TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
本項で使用する用語・略語 3
1. 非臨床試験計画概略 6
2. 薬理試験 7
2.1. 効力を裏付ける試験 7
2.2. 副次的薬理試験 9
2.3. 安全性薬理試験 9
2.4. 薬力学的薬物相互作用 10
3. 薬物動態試験 10
3.1. 吸収 10
3.2. 分布 11
3.3. 代謝 12
3.4. 排泄 12
3.5. 薬物動態学的薬物相互作用 13
4. 毒性試験 14
4.1. 単回投与毒性 14
4.2. 反復投与毒性 14
4.3. 遺伝毒性試験 15
4.4. がん原性 15
4.5. 生殖発生毒性 16
4.6. 局所刺激性試験 17
4.7. その他の毒性試験 17
4.8. 認められた所見と薬物動態の関連 18
4.9. 標的臓器毒性 27
5. 総括及び結論 34
6. 参考文献 38

LIST OF TABLES

Table 1. アブロシチニブおよびヒト代謝物の in vitro 酵素阻害活性の比較 7
Table 2. ヒトリンパ球におけるアブロシチニブの阻害活性 8

Table 3. 雄ラットおよび雌雄サルにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ 10
Table 4. 雄ラット, 雌雄サルおよび雄ミニブタにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ 11
Table 5. アブロシチニブ，M1，M2 および M4 の非結合型分率（2 µmol/L） 11
Table 6. アブロシチニブ，M1，M2 および M4 の全血/血漿濃度比（1 µmol/L） 11
Table 7. 主な所見とアブロシチニブの曝露量 19
Table 8. ラットの 7 日間および 1 ヵ月間投与試験でみられた骨への影響 30

LIST OF FIGURES

Figure 1. M1，M2 および M4 の消失機序 12
Figure 2. アブロシチニブのマスバランスおよび消失機序の要約 13

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
AD	アトピー性皮膚炎
A/G	アルブミン/グロブリン
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
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24}	0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BAT	褐色脂肪組織
BCRP	breast cancer resistance protein
BID	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump
BUN	血中尿素窒素
Cav1.2	Cav1.2 カルシウムチャネル
C_b/C_p	血液/血漿中濃度比
CFR	連邦行政規則集
CHMP	ヒト医薬品委員会
C_0	静脈内投与後の見かけの分布相から外挿した投与後 0 時間における血漿中薬物濃度
CL_b	全血ベースの全身クリアランス
CL_r	腎クリアランス
CL_{tot}	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
EMEA	欧州医薬品審査庁
EPO	エリスロポエチン
F	バイオアベイラビリティ（%）
F1	第 1 世代
FDA	米国食品医薬品局
FISH	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FOB	機能観察総合評価法
fu	非結合型分率
GALT	腸管関連リンパ組織
GBP1	グアニル酸結合蛋白 1
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLDH	グルタミン酸脱水素酵素
HDL	高比重リポタンパク
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
IFN	インターフェロン

用語・略号	省略していない表現または定義
Ig	免疫グロブリン
IL	インターロイキン
IP-10	インターフェロン誘導タンパク質 10
JAK	ヤヌスキナーゼ
KDR	kinase insert domain receptor
KLH	キーホールリンペットヘモシニアン
LDL	低比重リポタンパク
LOGEL	遺伝毒性最小作用量
M#	metabolite identification：代謝物番号
MAO	monoamine oxidase：モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion
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
MTD	最大耐量
NA	該当せず
Nav1.5	Nav1.5 ナトリウムチャネル
NK	ナチュラルキラー
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NOGEL	遺伝毒性無作用量
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
OECD	経済協力開発機構
P450	cytochrome P450：シトクロム P450
PALS	動脈周囲リンパ鞘
PBMC	末梢血単核球
pDC	形質細胞様樹状細胞
P-gp	P-糖タンパク質
PR	心電図の P 波の開始から QRS 群の開始までの時間
QD	1 日 1 回
QT	心電図の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
RDW	赤血球分布幅
RR	心電図の R 波の開始から次の R 波の開始までの時間
RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2
SBECD	sulfo-butyl-ether-β-cyclodextrin, sodium salt： スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム
SDD	スプレードライ分散
SLE	全身性エリテマトーデス
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	硫酸転移酵素
SWP	安全性作業部会
$t_{1/2}$	消失半減期

用語・略号	省略していない表現または定義
TDAR	T 細胞依存性抗体産生
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
tg	トランスジェニック
THP-1	ヒト単球性白血病細胞株
TK	トキシコキネティクス
TK6	ヒトリンパ芽球細胞株
TPO	thrombpoietin：トロンボポエチン
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
TYK2	tyrosine-kinase 2：チロシンキナーゼ 2
T_{max}	最高濃度到達時間
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
USP18	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18
USPI	United States Package Insert：米国添付文書
UV	紫外線
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
V_{ss}	定常状態時の分布容積
wt	野生型

1. 非臨床試験計画概略

アブロシチニブ（PF-04965842）の効力を裏付ける試験として，4 種類のヤヌスキナーゼ（JAK）アイソフォーム（JAK1，JAK2，JAK3，TYK2）に対する阻害能および 40 種類にわたるパネルでキナーゼに対する選択性を in vitro で検討した。また，2 分子の JAK アイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内でのアブロシチニブによるサイトカイン誘発性シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）リン酸化阻害作用を，ヒト末梢血単核球（PBMC）/全血中のリンパ球，CD34 陽性前駆細胞あるいは初代培養ヒトケラチノサイトを用いて検討した。ヒト PBMC におけるインターフェロン（IFN）誘導遺伝子の誘導阻害およびヒト血小板におけるトロンボポエチン（TPO）消失に対する阻害作用も検討した。アブロシチニブのヒト循環血中代謝物についても，酵素阻害活性および細胞レベルでの STAT リン酸化に対する阻害活性を評価した。ラットアジュバント誘発関節炎モデルを用いて，アブロシチニブの JAK1 阻害による抗炎症作用を in vivo で評価した。

副次的薬理試験では，広範な受容体，トランスポーター，イオンチャネルおよび酵素に対するアブロシチニブの作用を評価した。また，kinase insert domain receptor （KDR）キナーゼ（血管内皮増殖因子受容体［VEGFR］2），MAO-A および MAO-B の機能に対する追加試験も実施した。安全性薬理試験では，hERG および Nav1.5 に対する阻害能を in vitro で，心血管系，肺機能および神経機能に関してはラットおよびカニクイザルを用いて in vivo で評価した。さらに，代謝物（M1 ［PF-06471658］，M2［PF-07055087］，M4［PF-07054874］）について，hERG，Nav1.5 および Cav1.2 に対する阻害能を評価した。

アブロシチニブおよびヒトにおける酸化代謝物 M1，M2 または M4 の吸収，分布，代謝および排泄を様々な in vitro 試験および in vivo 試験で評価した。ヒトにアブロシチニブを反復経口投与したときの定常状態においては，M2 および M4 が血中の主代謝物（10%超）であると考えられた。In vivo 試験は主として毒性試験で使用した動物種であるマウス，ラットおよびサルを用いて検討し，血漿中濃度推移の検討にはミニブタも用いた。投与経路は，静脈内または臨床投与経路である経口投与とした。吸収，代謝および薬物トランスポーターに関する検討には目的に応じた in vitro 試験系を用いた。分布ならびにヒトの代謝および排泄の検討には[^{14}C]アブロシチニブも使用した。血漿中のアブロシチニブ濃度の定量には高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いた。

単回および反復投与試験によりアブロシチニブの毒性を包括的に評価した。臨床試験で経口投与を予定していることから，毒性試験では経口投与を選択した。ガイダンス（ICH M3[R2], 2009; EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev 1, 2017）に従い，また，市販の JAK 1/3 阻害薬であるトファシチニブで実施された非臨床試験の動物種であり，JAK に対する薬理学的阻害に感受性を示したことから，ラット（Wistar Han あるいは Sprague Dawley）およびカニクイザルを安全性薬理試験および一般毒性試験の動物種として選択した。また，In vitro ヒト免疫細胞機能をアブロシチニブとトファシチニブの免疫毒性の比較試験で評価した。

In vitro 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験および TK6 細胞を用いた染色体異常試験）および in vivo ラット小核試験を実施した。さらに，異数性を検討するために蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）試験を実施した。トランスジェニック（tg）ヘミ接合体 rasH2 マウスを

用いた 6 ヵ月間投与がん原性試験および Wistar Han ラットを用いた 104 週間投与がん原性試験でがん原性を評価した。

生殖発生毒性試験には，背景データが多いことおよび感受性の観点からラットあるいはウサギを用いた。

In vivo 光毒性試験では光毒性評価に適している有色の Long-Evans ラットを用い，眼および皮膚への影響を検討した。

ICH M7 (R1)に従い，不純物である PF-07216658 の変異原性について細菌を用いた復帰突然変異試験 [a]および Big Blue®マウスを用いた経口投与毒性試験 [b]で検討した。その他の不純物は，ICH ガイドラインおよび工程についての知識に基づき，適格性が確認されているか，適切に管理されている。

すべての GLP 試験は，GLP 規則（FDA 21 CFR Part 58）に従って実施した。

2. 薬理試験

2.1. 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける in vitro 試験では，4 種類の JAK アイソフォームに対するアブロシチニブおよびアブロシチニブのヒト循環血中の主代謝物［PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）］の阻害能を評価したところ，アブロシチニブの JAK1 選択性は JAK2 に対して 28 倍，JAK3 に対して 340 倍超，TYK2 に対して 43 倍であった（Table 1）。また，広範なキナーゼ群と比較しても選択性が高かった。アブロシチニブのヒト循環血中代謝物 2 種（M1 および M2）は，アブロシチニブと同様に JAK1 依存性経路を介したサイトカイン阻害プロファイルを示したが，M4 は薬理活性を示さなかった（Table 1）。

Table 1.　アブロシチニブおよびヒト代謝物の in vitro 酵素阻害活性の比較

サイトカイン	IC_{50} (nmol/L)[a]			
アッセイ	アブロシチニブ	M1	M2	M4
JAK1	29.2	43.4	17.9	>10,000
JAK2	803	1140	886	>10,000
JAK3	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
TYK2	1250	3190	1210	>10,000

a. 1 mmol/L ATP 存在下で測定した IC_{50}

2 分子の JAK アイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内では，JAK1 を介するサイトカインのシグナル伝達を選択的に阻害し，JAK2 のみが介在する受容体あるいは JAK2/TYK2 が介在する受容体に対するよりも阻害活性が高かった（Table 2）。

TSLP（thymic stromal lymphopoietin）はアトピー性皮膚炎（AD），喘息および鼻炎等の複数のヒトアレルギー性炎症性疾患に関連しており [1]，細胞表面受容体結合を介して JAK1 および JAK2 を活性化させるが，アブロシチニブは TSLP 誘発性 STAT5 リン酸化を阻害した。

[a] OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS No.471, 1997

[b] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.488, 2020

AD の発症に関与するサイトカインで刺激した様々な種類の細胞を用いてアブロシチニブの阻害作用を評価したところ，アブロシチニブはヒト全血中の B 細胞，T 細胞および単球において IL-4 誘発性 STAT6 リン酸化を阻害し，B 細胞および単球においては IL-13 誘発性 STAT6 リン酸化を阻害した。また，初代培養ヒトケラチノサイトにおいて，アブロシチニブは IL-4 および IL-13 誘発性 STAT6 リン酸化ならびに IL-22 誘発性 STAT3 リン酸化を阻害した。さらに，IFNγ で前処理したヒト単球性白血病細胞株 THP-1 細胞において，アブロシチニブは IL-31 誘発性 STAT3 リン酸化を阻害した。これら一連の実験において，アブロシチニブはケラチノサイトにおける IL-22 シグナル伝達を阻害し，ヒト初代培養腸管上皮細胞における IL-22 シグナル伝達を阻害した。これらのことから，アブロシチニブは乾癬，アトピー性皮膚炎およびその他の皮膚疾患に関与する重要な経路を阻害することが示された。

