（%）</td><td>0.02</td><td>0.05</td><td>0.02</td><td>0.01*</td></tr>
</table></td><td>1512</td></tr>
</table>

投与量：チラブルチニブ量として記載
試験番号 F14RR002（2.6.7.7B）の対照群及び最高用量群の肝臓パラフィンブロック標本を用いた．
*p<0.05：F 検定後，対照群に対する t 検定又は Welch 検定

2.6.7.17F　毒性機序：免疫組織染色法によるラット肝臓病変の評価（2）　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
動物数／群</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>ラット／
SD</td><td>経口
（0.5 w/v%MC
／懸濁液）</td><td>26 週間</td><td>0，300</td><td>雄 5</td><td>HE 染色標本：変異肝細胞巣と考えられる変化として，細胞質内に不整形な空隙を有した肝細胞が塊状に認められ，肝細胞索の配列の乱れが観察された．当該病変部は GST-P 及び Ki67 に陰性であった．
免疫組織化学的染色標本：
GST-P：個数及び面積ともに影響なし．
<table>
<tr><td colspan="2">投与量（mg/kg）</td><td>0</td><td>300</td></tr>
<tr><td rowspan="2">GST-P 陽性
肝細胞巣</td><td>個数（個/cm^2）</td><td>0.19</td><td>0.37</td></tr>
<tr><td>面積（μm^2/cm^2）</td><td>1850</td><td>2580</td></tr>
</table>
Ki-67：陽性率に影響なし．
<table>
<tr><td>投与量（mg/kg）</td><td>0</td><td>300</td></tr>
<tr><td>Ki-67 陽性肝細胞率（%）</td><td>0.07</td><td>0.06</td></tr>
</table></td><td>F[redacted]XT
005</td></tr>
</table>

投与量：チラブルチニブ量として記載
試験番号 F11XT001（2.6.7.17D）の対照群及び最高用量群の肝臓パラフィンブロック標本を用いた．

2.6.7.17G　不純物の毒性試験　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	経口（0.5 w/v%MC／懸濁液）	4 週間	0 GS-4059[a]：10 GS-4059-A[b]：10 GS-4059-B[c]：10	雌雄各 10 サテライト動物：雌雄各 3 又は 6	死亡例：なし. 一般状態，体重，摂餌量：影響なし. 眼科学的検査：影響なし. 血液学的検査，血液化学的検査，尿検査：影響なし. 剖検，器官重量：影響なし. 病理組織学的検査： 対照群以外の群；膵臓の膵島周囲の出血，炎症性細胞浸潤及び線維化，腺房細胞の萎縮及び変性が雄で認められた. 不純物に起因する新規の毒性発現や毒性の増強は認められなかった. トキシコキネティクス（サテライト動物，3 例／時点／群の平均値）：	TX-401-2008

被験物質	GS-4059		GS-4059-A		GS-4059-B	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax（ng/mL）						
投与 1 日	346	636	313	714	220	929
投与 28 日	425	1820	571	1710	538	2480
Tmax（h）						
投与 1 日	1.00	1.00	0.500	1.00	0.500	1.00
投与 28 日	0.500	1.00	0.500	0.250	0.250	0.250
AUC24h（ng·h/mL）						
投与 1 日	1980	3090	1670	3620	1290	4300
投与 28 日	1760	4950	1840	3730	1440	5340

投与量：チラブルチニブ量として記載
a：ONO-4059（純度：99.2%）
b：不純物を含有させた ONO-4059（純度：93.2%）
c：不純物を含有させた ONO-4059（純度 91.5%）

2.6.7.17H　　光毒性試験　　被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

報告書の題名：ONO-4059HCL の Balb/c 3T3 細胞を用いる光細胞毒性試験　　試験番号：[redacted]015-225

試験の種類：*In vitro* 光毒性試験　　CTD における記載箇所：［4.2.3.7.7-1］

細胞：Balb/c 3T3 細胞クローン 31（Balb/c マウス線維芽細胞株）　　GLP 適用：適

試験方法：*In vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験法〔OECD Guidelines for the Testing of Chemicals（Test No. 432: *In vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test, Adopted: 13 April, 2004）〕に準拠

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩　　溶媒：DMSO　　処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月