Table 2.　ヒトリンパ球におけるアブロシチニブの阻害活性

介在する JAK	刺激に用いたサイトカイン	元試料	IC_{50} (nmol/L)
JAK1/TYK2	IFNα	PBMC	32.5
		ヒト全血	183
	IL-10	PBMC	142
		ヒト全血	576
JAK1/JAK2/TYK2	IL-27	PBMC	58.1
		ヒト全血	234
	IL-6	($CD3^+$細胞)	354
		($CD14^+$細胞)	167
JAK1/JAK2	IFNγ	($CD14^+$細胞)	1690
JAK1/JAK3	IL-15	PBMC	90.3
		ヒト全血	537
	IL-21	ヒト全血	525
JAK2/TYK2	IL-23	PBMC	2130
		ヒト全血	>16300
JAK2/JAK2	EPO	PBMC	794
		ヒト全血	7780

ヒト巨核球前駆細胞において，アブロシチニブは TPO 誘発性 STAT5 リン酸化および IL-6 誘発性 STAT3 リン酸化を阻害し，IL-6 を介した CD34 陽性前駆細胞からの巨核球前駆細胞への分化増殖を抑制した。

ヒト血小板による TPO の消失に対して，アブロシチニブの阻害作用は弱かったが，この実験で評価したより強力な JAK2 阻害薬（例：バリシチニブ，110 倍）では，消失に対する影響は最大で 10%であったことから，血小板の内在化による TPO 消失の 90%は JAK2 阻害に影響されないことが示唆された。

全身性エリテマトーデス（SLE）免疫複合体で刺激した正常ヒト PBMC を用いて，I 型 IFN 誘導遺伝子に対するアブロシチニブの阻害活性を評価したところ，アブロシチニブは RSAD2, USP18, GBP1 の誘導を阻害した。

10 μmol/L のプレドニゾロンにより，5 ng/mL の組換え型 IL-3（生存促進因子）の存在下で培養した形質細胞様樹状細胞（pDC）の細胞死が再現性良く誘発された。U937 細胞からの抽出物の存

在下では，プレドニゾロン濃度が高いときに SLE 患者血清は対照の血清と比較して細胞死を低下させた。この SLE 血清の作用は，アブロシチニブの存在下では消失することから，アブロシチニブがステロイド節約薬となる可能性を示すものと考えられた。

単離酵素に対する活性を評価した試験で JAK1 阻害を示したアブロシチニブの酸化的代謝物（M1 および M2）の細胞レベルでの活性を評価するため，ヒト全血におけるサイトカイン誘発性 STAT リン酸化の阻害を評価したところ，アブロシチニブおよびこれらの代謝物による阻害は類似していた。また，M1 および M2 はヒトケラチノサイト，IFN-γ で刺激した THP-1 細胞またはヒト全血における IL-4，IL-13，IL-22，IL-31 および TSLP 誘発性 STAT リン酸化に対しても阻害活性を示した。特に，これらの代謝物は JAK1 非依存性経路を介してシグナルを伝達するサイトカインよりも，JAK1 依存性経路を介してシグナルを伝達するサイトカインを強力に阻害したことから，これらの代謝物は主に JAK1 への作用を介してアブロシチニブの薬理活性に寄与する可能性が高いと考えられた。

ラットアジュバント誘発関節炎モデルを用いて，アブロシチニブの JAK1 阻害による抗炎症作用を in vivo で評価したところ，炎症抑制作用には用量依存性が認められ，1 mg/kg/日以上の用量で有意であった。また，アブロシチニブを投与した動物において，ex vivo で刺激した全血のサイトカイン依存性 STAT リン酸化が用量依存的に阻害された。

2.2. 副次的薬理試験

広範な受容体，トランスポーター，イオンチャネルおよび酵素に対するアブロシチニブの作用を評価したところ，MAO-A および KDR キナーゼ（VEGFR2）に対する IC_{50} は，臨床用量 200 mg 1 日 1 回（QD）投与の時のヒト非結合型 C_{max}[a]のそれぞれ 4.8 倍および 1 倍であったが，これらを除き，リガンド結合や酵素活性に対する顕著な阻害（50%超）は認められなかった。VEGFR2 の機能に関する細胞レベルでの追加試験では，30 µmol/L（ヒト非結合型 C_{max} の 24 倍）以下の濃度において，アブロシチニブは KDR キナーゼ活性に影響を及ぼさないことが示されたことから，安全性に関する懸念は低いことが示唆された。アブロシチニブが MAO-A および MAO-B を阻害するか，また MAO-A の阻害が可逆的であるか否かを明らかにするため，in vitro 試験を実施したところ，アブロシチニブは MAO-A を可逆的に阻害し，IC_{50} は 7.67 µmol/L（2480 ng/mL：ヒト非結合型 C_{max} の 6.1 倍）であった。また，アブロシチニブは 100 µmol/L（32300 ng/mL：臨床用量 200 mg QD 投与の時のヒト非結合型 C_{max} の 80 倍）以下の濃度で MAO-B を阻害しなかった。

2.3. 安全性薬理試験

アブロシチニブならびにその活性代謝物である M1 および M2 について，hERG，Nav1.5 および Cav1.2 に対する阻害能を評価するため，in vitro 副次的薬理試験および安全性薬理試験を実施した。広範なリガンドプロファイルスクリーニングにおいて，アブロシチニブのカルシウムチャネルに対する結合阻害は 50%未満であった。アブロシチニブの hERG および Nav1.5 阻害に対する IC_{50} はそれぞれ，臨床用量 200 mg QD 投与時のヒト非結合型 C_{max} の 76 倍および 240 倍超であった。また，M1 および M2 については，IC_{50} は臨床用量 200 mg QD 投与時のヒト非結合型 C_{max} の 80 倍超（Nav1.5 および Cav1.2）および 240 倍超（hERG）であった（CTD 2.6.6.2, 2.6.6.9.6）。これ

[a] 曝露量比はヒトに 200 mg QD 投与したときの Cmax（1123 ng/mL）に非結合型分率（fu）の 0.36 を掛けたときの非結合型 C_{max}（404 ng/mL）を基に算出した（PMAR-EQDD-B745d- DP4-962 Table 13）

らの in vitro イオンチャネル評価は ICH S7A および ICH S7B ガイドラインを充足していると考える。

In vivo 安全性薬理試験では，ICH M3（R2）ガイドラインに従い，また，既承認の JAK 1/JAK3 阻害薬であるトファシチニブの非臨床試験に用いられた動物種であり，JAK の薬理学的阻害に感受性を示したことから，ラットおよびカニクイザルを使用し，神経系，心血管系および呼吸器系に及ぼす影響を評価した。アブロシチニブは，ラットにおいて自発運動量（水平行動および垂直行動）および体温を低下させ，カニクイザルにおいて心拍数および拡張期血圧を上昇させた。ラットまたはカニクイザルを用いた心血管系安全性薬理試験において，機能観察総合評価法（FOB）パラメータまたはテレメトリーに基づく自発運動量に対する影響は認められなかった。カニクイザルを用いた心血管系評価の安全性薬理試験では，QTc 延長を含む QT 間隔に変化は認められなかった。

以上のように，アブロシチニブまたはその活性代謝物（M1 および M2）の試験成績からは，一般的に QT 延長のリスク評価において最も重要と考えられる主要な心臓イオンチャネル（hERG, Nav1.5 または Cav1.2）に対して，臨床用量で重大な影響を及ぼす懸念はないと考える。

2.4. 薬力学的薬物相互作用

アブロシチニブの薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

3. 薬物動態試験

3.1. 吸収

アブロシチニブの経口バイオアベイラビリティはラットおよびカニクイザルでそれぞれ約 96% および約 10%であった（Table 3）。ラットおよびサルにアブロシチニブを反復経口投与した毒性試験において，アブロシチニブの曝露量は，用量の増加に伴い増加した。ラットおよびサルにおいて，曝露量の性差および反復投与後の蓄積性は認められなかった。

Table 3.　雄ラットおよび雌雄サルにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ

種	性/匹	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	F[a] (%)
ラット[b]	雄/2	3	849	0.50	1790	1810	95.6
サル[c]	雄/1	3	137	0.50	161	166	10
	雌/1	3	94.7	0.50	158	160	9.6

平均値，IV = 静脈内；PO = 経口

a. $F (\%) = ([AUC_{inf} (PO) \times 投与量 (IV)] / [AUC_{inf} (IV) \times 投与量 (PO)]) \times 100$

b. 溶媒：0.5%メチルセルロース

c. 溶媒：0.5%メチルセルロース/ 0.1%ポリソルベート 80

Table 4.　雄ラット，雌雄サルおよび雄ミニブタにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

種	性/匹	投与量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	CL_{tot} (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
ラット[a]	雄/2	1	2085	0.82	632	26.6	1.04
サル[b]	雄/1	1	1340	0.457	574	29.2	0.650
	雌/1	1	1090	0.580	522	32.4	0.984
ミニブタ[c]	雄/3	0.5	798 ± 38.6	1.65 ± 0.314	1170 ± 252	7.37 ± 1.79	0.793 ± 0.0440

平均値
a. 溶媒：DMSO/30% SBECD = 5/95
b. 溶媒：10% SBECD
c. 溶媒：DMSO/PEG 400/生理食塩水 = 10/60/30

In vitro において，アブロシチニブは P-糖タンパク質（P-gp）および BCRP の基質となることが示されたが，ヒトにおける経口吸収率は 90%超であり，膜透過は主として受動拡散によるものと考えられた。このことから，消化管吸収における排出トランスポーターの寄与は小さいと考えられた。

3.2. 分布

[^{14}C]アブロシチニブを有色ラットに単回経口投与したところ，放射能は迅速に組織および体液に広く分布し，ブドウ膜，肝臓，腎臓，副腎および唾液腺で高い放射能濃度を示した。アブロシチニブの中枢神経系組織への分布は限定的であり，排出トランスポーターの基質となることと符合していた。アブロシチニブの血漿タンパク結合率は低度から中等度で，種差が認められた（Table 5）。M1，M2 および M4 の血漿タンパク結合率は，アブロシチニブよりも低かった。アブロシチニブおよびその代謝物は赤血球と血漿にほぼ均等に分布した（Table 6）。

Table 5.　アブロシチニブ，M1，M2 および M4 の非結合型分率（2 µmol/L）

成分	マウス f_u	ラット f_u	ウサギ f_u	サル f_u	ヒト f_u
アブロシチニブ	0.55	0.38	0.19	0.37	0.36
M1	0.63	0.55	0.37	0.64	0.63
M2	0.60	0.55	0.46	0.66	0.71
M4	0.95	0.76	0.59	0.94	0.83

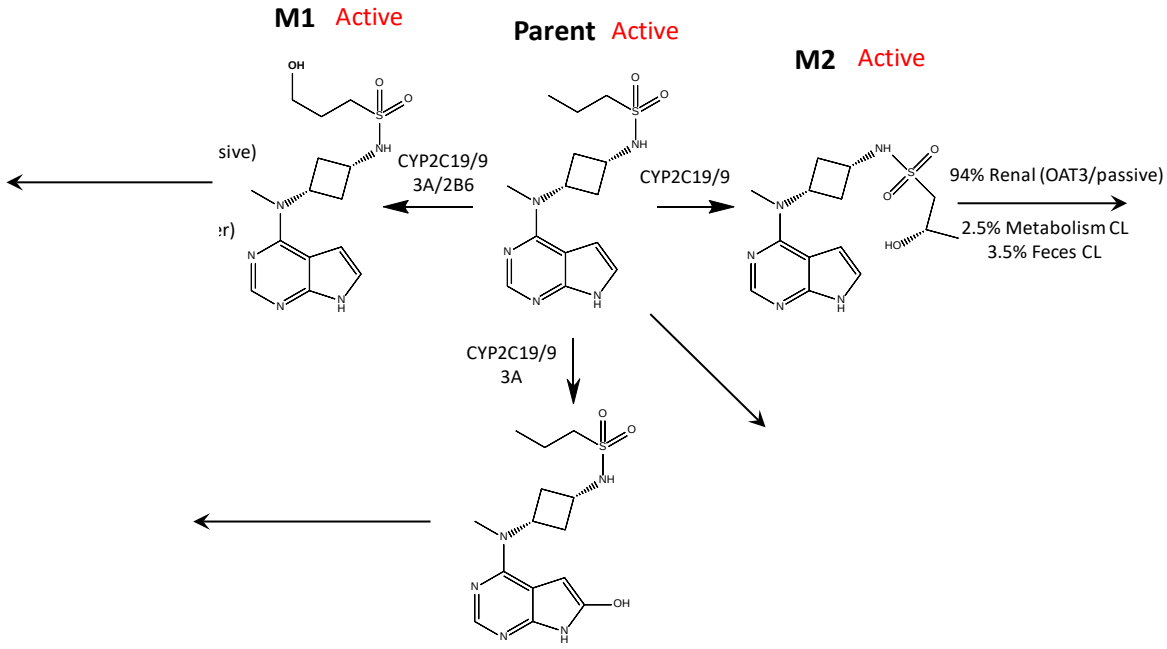
Table 6.　アブロシチニブ, M1, M2 および M4 の全血/血漿濃度比（1 µmol/L）

成分	マウス C_b/C_p	ラット C_b/C_p	ウサギ C_b/C_p	サル C_b/C_p	ヒト C_b/C_p
アブロシチニブ	1.00	0.92	0.59	1.01	1.07
M1	1.03	0.95	0.80	1.03	1.13
M2	1.05	1.00	0.90	1.12	1.27
M4	0.92	0.83	0.73	0.89	0.87

3.3. 代謝

In vitro および in vivo における代謝物の評価から，アブロシチニブの代謝にはシトクローム P450（P450）による酸化が関与しており，CYP2C19（約 50%），CYP2C9（30%）および CYP3A4（11%）による代謝がアブロシチニブの主な消失経路であると考えられた。アブロシチニブの消失機序における代謝の寄与は 84.4%であったが，M1，M2 および M4 の消失機序における代謝の寄与は小さく 2.5%～20%であった（Figure 1）。これらの代謝物は，ヒト特異的な代謝物ではなく，ヒトにおける血中主代謝物（10%超）である M2 および M4 については，反復投与毒性試験，がん原性試験および生殖発生毒性試験を含む非臨床安全性試験に用いられた動物種であるラットにおいて，安全性評価に十分な曝露量が得られた。代謝物の活性への寄与を評価したところ，M2 の活性成分への寄与率はアブロシチニブの約 50%であった。一方, M4 は薬理活性を示さなかった。M1 は薬理活性を示したが，活性成分への寄与率はアブロシチニブの 25%未満であった。

Figure 1.　M1，M2 および M4 の消失機序



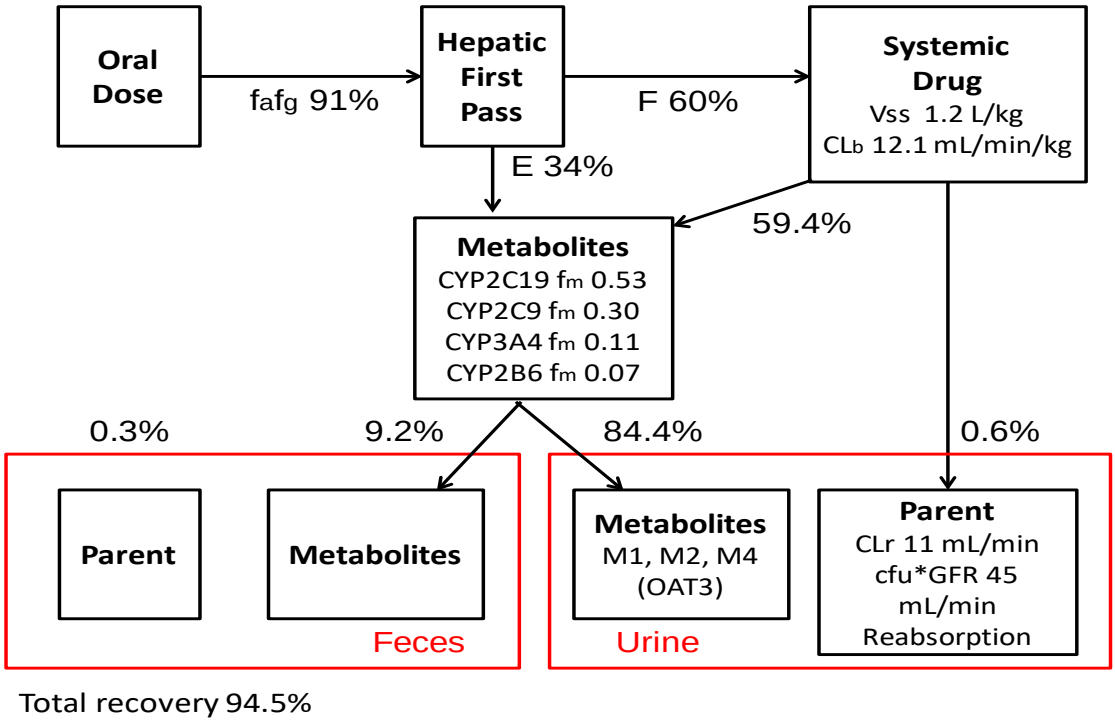
3.4. 排泄

マウス，ラットおよびヒトにおける未変化体の尿中排泄はわずかであったが，M1，M2 および M4 の主な排泄経路は尿中排泄であった。また，授乳中の雌ラットにアブロシチニブを投与したところ，乳汁中排泄が認められた。

ヒトにおけるアブロシチニブの体内動態の要約を Figure 2 に示す。アブロシチニブの経口吸収率および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ約 90%および約 60%であり，Vss は約 1.2 L/kg，全血ベースの全身クリアランスは約 12.1 mL/min/kg であった。アブロシチニブは主に CYP2C19 による代謝により消失し，CYP2C9，CYP3A4 および CYP2B6 による代謝も関与していた。アブ

ロシチニブの腎クリアランスは，総クリアランスの約 1%と推定された。アブロシチニブの代謝物は，主代謝物である M2 および M4 を含め主に尿中に排泄され，糞中排泄はわずかであった。

Figure 2.　アブロシチニブのマスバランスおよび消失機序の要約



3.5. 薬物動態学的薬物相互作用

アブロシチニブは CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の基質となり，これらの阻害薬ならびに P450 誘導薬による薬物相互作用を受ける可能性が示唆された。フルボキサミン（強い CYP2C19 阻害薬かつ中等度の CYP3A 阻害薬）またはフルコナゾール（強い CYP2C19 阻害薬，中等度の CYP2C9 および CYP3A 阻害薬）あるいはリファンピシン（CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の強い誘導薬）と併用投与した臨床試験において，アブロシチニブの曝露量が変化した。

アブロシチニブ，M1，M2 および M4 は検討した P450 分子種に対して競合的阻害作用を示さなかったが，CYP3A，CYP2C19 または CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。アブロシチニブは CYP3A4 および CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示したが，M1，M2 および M4 の P450 誘導能はアブロシチニブの誘導能を下回っていた。ミダゾラム（CYP3A の典型基質）を併用した臨床試験では，アブロシチニブによりミダゾラムの曝露量は大きく変化せず，アブロシチニブが CYP3A を阻害または誘導することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。In vitro におけるアブロシチニブの代謝物のこれらの P450 阻害または誘導の程度はいずれも弱かったこと，ミダゾラムを併用した臨床試験でアブロシチニブはミダゾラムの曝露量を大きく変化させなかったことから，アブロシチニブ，M1，M2 および M4 が臨床においてこれらの P450 を阻害または誘導することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

アブロシチニブならびに M1，M2 および M4 は検討したウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種に対して阻害作用を示さなかった。また，アブロシチニブは検討した硫酸転移酵

素（SULT）分子種に対して阻害作用を示さなかった。UGT および SULT の基質であるエチニルエストラジオールを併用した臨床試験結果から，アブロシチニブまたはその代謝物が UGT または SULT を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

アブロシチニブは organic anion transporting polypeptide （OATP）1B1 および OATP1B3 の基質とはならず，これらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。アブロシチニブは organic anion transporter （OAT）1，organic cation transporter （OCT）2 および bile salt export pump （BSEP）に対して阻害作用を示さなかったが，OAT3，P-糖タンパク質（P-gp），breast cancer resistance protein （BCRP），multidrug and toxin extrusion （MATE）1 および MATE2K に対して阻害作用を示した。ダビガトラン（P-gp の典型基質）を併用投与した臨床試験では，ダビガトランの曝露量が増加したことから，アブロシチニブは P-gp を阻害する可能性が示された。ロスバスタチン（BCRP および OAT3 の基質）およびメトホルミン（OCT2 および MATE 1/2K の典型基質）と併用した臨床試験では，これらの曝露量は変化しなかった。

M1，M2 および M4 は MATE1，MATE2K，OAT1 および OCT2 の基質とはならなかったが，OAT3 の基質となった。プロベネシド（OAT3 典型阻害薬）を併用投与した臨床試験では，アブロシチニブの曝露量は変化しなかったが，M1，M2 および M4 の曝露量が増加した。一方，M1，M2 および M4 がトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

4. 毒性試験

4.1. 単回投与毒性

雄の Sprague Dawley ラットにアブロシチニブを 0，250，500 または 1000 mg/kg の用量で経口投与したところ，1000 mg/kg では，3 例中 1 例が投与後約 7 時間に死亡し，残りの 2 例は投与後約 8 時間に瀕死状態のため安楽殺された。死亡例および瀕死状態での安楽殺例の剖検で異常は認められなかった。投与から約 7 時間以降，1000 mg/kg の全例に活動性の低下および色素涙が認められた。250 mg/kg および 500 mg/kg では一般状態の変化はみられなかった。アブロシチニブは 500 mg/kg 以下の用量で良好な忍容性を示し，曝露量は用量の増加に伴い増加した。

雌雄カニクイザルにアブロシチニブを異なる剤形，用量，投与経路および用法で投与し，以降の試験で使用する剤形および投与方法を選定した。また，全動物について投与と投与の間に 48 時間以上のウォッシュアウト（休薬）期間を設けた。アブロシチニブの SDD 製剤を 150 mg/kg（75 mg/kg 1 日 2 回［BID］, 約 4 時間間隔）の用量で経口投与した雄およびナノ懸濁液を 150 mg/kg の用量で経口投与した雄を除き一般状態の変化はみられなかったことから，カニクイザルを用いた以降の試験では SDD 製剤を 10 mL/kg の投与容量で，給餌後に QD 経口投与することとした。