陽性対照：クロルプロマジン

前培養開始時点の細胞数：1×10^4 個/well（96-well プレート）

被験物質処理培養時間：1 時間　　処理例数：各用量（濃度）6 well　　光照射処理：UVA 照射強度 1.70 mW/cm^2 で 50 分間照射（UVA 5 J/cm^2）

ニュートラルレッド取り込み培養時間：3 時間　　ニュートラルレッド吸光度測定波長：540 nm

結果の判定：非照射及び照射条件ともに IC_{50}（50%細胞生存濃度）が算出できる場合は PIF（Photo Irritation Factor）を用いて結果を判定．非照射及び照射条件のどちらか一方でも IC_{50} が算出できない場合は MPE（Mean Photo Effect）を用いて結果を判定．

判定基準：　光毒性なし：PIF<2 又は MPE<0.1
光毒性の疑いあり：2≤PIF<5 又は 0.1≤MPE<0.15
光毒性あり：5≤PIF 又は 0.15≤MPE

判定結果：光毒性なし．

2.6.7.17H　　光毒性試験　　試験番号：[redacted]015-225（続き）

被験物質（チラブルチニブ塩酸塩）の結果

UV 照射	処理濃度（μg/mL）	吸光度（540 nm）（平均値±SD，n=6）	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE	判定
非照射	陰性対照（DMSO）	0.9311 ± 0.0473	100	ND	ND	0.009	光毒性なし
	0.781	0.8979 ± 0.0317	96.4				
	1.56	0.8990 ± 0.0205	96.6				
	3.13	0.8825 ± 0.0275	94.8				
	6.25	0.8949 ± 0.0373	96.1				
	12.5	0.9086 ± 0.0270	97.6				
	25	0.9562 ± 0.0347	102.7				
	50	0.9313 ± 0.0133	100.0				
	100	0.9195 ± 0.0284	98.8				
照射	陰性対照（DMSO）	0.8936 ± 0.0377	100[a]	ND			
	0.781	0.8995 ± 0.0213	100.7				
	1.56	0.8730 ± 0.0222	97.7				
	3.13	0.8913 ± 0.0280	99.7				
	6.25	0.8644 ± 0.0192	96.7				
	12.5	0.8540 ± 0.0144	95.6				
	25	0.8598 ± 0.0168	96.2				
	50	0.8665 ± 0.0214	97.0				
	100	0.8432 ± 0.0101	94.0				

処理濃度：チラブルチニブ量として記載
用量設定試験において 300 μg/mL 以上の濃度で被験物質の析出が認められた．本試験では 100 μg/mL まで析出は認められなかった．
ND：算出不能
a：UV 照射陰性対照群の細胞生存率は，UV 非照射陰性対照群の 96.0%であった．

2.6.7.17H　　光毒性試験　　試験番号：[redacted]015-225（続き）

陽性対照物質（クロルプロマジン）の結果

UV 照射	処理濃度（μg/mL）	吸光度（540 nm）（平均値±SD，n=6）	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE
非照射	溶媒対照（エタノール）	0.9006 ± 0.0417	100	36.366	20.719	0.420
	0.391	0.8790 ± 0.0316	97.6			
	0.781	0.9095 ± 0.0351	101.0			
	1.56	0.8963 ± 0.0227	99.5			
	3.13	0.8634 ± 0.0124	95.9			
	6.25	0.8323 ± 0.0143	92.4			
	12.5	0.8008 ± 0.0270	88.9			
	25	0.7266 ± 0.0183	80.7			
	50	0.0592 ± 0.0022	6.6			
照射	溶媒対照（エタノール）	0.8647 ± 0.0400	100[a]	1.755		
	0.391	0.8437 ± 0.0162	97.6			
	0.781	0.7780 ± 0.0149	90.0			
	1.56	0.5112 ± 0.0317	59.1			
	3.13	0.1390 ± 0.0062	16.1			
	6.25	0.0613 ± 0.0021	7.1			
	12.5	0.0629 ± 0.0014	7.3			
	25	0.0645 ± 0.0029	7.5			
	50	0.0588 ± 0.0013	6.8			

a：UV 照射溶媒対照群の細胞生存率は，UV 非照射溶媒対照群の 96.0%であった．