4.2. 反復投与毒性

重要な毒性試験では，アブロシチニブを Wistar Han ラットに最長 6 ヵ月間，カニクイザルに最長 9 ヵ月間 1 日 1 回経口投与した。これらの反復投与毒性試験で認められたアブロシチニブに関連した所見は想定されたアブロシチニブの免疫調節の薬理作用とおおむね一致しており，アブロシチニブの投与後に特異的または想定外の免疫毒性は認められず，アブロシチニブに関連した作用のほとんどは 12 週間の休薬期間終了時までに回復した。ラットに 6 ヵ月間投与したときの無毒性量（NOAEL）は，雄で 45 mg/kg/日，雌で 70 mg/kg/日で，このときの曝露量は臨床用量［200 mg

QD］投与時の非結合型 AUC のそれぞれ 18 倍および 26 倍であった[a]。カニクイザルに 9 ヵ月間投与したときの NOAEL は 75 mg/kg/日で，このときの曝露量は臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型 AUC の 10 倍であった。

特定された標的臓器は，免疫・リンパ造血系，骨ならびに腎臓であった。ラットの最長 6 ヵ月の毒性試験およびサルの最長 9 カ月の毒性試験ではアブロシチニブ投与に関連した血栓，塞栓あるいは血液凝固パラメータへの影響はみられなかった。ラットおよびカニクイザルの反復投与毒性試験では，増殖性または腫瘍性病変は認められなかった。

骨の形成不全（一次海綿骨の減少：細胞の変性，壊死あるいは炎症のない正常範囲内の成長板の変化）は，ラットを用いた短期（1 ヵ月以内）反復投与毒性試験のみで認められた。これらの試験において，骨に対する影響が認められなかった曝露量（NOEL）は，臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 6 倍以上であった。ラットを用いた試験における投与開始時の週齢(ヒトの12歳以上に相当)ならびにラット6ヵ月間投与毒性試験およびカニクイザルの最長9ヵ月間投与毒性試験のいずれにおいても骨に対する影響は認められなかったことから，臨床予定用量のアブロシチニブの投与は 12 歳以上の患者においてリスクにならないと考えられる。

ラットにおける尿中の結晶およびマウスの結晶による閉塞性腎症は，高い尿濃縮によるげっ歯類に特異的な現象と考えられた[2]。

慢性毒性試験に用いたラット（投与開始時に約 6～7 週齢）およびカニクイザル（投与開始時に約 2～4 歳）の年齢が，ヒトの青少年期（12 歳以上）にほぼ匹敵することから，実施した包括的な非臨床データパッケージの成績により，12 歳以上の患者に対してアブロシチニブを使用することの妥当性が裏付けられていると考えられる。

4.3. 遺伝毒性試験

アブロシチニブは細菌を用いた復帰突然変異試験および in vivo 小核試験で遺伝毒性が陰性であったが，ヒトリンパ芽球細胞株 TK6 を用いた in vitro 小核試験では代謝活性化系の非存在下で 27 時間処理したところ，遺伝毒性が陽性を示した。追加で実施した FISH 試験により，in vitro 小核試験における陽性反応には異数性誘発性が関与していることが示されたが，異数性の誘発がみられたのは高濃度においてのみであった。

4.4. がん原性

Tg マウスの 6 ヵ月間投与がん原性試験における用量設定試験として実施した 2 週間投与忍容性試験では CD-1 マウスに，1 ヵ月間投与用量設定試験（2 試験）では rasH2 野生型（wt/wt）マウスにアブロシチニブを経口投与した。CD-1 マウスを用いた 2 週間投与試験において，100 mg/kg/日および 300 mg/kg/日では忍容性が認められたが，600 mg/kg/日では重度の体重減少のため早期安楽殺または死亡に至った。rasH2 野生型（wt/wt）マウスを用いた初回の 1 ヵ月間投与用量設定試験では，250 mg/kg/日以上の用量では忍容性が認められず，100/75 mg/kg/日（検討した最低用量）以上の雄および 250/150 mg/kg/日の雌で死亡，体重減少または閉塞性腎症が認められた。

[a] 曝露量比はヒトに 200 mg QD 投与したときの C_{max}（1123 ng/mL）および AUC（5662 ng•h/mL）に非結合型分率（fu）の 0.36 を掛けたときの非結合型 C_{max}（404 ng/mL）および非結合型 AUC（2040 ng•h/mL）を基に算出した（PMAR-EQDD-B745d- DP4-962 Table 13）。

Tg ヘミ接合体 rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間投与がん原性試験では，雄では 60 mg/kg/日までの用量，雌では 75 mg/kg/日においてアブロシチニブ投与に関連した腫瘍は認められなかった。このときの曝露量は，臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型 AUC の最大 0.9 倍であった。25 mg/kg/日以上の雌では胸腺上皮細胞過形成の発現頻度の上昇が認められたが，毒性学的意義の乏しい所見と考えられた。

Wistar Han ラットを用いた 104 週間投与がん原性試験では，30 mg/kg/日の雌において胸腺上皮細胞過形成の発現頻度の上昇が認められた。10 mg/kg/日以上の雌では，良性胸腺腫（胸腺上皮細胞由来の胸腺腫）の発現頻度の上昇が認められ，このときの曝露量は臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型 AUC の 2.8 倍以上であった。雄では全用量（臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型 AUC の最大 14 倍の曝露量）で，また，雌の 3 mg/kg/日（低用量群）でも胸腺腫の発現頻度上昇はみられなかった。

4.5. 生殖発生毒性

雌雄ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では，授胎能または精子形成能など雄の生殖系への毒性変化は認められず，雄の生殖毒性に関するNOAELは70 mg/kg/日と考えられた（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型AUCの26倍）。雌では，70 mg/kg/日で受胎率および妊娠率の低下ならびに平均黄体数の減少が，30 mg/kg/日以上では着床後胚損失率の上昇が認められた。全用量で着床後胚損失率の上昇ならびに関連する二次的な影響が認められたため，雌の生殖毒性および初期胚発生毒性に関するNOAELは得られなかった。その後，受胎能に関する試験を雌ラットのみを用いて実施したところ，70 mg/kg/日で受胎率および妊娠率の低下ならびに着床前および着床後胚損失率の上昇が認められ，同腹児全死亡もみられた。以上の結果から，雌の生殖毒性および初期胚発生毒性に関するNOAELは10 mg/kg/日（臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型AUCの2倍）であった。70 mg/kg/日で認められた毒性変化は，1ヵ月間の休薬期間後に回復した。

Sprague-Dawley ラットおよびニュージーランド白色種ウサギを用いた胚・胎児発生試験の用量は用量設定試験の結果に基づいて設定した。ラットを用いた胚・胎児発生試験において，母動物の体重および摂餌量に影響は認められず，また，母動物の剖検でも異常がみられなかったことから，母動物に関する NOAEL は 60 mg/kg/日と判断した。胎児では，体重に対する影響はみられなかったが，30 mg/kg/日以上で骨格変異が認められ（骨格奇形は認められず），60 mg/kg/日（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 17 倍）で一腹あたりの後期吸収胚数が増加したことから，次世代動物の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 2.4 倍）。ウサギの胚・胎児発生試験では，母動物および発生に関する NOAEL は 75 mg/kg/日と判断した（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 4 倍）。

ラットの出生前および出生後の発生に関する試験において，30 mg/kg/日以上で出産に対する影響（難産）および出生後の発達に対する影響（F1 の出生後生存率低下および F1 の体重減少）が認められた。このときの曝露量は，臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型 AUC の 11 倍以上であった。60 mg/kg/日では出生後生存率の低下が認められたため，この群の投与を早期に中止し，その後の評価を中止した。30 mg/kg/日で認められた離乳前の体重増加量の減少に伴い，離乳まで

体重抑制がみられ, 離乳後も継続した。母動物および発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日であり, このときの曝露量は，臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型 AUC の 2.4 倍であった。

12 歳未満の AD 患者へのアブロシチニブ投与を考慮し, 幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。幼若動物での毒性試験の用量を決定するために, 雌雄の幼若 Wistar Han ラットを用いて用量設定試験を実施した。10 日齢から 24 日齢までの新生児にアブロシチニブを投与したところ, 75 mg/kg/日（検討した最高用量）までの用量で影響は認められなかった。幼若ラットの毒性試験では， 10 日齢から 63 日齢までアブロシチニブを投与し，その後 2 ヵ月間の休薬期間を設けた。すべての用量（5，25 および 75 mg/kg/日）で，骨の剖検所見（大腿骨頭の小型化または形態異常）および病理組織学的所見（大腿骨頭の形態異常）が認められたことから，NOAEL は求められなかった。免疫・リンパ造血系にみられた変化は，幼若ラットと成熟ラットで同様であった。

4.6. 局所刺激性試験

アブロシチニブのヒトにおける投与経路は経口投与であることから，局所刺激性試験は実施していない。

4.7. その他の毒性試験

アブロシチニブは UVB/可視光線領域において光吸収がみられるが，有色の Long-Evans ラットへの経口投与後の紫外線曝露では，皮膚または眼に光毒性を示す所見は認められなかった。

In vitro および in vivo 非臨床試験で, アブロシチニブの免疫毒性プロファイルを評価したところ, 標準的な免疫毒性試験および追加の免疫毒性試験成績からは，想定されない免疫毒性は認められず, 免疫・リンパ造血系の変化（循環血中リンパ球数の減少，脾臓または胸腺重量の減少，脾臓，胸腺，腸間膜または鼠径リンパ節および腸管関連リンパ組織［GALT］のリンパ球密度の低下，T 細胞依存性抗体産生［TDAR］の低下，赤血球パラメータの減少または骨髄の細胞密度低下など）は，アブロシチニブの JAK シグナル伝達阻害作用から想定されたものであった。

アブロシチニブの 3 種類のヒト循環血中代謝物，PF-06471658（M1，活性代謝物），PF-07055087（M2，活性代謝物），PF-07054874（M4，活性のない代謝物）の Nav1.5 および Cav1.2 に対する阻害作用を評価したところ，IC_{50} はいずれも 100 µmol/L 超であった（臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型ヒト C_{max} の 80 倍超）。これら 3 種類の代謝物の hERG 阻害作用を評価したところ，IC_{50} はいずれも 300 µmol/L 超であった（臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型ヒト C_{max} の 240 倍超）。

すべての不純物は，ICH ガイドラインおよび工程についての知識に基づき，適格性が確認されているか, 適切に管理されている。さらに, アブロシチニブの不純物である PF-07216658 について, C57BL/6 野生型マウスを用いた 5 日間経口投与用量設定試験で評価したところ，一般症状および体重増加量の減少から，最大耐量（MTD）は 1000 mg/kg/日と考えられた。その後，PF-07216658 の 28 日間投与試験を Big Blue®マウスを用いて実施したところ，100 mg/kg/日以上の用量において cII 遺伝子の突然変異体の発現頻度が増加した。NOGEL（遺伝毒性無作用量）は得られず，LOGEL（遺伝毒性最小作用量）は 100 mg/kg/日と判断した。また，アブロシチニブ 30 mg/kg/日単独または不純物（PF-07103164, PF-07216658, PF-07103166）と混合したアブロシチニブ 30 mg/kg/日を投与したラット 13 週間試験で不純物を評価したところ，全般的な毒性プロファイルはアブ

ロシチニブと同様で，薬理作用に関連したものであった。アブロシチニブ単独および不純物を混合したアブロシチニブの NOAEL は共に 30 mg/kg/日と考えられた。

4.8. 認められた所見と薬物動態の関連

ラット，ウサギおよびカニクイザルにおいて，アブロシチニブの曝露量（C_{max} および AUC_{24}）は検討した用量範囲で用量増加に伴う増加を示した。ラットおよびカニクイザルでは曝露量に性差はみられず，蓄積性も認められなかった。

曝露量比は，非臨床試験における非結合型曝露量（C_{max} または AUC）と，日本人 AD 患者に臨床用量［200 mg QD］投与時の非結合型曝露量［C_{max} : 569 ng/mL（1.8 µmol/L），AUC : 2980 ng•h/mL（9.2 µmol•h /L）］[a]を用いて算出した。曝露量比は非結合型（ヒトの fu：0.36）に基づき算出した。血漿タンパク結合はラット，カニクイザルおよびヒトで同様であったが，マウスおよびウサギでは差異が認められた。非結合型 C_{max} および非結合型 AUC は非臨床試験における総濃度での C_{max} および AUC とマウス，ラット，ウサギおよびカニクイザルにおける非結合型分率（それぞれ 0.55，0.38，0.19 および 0.37）に基づき算出した。また，総濃度での曝露量比も算出した。

認められた主な所見とそのときの血漿中アブロシチニブ濃度および曝露量比を Table 7 に示す。

[a] 日本人 AD 患者に 200 mg QD 投与したときの C_{max}（1580 ng/mL）および AUC（8280ng•h/mL）に非結合型分率（fu）の 0.36 を掛けて非結合型 C_{max} および非結合型 AUC を算出した（CTD 2.7.2.3.3.4.2，Table 7，PMAR-EQDD-B745d- DP4-962 の母集団 PK 最終モデルによる推定，Table A9.1）。

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
単回投与安全性薬理試験					
ラットを用いた中枢神経系/呼吸系試験［[redacted]GR320］					
自発運動量↓	75	4070[c] (10700[c])	49000[c] (129000[c])	7.2 (6.8)	16 (16)
上記に加えて，体温↓	200	6690[c] (17600[c])	103000[c] (271000[c])	12 (11)	35 (33)
同上	600	13600 (35800)	262000 (689000)	24 (23)	88 (83)
ラットを用いた心血管系試験［[redacted]GR135］					
なし	100	3410 (8980)	44500 (117000)	6.0 (5.7)	15 (14)
カニクイザルを用いた心血管系試験［[redacted]GR321］					
心拍数↑，RR 間隔↓，PR 間隔↓，QT 間隔↓	15	381 (1030)	1840 (4980)	0.7 (0.7)	0.6 (0.6)
同上	40	825[d] (2230[d])	NA	1.4 (1.4)	NA
上記に加えて，嘔吐	80	1250[d] (3370[d])	NA	2.2 (2.1)	NA
上記に加えて，拡張期血圧↑	150	1360[d] (3680[d])	NA	2.4 (2.3)	NA
単回投与試験					
カニクイザルを用いた単回経口/静脈内投与トキシコキネティクス試験［[redacted]MA052］					
なし	150	4960/7920 (13400/ 21400) M/F	36900/ 100000 (99600/ 271000) M/F	8.7/14 (8.5/14) M/F	12/34 (12/33) M/F
反復投与毒性試験					
ラットを用いた7日間経口投与毒性試験［[redacted]MA026］					
体重増加量↓，網状赤血球数↓，白血球数↓，リンパ球数↓，胸腺重量↓，脾臓重量↓，胸腺小型化，腸間膜リンパ節および胸腺のリンパ球密度↓，脾臓での造血↓	50	1780 (4690)	12200 (32000)	3.1 (3.0)	4.1 (3.9)
上記に加えて，好酸球数↓，骨髄細胞密度↓，脾臓 PALS のリンパ球密度↓，大腿骨および脛骨の石灰化軟骨↓	150	3800 (9990)	47900 (126000)	6.7 (6.3)	16 (15)
上記に加えて，摂餌量↓，血小板数↓，好中球数↑，ALT↑，AST↑，GLDH↑，BUN↑，クレアチニン↑，アルブミン↑，リン↓，HDL↑，脾臓の小型化	300	5850 (15400)	77900 (205000)	10 (10)	26 (25)

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
ラットを用いた 1 ヵ月間経口投与毒性試験［[redacted]GR318］					
擦過傷［口，口唇，顎，肩または頸部：雄］，白血球数↓，リンパ球数↓，好酸球数↓，単球数（雄）↓，網状赤血球数（雄）↓，脾臓の実および比重量↓，胸腺の実および比重量↓，皮膚の創傷/瘢痕/痂皮（雄），胸腺のリンパ球密度↓，脾臓のリンパ球密度↓，腸間膜リンパ節の細胞密度↓，皮膚表在性びらん/潰瘍（雄）	25 (NOAEL)	2190 (5760)	13100 (34500)	3.8 (3.6)	4.4 (4.2)
上記に加えて，擦過傷（口，口唇，顎，肩および頸部：雌雄），血小板数（雄）↓，ALT（雌）↑，AST（雌）↑，総ビリルビン（雌）↑，ALP（雌）↑，総タンパク（雄）↑，アルブミン（雄）↑，グロブリン（雄）↑，A/G 比（雄）↑，胸腺の小型化（雌），鼠径大腿リンパ節の細胞密度↓，膝関節（大腿骨および脛骨）の骨形成不全，BAT の細胞空胞化（雌），皮膚表在性びらん/潰瘍（雌）	75	4330 (11400)	49400 (130000)	7.6 (7.2)	17 (16)
上記に加えて，好中球数（雌）↑，赤血球数（雌）↓，ヘモグロビン濃度（雌）↓，ヘマトクリット値（雌）↓，MCH（雌）↑，MCHC（雌）↑，RDW（雌）↑，網状赤血球数（雌）↑，ALT（雌雄）↑，AST（雌雄）↑，総ビリルビン（雌雄）↑，総タンパク（雌雄）↑，アルブミン（雌雄）↑，グロブリン（雌雄）↑，A/G 比（雄）↑，コレステロール↑，HDL↑，肝臓の実および比重量↑，皮膚の創傷/瘢痕/痂皮（雌雄），GALT のリンパ球密度↓，門脈周囲の肝細胞肥大，脾臓の髄外造血↑（雌），皮膚表面のびらん/潰瘍（雌雄），表皮の過角化	200	8890 (23400)	118000 (310000)	16 (15)	40 (37)
ラットを用いた 6 ヵ月間経口投与および 12 週間回復性試験［8289422（[redacted]MA056）］					
白血球数↓，リンパ球数↓，好中球数（雄）↓，好酸球数↓，単球数（雄）↓，血小板数↓，RDW（雌）↑，網状赤血球数（雄）↓，ALP（雌）↑，アルブミン（雌）↓，A/G 比（雌）↓，脾臓の実および比重量↓，胸腺の実および比重量↓，脾臓小型化，脾臓，胸腺，GALT および鼠径リンパ節のリンパ球密度↓，脾臓の髄外造血↑，肝臓の単核球浸潤↓	30	3460 (9110)	22200 (58500)	6.1 (5.8)	7.5 (7.1)

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
上記に加えて，皮膚のただれ/痂皮形成↑，血小板容積（雄）↑，赤血球数↓，ヘモグロビン濃度（雄）↓，ヘマトクリット値（雌）↓，RDW（雌雄）↑，カルシウム（雌）↓，尿中結晶，剖検での痂皮形成（雌），皮膚びらん/皮膚潰瘍（雌），皮膚肉芽腫（雌）	45 (NOAEL)（雄）	4180 (11000)（雄）	37200 (97800)（雄）	7.3 (7.0)	12 (12)
上記に加えて［血小板容積（雄）↓を除く］，体重（雄）↓，体重増加量（雄）↓，摂餌量（雄）↓，ヘマトクリット値（雌雄）↓，AST（雄）↑，ALT（雄）↑，前立腺のウイルス感染に伴う核内封入体を有する炎症 回復性試験：痂皮形成，体重増加量（雄）↓，摂餌量（雄）↓，単球数（雄）↓	70 (NOAEL)（雌）	6460 (17000)（雌）	53200 (140000)（雌）	11 (11)	18 (17)
カニクイザルを用いた 14 日間投与毒性試験［[redacted]MA068］					
白血球数↓，リンパ球数↓，胸腺の実および比重量（雄）↓，胸腺の小型化（雄），胸腺（雄），脾臓，腸間膜リンパ節および GALT のリンパ球密度↓	50	1270 (3420)	7440 (20100)	2.2 (2.2)	2.5 (2.4)
嘔吐，LDL↓，胸腺の実および比重量（雌）↓，胸腺，脾臓，腸間膜リンパ節および GALT のリンパ球密度↓	100	4740 (12800)	42600 (115000)	8.3 (8.1)	14 (14)
カニクイザルを用いた 1 ヵ月間投与毒性試験［[redacted]GR319］					
体重増加量（試験 8 日：雄）↓，網状赤血球数（雌）↓，ALT（雄）↑，AST（雄）↑，NK 細胞↓，IP-10（雌）↑，脾臓の細胞密度（雄）↓，骨髄の細胞密度（雄）↓	40	899 (2430)	5110 (13800)	1.6 (1.5)	1.7 (1.7)
上記に加えて，嘔吐（雄），赤血球数↓，ヘモグロビン濃度↓，ヘマトクリット値↓，網状赤血球数（雌雄）↓，リンパ球数（雌）↓，IP-10（雌雄）↑，胸腺の実および比重量（雌）↓，肝臓の実および比重量（雌）↑，脾臓胚中心の細胞密度（雌雄）↓，胸腺のリンパ球密度（雄）↓，骨髄の細胞密度（雌雄）↓	80 (NOAEL)	1400 (3780)	17400 (46900)	2.5 (2.4)	5.8 (5.7)
上記に加えて，嘔吐（雌雄），摂餌量（雄）↓，リンパ球数（雌雄）↓，単球数↓，T 細胞数↓，ヘルパーT 細胞数↓，細胞傷害性 T 細胞数↓，形質細胞数↓，B 細胞数（雄）↓，サイトメガロウイルス感染（雄）[e]	150	5220 (14100)	63300 (171000)	9.2 (8.9)	21 (21)

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
カニクイザルを用いた 9 ヵ月間投与毒性試験［8289421（[redacted]MA055）］					
リンパ球数（雌雄）↓，NK 細胞↓，抗 KLH IgM（雌）↓，抗 KLH IgG（雌）↓，胸腺の実および比重量（雌）↓，脾臓の実および比重量（雌）↓，脾臓および胸腺のリンパ球密度（雌）↓	15	319 (861)	2130 (5760)	0.6 (0.5)	0.7 (0.7)
上記に加えて，脾臓および胸腺のリンパ球密度（雌雄）↓，抗 KLH IgM（雌雄）↓，抗 KLH IgG（雌雄）↓ 回復性試験：抗 KLH IgM↓，抗 KLH IgG↓	35	803 (2170)	7920 (21400)	1.4 (1.4)	2.7 (2.6)
上記に加えて，脱毛（雌）↑，被毛菲薄化（雌）↑，赤血球数（雄）↓，ヘモグロビン濃度（雄）↓，ヘマトクリット値（雄）↓，リン（雄）↓，血清 IgA↓，胸腺の実および比重量（雌雄）↓	75 (NOAEL)	1910 (5170)	20400 (55200)	3.4 (3.3)	6.8 (6.7)
がん原性試験					
マウスを用いた 2 週間投与忍容性試験［8380217（[redacted]MA077）］					
摂餌量↓	100	583 (1060)	1830 (3320)	1.0 (0.7)	0.6 (0.4)
上記に加えて，体重↓，体重増加量↓	300 (MTD)	4870 (8850)	19100 (34700)	8.6 (5.6)	6.4 (4.2)
上記に加えて，死亡（雄 1 例，雌 1 例）[f]または瀕死期安楽殺（雄 4 例，雌 3 例）[f]，立毛	600	11600 (21100)	128200 (233000)	20 (13)	43 (28)
rasH2（wt/wt）マウスを用いた 1 ヵ月間経口投与用量設定試験［8384615（[redacted]GR044）］					
体重/体重増加量（雄）↓，摂餌量↓，単球数（雄）↑，リンパ球数（雌）↓，BUN（雄）↑，クレアチニン（雄）↑ 胸腺：実および比重量（雄）↓ 腎臓：嚢胞，変色または表面隆起，閉塞性腎症（雄で発現頻度・重篤度↑），腎盂拡張，急性腎盂炎	100/75[g]［雌の NOAEL（雄の NOAELは求められず）］	468/111 (850/201) 雄/雌	NA[h]/258 (NA[h]/469) 雄/雌	0.8/0.2 (0.5/0.1) 雄/雌	NA/0.1 (NA/0.1) 雄/雌

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
上記に加えて，体重/体重増加量（雌雄）↓，瀕死期安楽殺（TK 群の雄 2 例），赤血球数↓，ヘモグロビン濃度↓，ヘマトクリット値↓，MCH↓，MCV↓，血小板数↑，好中球数↑，好酸球数↑， ALP（雄）↑，総タンパク（雄）↑，カルシウム↑，アルブミン（雄）↑，グロブリン（雄）↑，コレステロール（雄）↑，BUN（雌雄）↑，クレアチニン（雌雄）↑ 腎臓：結晶 脾臓：細胞密度↓ 胸腺：細胞密度↓ 腸間膜リンパ節：細胞密度↓	250/150[i]	825/353 (1500/641) 雄/雌	2830/1550 (5150/2810) 雄/雌	1.4/0.6 (0.9/0.4) 雄/雌	0.9/0.5 (0.6/0.3) 雄/雌
死亡（死亡または瀕死期安楽殺。雄：主試験群 8 例および TK 群 4 例，雌：主試験群 3 例および TK 群 1 例），生存動物は試験 8 日/11 日（雄/雌）に安楽殺，円背位，削痩，体重↓，体重増加量↓，摂餌量↓ 腎臓：大型化，変色	450	4360/10900 (7930/19900) 雄/雌 試験8日/11日	26600/106000 (48300/ 192000) 雄/雌 試験8日/11日	7.7/19 (5.0/13) 雄/雌	8.9/36 (5.8/23) 雄/雌
rasH2（wt/wt）マウスを用いた 1 ヵ月間経口投与用量設定試験［8391764（[redacted]GR129）］					
なし	10	24.4/8.58 (44.4/15.6) 雄/雌	NA[h]/NA[h] 雄/雌	<0.1/<0.1 (<0.1/<0.1) 雄/雌	NA/NA 雄/雌
なし	30	69.3/22.9 (126/41.7) 雄/雌	170/NA[h] (309/NA[h]) 雄/雌	0.1/<0.1 (0.1/<0.1) 雄/雌	<0.1/NA (<0.1/NA) 雄/雌
ALT↑ 腎臓：閉塞性腎症（雄 1 例）	60 (NOAEL)	171/124 (310/226) 雄/雌	400/NA[h] (728/NA[h]) 雄/雌	0.3/0.2 (0.2/0.1) 雄/雌	0.1/NA (0.1/NA) 雄/雌
rasH2（tg/wt）マウスを用いた 6 ヵ月間経口投与がん原性試験［8398640（[redacted]GR243）］					
なし	10	53.0/33.1 (96.4/60.2) 雄/雌	61.1/50.1 (111/91.1) 雄/雌	0.1/0.1 (0.1/<0.1) 雄/雌	<0.1/<0.1 (<0.1/<0.1) 雄/雌
なし	20 (NOAEL) （雄）	156 (284)	134 (244)	0.3 (0.2)	<0.1 (<0.1)
非腫瘍性病変：胸腺上皮細胞過形成（雌），胸腺のリンパ球密度↓（雌）	25 (NOAEL) （雌）	144 (262)	151 (274)	0.3 (0.2)	<0.1 (<0.1)

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度（総濃度）	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度（総濃度）	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度（総濃度）	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度（総濃度）
上記に加えて，腎盂拡張，閉塞性腎症およびそれによる死亡	60（雄）	539 (980)	743 (1350)	0.9 (0.6)	0.2 (0.2)
腎盂拡張，閉塞性腎症およびそれによる死亡	75（雌）	710 (1290)	1760 (3200)	1.2 (0.8)	0.6 (0.4)
ラットを用いた104週間投与がん原性試験［8373335（[redacted]MA056）］					
なし	3	353 (930)	1200 (3150)	0.6 (0.6)	0.4 (0.4)
胸腺腫瘤，胸腺大型化 腫瘍性所見：胸腺上皮細胞の胸腺腫の発現頻度上昇（雌）	10	1340 (3530)	5780 (15200)	2.4 (2.2)	1.9 (1.8)
上記に加えて，生存率の低下（雄），体重増加抑制（雄），胸腺上皮細胞の過形成（雌），切歯の不正咬合，歯の白色化	30	4070 (10700)	28900 (76000)	7.2 (6.8)	9.7 (9.2)
生殖発生毒性試験					
ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験［655170（[redacted]GR089）］					
雄					
なし	30	2660 (6990)[j]	19200 (50600)[j]	4.7 (4.4)	6.4 (6.1)[j]
鼻または口周囲の赤色または透明の物質	45	4980 (13100)[j]	37200 (97800)[j]	8.8 (8.3)	12 (12)[j]
同上	70 (NOAEL)（雄の一般毒性および雄の生殖毒性）	4750 (12500)[j]	54000 (142000)[j]	8.3 (7.9)	18 (17)[j]
雌					
一腹あたりの着床後胚損失率（早期胚吸収）↑，二次的な一腹あたりの生存胚数↓	30	4070 (10700)[j]	22200 (58300)[j]	7.2 (6.8)	7.4 (7.0)[j]
同上	45	4600 (12100)[j]	NA	8.1 (7.7)	NA
上記に加えて，受胎率↓，二次的な妊娠率↓，黄体数↓に伴う着床数↓	70[k] (NOAEL)（雌の一般毒性のみ）	6270 (16500)[j]	NA	11 (10)	NA
ラットを用いた受胎能および1ヵ月間回復性試験［[redacted]GR261）］					
なし	3	354 (932)	1260 (3320)	0.6 (0.6)	0.4 (0.4)

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
なし	10 (NOAEL) (雌の生殖毒性)	1010 (2660)	4180 (11000)	1.8 (1.7)	1.4 (1.3)
体重↑，体重増加量・摂餌量（交配前）↑，受胎率および妊娠率↓，着床前および着床後死亡率↑，全同腹児死亡 回復性試験：所見なし	70 NOAEL (雌の一般毒性)	4790 (12600)	59700 (157000)	8.4 (8.0)	20 (19)
ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験［20055528（[redacted]GR073）］					
なし	10 (発生に関する NOAEL)	828 (2180)	4900 (12900)	1.5 (1.4)	1.6 (1.6)
第 13 肋骨短縮の発現頻度↑	30	1850 (4880)	22200 (58300)	3.3 (3.1)	7.4 (7.0)
上記に加えて，母動物の摂餌量↓，胎児 3 例死亡，後期胚吸収↑，着床後胚損失率↑，一腹あたりの胚死亡率または胚吸収率↑，胎児での腹側突起の減少を伴う頸椎弓，肋骨の肥厚および中足骨未骨化の発現頻度↑	60 (母動物の一般毒性に関する NOAEL)	2440 (6410)	34200 (90000)	4.3 (4.1)	11 (11)
ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験［20058757（[redacted]GR183）］					
なし	10	127 (667)	289 (1520)	0.2 (0.4)	0.1 (0.2)
なし	30	903 (4750)	1960 (10300)	1.6 (3.0)	0.7 (1.2)
胎児の前肢指骨の未骨化の発現頻度↑	75 (母動物の一般毒性/発生に関する NOAEL)	3190 (16800)	8170 (43000)	5.6 (11)	2.7 (5.2)
ラットを用いた出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験［00655212（[redacted]GR074）］					
なし	10 (F0 母動物の一般毒性/F1 の発生に関する NOAEL)	828[1] (2180)[1]	4900[1] (12900)[1]	1.5[1] (1.4)[1]	1.6[1] (1.6)[1]
難産，体重増加量↓（離乳前），平均体重↓（離乳時および離乳後），F1 雌雄の出生時体重↓	30	1850[1] (4880)[1]	22200[1] (58300)[1]	3.3[1] (3.1)[1]	7.4[1] (7.0)[1]
難産，F1 出生後生存率↓，F1 雌雄の出生時体重↓	60	2440[1] (6410)[1]	34200[1] (90000)[1]	4.3[1] (4.1)[1]	11[1] (11)[1]
幼若ラットを用いた経口投与毒性および 2 ヵ月間回復性試験［00655225（[redacted]GR039）］					

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型濃度 (総濃度)
白血球数（雌）↓，リンパ球数（雌）↓，脾臓重量↓，胸腺重量↓，大腿骨頭の小型化または変形，大腿骨の形態異常，大腿骨および脛骨の一次海綿骨↓ 回復性試験：大腿骨頭の小型化	5	375 (988)	1620 (4270)	0.7 (0.6)	0.5 (0.5)
上記（投与期間）に加えて，前後肢の使用障害または回転異常（生後 27 日以降）に伴う安楽殺（雄 1 例） 体重↓，体重増加量↓，摂餌量↓，白血球数↓，リンパ球数↓，大腿骨の長さおよび幅↓，肢端の回転異常，脛骨の屈曲，腸間膜リンパ節のリンパ洞内赤血球増加 回復性試験：後肢の回転異常，大腿骨頭の小型化または軟化，肢端の回転異常，大腿骨の形態異常（雌）	25	2030 (5340)	14700 (38600)	3.6 (3.4)	4.9 (4.7)
上記に加えて，前後肢の使用障害または回転異常（生後 16 日以降）に伴う安楽殺（雄 3 例，雌 2 例），骨格筋の腫瘤，肢端の骨折，肢端の変性，胸腺のリンパ球密度↓，骨格筋の石灰化 回復性試験：後肢の回転異常，体重↓，大腿骨の長さおよび幅↓，大腿骨頭の小型化または軟化，肢端の回転異常，骨の屈曲，大腿骨の形態異常	75	5240 (13800)	55900 (147000)	9.2 (8.7)	19 (18)
その他の毒性試験					
有色ラットを用いた光毒性試験［20052793（[redacted]MA095）］					
なし	300	9770 (25700)	148000 (390000)	17 (16)	50 (47)

Table 7.　主な所見とアブロシチニブの曝露量

主な所見	投与量 (mg/kg/日)	C_{max}[a] (ng/mL) 非結合型 濃度 (総濃度)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL) 非結合型 濃度 (総濃度)	C_{max} 曝露量比[b] 非結合型 濃度 (総濃度)	AUC 曝露量比[b] 非結合型 濃度 (総濃度)

A/G：アルブミン/グロブリン，ALP：アルカリホスファターゼ，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，AUC：血漿中濃度 - 時間曲線下面積，
AUC_{24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積，BAT：褐色脂肪組織，BUN：血中尿素窒素，
C_{max}：最高血漿中濃度，GALT：腸管関連リンパ組織，GLDH：グルタミン酸脱水素酵素，
HDL：高比重リポタンパク，Ig：免疫グロブリン，IP-10：インターフェロン誘導タンパク質 10，
KLH：キーホールリンペットヘモシアニン，LDL：低比重リポタンパク，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，MTD：最大耐量，NA：該当せず，NK：ナチュラルキラー，
NOAEL：無毒性量，PALS：動脈周囲リンパ鞘，PR：心電図の P 波の開始から QRS 群の開始までの時間，
QT：心電図の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間，RDW：赤血球分布幅，
RR：心電図の R 波の開始から次の R 波の開始までの時間，tg：トランスジェニック，wt：野生型，TK：トキシコキネティクス

a. 反復投与試験については，AUC および C_{max} は平均血漿中濃度を示す。特記しないかぎり，投与期間終了時付近に得た値を記載する。非結合型 C_{max} および AUC は，マウス，ラット，ウサギおよびカニクイザルの非結合型分率それぞれ 0.55，0.38，0.19 および 0.37 に基づき非臨床試験における総濃度での C_{max} および AUC を用いて算出した。

b. 曝露量比は，動物における曝露量（非結合型濃度）と臨床用量［200 mgQD］投与時の日本人 AD 患者における非結合型 C_{max}（569 ng/mL）および AUC（2980 ng•h/mL）を用いて算出した。総濃度での曝露量比は，動物における曝露量（総濃度）と臨床用量[200 mgQD]投与時の日本人 AD 患者における総濃度での C_{max}（1580 ng/mL）および AUC（8280 ng•h/mL）[CTD 2.7.2.3.3.4.2, Table 7，PMAR-EQDD-B745d- DP4-962 の母集団 PK 最終モデルによる推定，Table A9.1］を用いて算出した。

c. ラットを用いた 1 ヵ月間投与毒性試験（[redacted]GR318 試験）の試験 1 日の AUC および C_{max} を示す。

d. 心血管系試験（[redacted]GR321 試験）の投与後 4 時間の平均血漿中濃度を示す。

e. 150 mg/kg/日の雄全例で無症候性のサイトメガロウイルス感染と関連する病変が認められた。この所見はアブロシチニブを高用量で投与したときの薬理作用から予想される過度の免疫抑制と一致しており，所見が認められた臓器に対する直接的な毒性を示すものではなかった。サイトメガロウイルス感染は複数の器官でみられ，核内封入体を有する巨細胞を伴う好中球性および組織球性炎症を特徴としていた。所見が認められた器官は，腎臓，副腎，腸間膜リンパ節，心臓，胆嚢，空腸，回腸および脾臓であった。

f. 死亡または早期安楽殺に至った動物に認められた一般状態の変化は，間欠的な頭部振戦，円背位，半眼，冷触感，削痩，被毛粗剛および耳介蒼白であったが，死亡した雌 1 例のみ一般状態の変化は認められなかった。この試験はトランスジェニックマウスを用いたその後のがん原性試験の用量を選択するために計画されたもので，正確な死因を特定することはできなかったが，死因の特定は必須とは判断されなかった。

g. 450 mg/kg/日で瀕死状態が認められたため，100 mg/kg/日群の用量を試験 12 日から 75 mg/kg/日に減量した。

h. 測定可能な濃度のデータ数が 3 未満であった。

i. 250 mg/kg/日で体重減少が認められたため，試験 11～14 日に 4 日間休薬した後，試験 15 日から用量を 150 mg/kg/日に減量した。

j. C_{max} は試験 12 日の投与後 1 時間の値を示す。AUC は算出されなかったため，雄についてはラット 6 ヵ月間投与試験（8289422［[redacted]MA056］），雌についてはラット胚・胎児発生に関する試験（20055528［[redacted]GR073］の AUC を示す。。

k. 受胎能および初期胚発生に関する NOAEL は求められなかった。

l. この試験ではトキシコキネティクスパラメータ分析のための血液試料を採取しなかったため，ラット胚・胎児発生に関する試験［20055528（[redacted]GR073）試験］の妊娠 17 日の C_{max} および AUC を示す。

4.9. 標的臓器毒性

ラットまたはサルを用いた反復投与毒性試験で認められたアブロシチニブの標的臓器は，免疫・リンパ造血系（胸腺，脾臓，リンパ節，骨髄，赤血球パラメータおよび循環血中のリンパ球），骨および腎臓であった。また，安全性薬理試験では心血管系（心拍数および拡張期血圧），自発運動量および体温への影響がみられた。なお，アブロシチニブの投与により嘔吐，肝臓，皮膚，BAT への影響もみられたが，その毒性学的意義は低いと考えられた。

免疫・リンパ造血系

動物の免疫系にみられたアブロシチニブの影響は JAK 阻害剤にみられる既知の影響であり, 非臨床毒性試験は 12 歳以上の患者へのアブロシチニブの使用に必要となる免疫毒性の包括的な評価を行った。免疫系に及ぼすアブロシチニブの影響に関して毒性試験で検討したパラメータには以下のものが含まれる。

- サルの 1 ヵ月間および 9 ヵ月間投与試験における血中リンパ球サブセットのイムノフェノタイピング
- サル 9 ヵ月間投与毒性試験における血清グロブリン評価および TDAR 試験
- サル 9 ヵ月間投与毒性試験の 12 週間の休薬期間における免疫系パラメータ
- 最長 6 ヵ月間のラットおよび最長 9 ヵ月間のサルの反復投与試験における血液学的検査, リンパ系器官重量測定およびリンパ系組織の病理組織学的検査で認められた変化
- ヒト NK 細胞および細胞障害性 T 細胞の機能のアッセイならびにウイルス抗原特異的 T 細胞活性化に伴うサイトカイン産生のアッセイによる in vitro 評価

アブロシチニブの免疫系の評価は ICH S8 に準拠した。これらの試験成績をまとめると，想定外の免疫毒性はみられず，免疫・リンパ造血系（血中リンパ球の減少，脾臓あるいは胸腺重量の減少，脾臓，胸腺，リンパ節［腸間膜，鼠経］および GALT でのリンパ球の減少，TDAR の低下，好中球数, 好酸球数および単球数の変化, 赤血球パラメータの減少あるいは骨髄の細胞密度低下）が認められ，アブロシチニブの JAK 阻害により想定される変化と符合した。ラット 6 ヵ月間投与試験あるいはサル 9 ヵ月間投与試験における免疫系およびリンパ造血系に関する NOAEL は雄ラットで 45 mg/kg/日，雌ラットで 70 mg/kg/日，サルで 75 mg/kg/日（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 10 倍以上 [a]）であった。

Tg rasH2 マウスの 6 ヵ月間がん原性試験では, 計画屠殺まで生存した雌の 25 mg/kg/日以上でリンパ球の減少を伴う胸腺上皮細胞の過形成の発現頻度の上昇がみられたが，アブロシチニブ投与に関連するものの毒性ではないと考えられた。ラット 2 年間がん原性試験では，同様の胸腺上皮細胞の過形成が 30 mg/kg/日の雌のみに，良性胸腺腫（胸腺上皮細胞の腫瘍）が 10 および 30 mg/kg/日の雌で認められた。げっ歯類でみられた胸腺上皮細胞の過形成と腫瘍は，アブロシチニブの薬理作用である免疫調節作用に加え，加齢，性（雌のみ），動物の系統に関連したものと考えられた。加齢による胸腺の病変は胸腺のリンパ球（胸腺細胞）と胸腺上皮細胞間の相互作用の傷害となる可能性があり，その結果，異なった時点で様々な上皮サブセットの増殖活性が高まる [3]。また, 胸腺細胞における薬理学的な JAK シグナル伝達の阻害も胸腺細胞と上皮細胞の相互作用の中断の一因となった可能性が考えられる。さらに，げっ歯類の胸腺上皮細胞はエストロゲンにより刺激され，テストステロンによって抑制されることから [3]，雌のみにおいて作用がみられたことと一致する。既述のように加齢 Wistar Han ラットは免疫抑制剤によって進行がみられる胸腺腫が自然発生しやすい。

[a] 曝露量比はヒトに 200 mg QD 投与したときの C_{max}（1123 ng/mL）および AUC（5662 ng•h/mL）に非結合型分率（fu）の 0.36 を掛けたときの非結合型 C_{max}（404 ng/mL）および非結合型 AUC（2040 ng•h/mL を基に算出した（PMAR-EQDD-B745d- DP4-962 Table 13）。

アブロシチニブを投与した Wistar ラットの雌にみられた胸腺腫の発現頻度増加は，以下の理由からヒトにアブロシチニブを投与した場合のリスクとはならないと考えられる。

- アブロシチニブは遺伝毒性を示さない。
- 雌の Wistar Han ラットは加齢に伴う生理的な胸腺の退縮が遅れるので，自然発生性の胸腺腫に特に感受性が高い。しかしながら，ヒトではそのような性差はみられない。
- いずれの用量においても雄の Wistar Han ラットではアブロシチニブに関連した胸腺腫の発現頻度の増加はみられていない（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の最高 14 倍）。
- 最長 9 ヵ月間アブロシチニブを投与した非げっ歯類（サル）では，胸腺腫やその他の腫瘍はみられていない（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の最高 10 倍）。

ラットの幼若動物毒性試験では，75 mg/kg/日で胸腺のリンパ球減少がみられたが，アブロシチニブの薬理学的免疫調節作用と符合し，可逆的であったことから毒性学的意義の低い変化と考えられた。また，この病理組織学的所見は胸腺重量の減少および血中リンパ球数減少と関連していた。胸腺の細胞密度低下と胸腺および脾臓の重量低下は程度が軽い（軽微～軽度）ことおよび全体的な免疫系への影響がみられないことから，毒性的意義は低いと考えられた。JAK1/ JAK 3 阻害剤のトファシチニブでは幼若動物と成熟動物の毒性試験でリンパ球のイムノフェノタイピングのパラメータに明確な違いはみられなかった [4]。さらに，ラットやサルにトファシチニブを投与した際のリンパ球サブセットの変化はヒトとは質的，量的に異なっていた。したがって，このような免疫毒性の追加検討を行っても，ヒトにおける免疫学的影響やプロファイルまたは安全性を予測することは難しいと考える [4]。

骨

アブロシチニブに関連する骨の所見がラットの短期（1 ヵ月間以下）反復投与試験の高用量および高曝露量でみられた。ラットの 7 日間投与および 1 ヵ月間投与毒性試験で骨の形成不全（一次海綿骨の減少：細胞の変性，壊死あるいは炎症のない正常範囲内の成長板の変化）がみられた。これらの短期（7 日間および 1 ヵ月間投与）反復投与試験における投与開始時期はそれぞれ 6～8 週齢および 9 週齢であり，ヒトでは 12 歳以上に相当する年齢であった。骨の所見はそれぞれ 150 mg/kg/日以上および 75 mg/kg/日以上でみられ，1 ヵ月間投与試験における骨に関する NOEL は 25 mg/kg/日であった（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 6.4 倍）。

Table 8.　ラットの 7 日間および 1 ヵ月間投与試験でみられた骨への影響

									骨に関する NOEL
雄 SD ラットを用いた 7 日間投与毒性試験（[redacted]MA026）									
投与開始時週齢：6～8 週齢									
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**50**		**150**		**300**		**50（6x[a]）**
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	
動物数	5	0	5	0	5	0	5	0	
病理組織学的検査									
検査例数	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	
大腿骨/脛骨									
軟骨石灰化の抑制									
軽微	0	NA	0	NA	5	NA	2	NA	
軽度	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	
Wistar Han ラットを用いた 1 ヵ月間投与毒性試験（[redacted]GR318）									
投与開始時週齢：9 週齢									
投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**25**		**75**		**200**		**25（6.4x[a]）**
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
病理組織学的検査									
検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	
膝関節（大腿骨/脛骨）									
形成不全									
軽微	0	0	0	0	6	0	1	4	
軽度	0	0	0	0	4	10	6	6	
中等度	0	0	0	0	0	0	3	0	

a. 非結合型AUCでの曝露比

ラット（投与開始時 6～7 週齢：ヒトでは約 12 歳相当）[5]では 6 ヵ月間投与試験のいずれの用量（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の最高 26 倍）においても，サル（投与開始時 2 歳齢以上：ヒトでは約 8 歳齢相当）[5] では最長 9 ヵ月間投与試験のいずれの用量（14 日間投与試験，1 ヵ月間投与試験および 9 ヵ月間投与試験で，それぞれ臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の最高 21，31，10 倍）においても，一般状態，剖検所見，病理組織学的検査には異常はみられなかった。このことは，急速な成長期にあるラットでは骨の形成不全に対する高い感受性がみられるものの，成長期を過ぎたラットやサルには影響がないことを示すものである。

ヒトの青少年期（12 歳以上）では成長板は発達途上にあり，実験動物とヒトで骨の成長と発達パターンには類似性がある[6]ものの，アブロシチニブを投与したラットでみられた骨の形成不全の病理組織学的所見は，以下の理由から，12 歳以上の患者に臨床用量を投与してもリスクにはならないと考える。

- ラットでみられた病理組織学的所見に関する NOEL は，ラット 7 日間および 1 ヵ月間投与試験で臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC のそれぞれ 6 倍および 6.4 倍であった。

- 成長板は正常であり，細胞の変性，壊死あるいは炎症はみられなかった。

- 幼若ラットでみられた骨の形成不全は 2 ヵ月間の休薬により回復した。

- サルでは最長 9 ヵ月間（サル 9 ヵ月間投与試験の最高用量投与時の曝露量は臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 10 倍）までいずれの反復投与毒性試験（投与開始時 2 歳齢以上）においても，アブロシチニブ投与に関連した骨の病理組織学的所見はみられなかった。

以上のように，非臨床安全性データパッケージによって骨への影響は十分に明らかにされており，12 歳以上の患者へのアブロシチニブ投与の妥当性を裏付けているものと考える。

12 歳未満の小児へのアブロシチニブ投与を考慮し，幼若動物試験を実施した。幼若ラット毒性試験（ヒトの 3 ヵ月齢相当する 10 日齢で投与を開始）では，一般状態観察における骨の変化（前肢または後肢の回転異常または使用障害：25 mg/kg/日以上），骨折/骨の屈曲（25 mg/kg/日以上）および大腿骨頭異常（5 mg/kg/日以上）が認められた（NOAEL は求められず，これらの所見に回復性はみられなかった）。脛骨近位部と大腿骨遠位部の成長板直下の骨幹端でも一次海綿骨の減少がみられた。このほかに肢端や脛骨遠位部の骨にも影響がみられた。病理組織学的検査でみられた一次海綿骨の減少は休薬後に回復したが，この変化は 25 mg/kg/日以上で骨の大きさ（長さおよび幅の減少）に影響を及ぼし，75 mg/kg/日では休薬後も持続したことから，これらの用量では一般状態観察でみられた肢の回転異常および剖検でみられた骨折や骨の屈曲の原因となった可能性があり，一次海綿骨の減少は毒性変化と考えられた。特に，幼若動物の毒性試験における「一次海綿骨の減少」は，反復投与毒性試験でみられた大腿骨の「軟骨石灰化の抑制」および膝関節（大腿骨/脛骨）の「骨端軟骨の形成不全」と同質の変化を表していると考えられる。

ラットの長期投与毒性試験やサルのいずれの毒性試験でも骨への影響はみられず，また，10 日齢でアブロシチニブ投与を開始した幼若ラット毒性試験で骨の所見がみられたことと考え併せると，急速な成長期にあるラットにおける JAK 阻害には，生後早期に感受性が高い時期があると考えられる。このことは JAK1/ JAK 3 阻害薬であるトファシチニブについて実施した幼若ラットおよびサルの毒性試験成績によっても裏付けられている。トファシチニブで用いられた幼若ラットあるいはサルの年齢は，2 歳以上のヒトへの投与を前提に選定された。アブロシチニブのラット幼若試験（投与開始時 10 日齢）で用いられた試験デザインとは異なり，トファシチニブの幼若ラット毒性試験および幼若ラット受胎能試験では 21 日齢（ヒトの 2 歳齢相当）で投与を開始し，幼若サル 9 ヵ月間投与試験では約 13 カ月齢（ヒトの 4 歳齢相当）で投与を開始した。これらのラット/サル幼若動物試験ではアブロシチニブ投与でみられたような一般状態観察での四肢の使用障害，回転異常，剖検時の骨の屈曲，骨折あるいは長骨の長さの変化はみられなかった。なお，脛骨・橈骨など長骨の長さの計測は，幼若動物の骨成長に対する薬物関連の影響を調べる方法として推奨されている測定法である [7]。

以上のことおよびすべてのデータを総合的に考慮すると，急速な成長期にあるラットにおいて，アブロシチニブ投与による生後の骨発達に対する影響は，骨発達に感受性の高い特定の期間（一

般的には 21 日齢未満：ヒトの 2 歳齢未満に相当）に投与を開始した時に生じるものと考えられた。

腎臓

アブロシチニブ投与に関連してラットでみられた尿中の結晶，マウスでみられた結晶による閉塞性腎症は，げっ歯類の尿が高濃縮であることによるげっ歯類に特異的な現象と考えられ[2]，その結果，高濃度のアブロシチニブ代謝物が排泄された。

マウス尿中の代謝物を検索したところ，可溶性分画と抽出可能な薬物関連の沈殿には主に M4 が含まれ，未変化体を含むその他の薬物関連物質はわずかであった。M4 はヒトにおける酸化代謝物の 1 つであるが, ラットでみられた尿中の結晶, マウスでみられた結晶による閉塞性腎症はげっ歯類の高い尿濃縮によるげっ歯類に特異的な現象であり，ヒトへの外挿性はないと考えられた[2]。

非臨床試験動物種とヒトで代謝および排泄プロファイルは質的に類似することから，このようなげっ歯類と非げっ歯類の種差は，げっ歯類の腎臓の高濃縮能に関連している可能性が考えられる。生理学的には，ヒトや霊長類に比しラットやマウスは高濃縮尿を産生し，マウスには長いヘンレ係蹄や髄質に直細動脈があることと関連がある[2]。特に，ヒトの尿浸透圧は最高 300 mOsm/kg, カニクイザルの尿浸透圧は 182～1081 mOsm/kg である[8]のに対し，ラットとマウスの尿浸透圧は最高 4300 mOsm/kg である[2]。この高い尿濃度が尿中の結晶の形で代謝物（マウス尿中の M4）の沈殿を起こしやすくしていると考えられる。したがって，ラットでみられた尿中の結晶，マウスでみられた結晶による閉塞性腎症はげっ歯類の高い尿濃縮によるげっ歯類に特異的な現象であり，ヒトへの外挿性はないと考えられた[2]。

心血管系

サル単回投与安全性薬理試験で心拍数の増加（15 mg/kg/日以上）および拡張期血圧の上昇（150 mg/kg/日）がみられ，この時の曝露量比は臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 C_{max} のそれぞれ 0.9 倍および 3.4 倍であった。サル安全性薬理試験で 150 mg/kg/日投与時の平均血漿中アブロシチニブ濃度（1360 ng/mL，非結合型）は投与後 4 時間に測定されており，アブロシチニブの T_{max} が 2.2 時間であることを考慮すると 150 mg/kg/日投与時の真の C_{max} よりも過小評価されていると考えられる。したがって，サルに 150 mg/kg/日投与時の C_{max} はサル単回投与試験（[redacted]MA052）の C_{max}（4960 ng/mL，非結合型 ; 臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 C_{max} の 12 倍）を用いるほうが妥当と考える。投与後 22 時間以内にはすべての値が対照群と同等まで低下した。ラットおよびサルの反復投与毒性試験では心血管系および心電図パラメータ（QT および QTc 間隔を含む）への影響はみられなかった。

雄ラットを用いた in vivo 心血管系評価では，心拍数，血圧，体温および活動性にアブロシチニブによる影響はみられなかった。

ラットの最長 6 ヵ月間およびサルの最長 9 カ月間の毒性試験では，アブロシチニブ投与に関連した血栓，塞栓あるいは血液凝固パラメータへの影響はみられなかった。

自発運動量および体温

神経および肺機能についてのラットを用いた安全性薬理試験では，75 mg/kg/日以上で自発運動量の減少が，200 mg/kg/日以上で体温の低下（-0.6°C）がみられた。しかしながら，一般毒性試験では一般状態観察で活動性低下はみられず，安全性薬理試験でもラットの心血管に対する試験（テレメトリーによる運動量評価）やサルの心血管系に対する試験では影響はみられなかった。ラットの神経機能評価でみられた自発運動量の減少は水平移動の減少（75，200 および 600 mg/kg/日でそれぞれ-40%，-46%，-49%，対照群との比較）と垂直移動の減少（75，200 および 600 mg/kg/日でそれぞれ-46%，-48%，-59%）によるものであった。FOB の他のパラメータに影響はみられなかった。

その他の所見

肝臓

マウス，ラットおよびサルで血清トランスアミナーゼの変動，肝重量の変化あるいは肝細胞肥大が認められたが，肝障害を示す病理組織学的所見（肝細胞の変性，壊死あるいは炎症）はみられず，毒性学的意義の低い変化と考えられた。事実，マウス，ラット，サルのいずれの試験でも肝細胞の変性，壊死，炎症，色素沈着あるいは過形成は認められなかった。肝毒性を示唆する病理組織学的変化や臨床病理学的変化を伴わないげっ歯類の肝細胞肥大は適応反応であり，毒性学的意義の低い変化でヒトへの外挿性はほとんどないと考えられている[9]。ラット 6 ヵ月間投与試験およびサル 9 ヵ月間投与試験における肝臓に関する NOAEL はそれぞれ 70 mg/kg/日および 75 mg/kg/日（臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC のそれぞれ 26 倍および 10 倍）であった。

皮膚

アブロシチニブ投与に関連した皮膚への影響は，ラットでは程度は軽く，限局性で，発現頻度も低く，サルでは関連する病理組織学的変化はなく，両動物種の全般的な健康状態に影響を及ぼさなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。ラット 6 ヵ月間投与試験およびサル 9 ヵ月間投与試験における皮膚に関する NOAEL はラットで 70 mg/kg/日，サルで 75 mg/kg/日であった。ラット 6 ヵ月間投与試験でみられた皮膚の所見は 12 週間の休薬期間中もみられた。サル 9 ヵ月間投与試験では 75mg/kg/日でも毒性学的に意義のある皮膚の所見はみられず，この時の曝露量は臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 10 倍であった。

嘔吐

サルの 1 ヵ月間投与試験，14 日間投与試験および心血管系評価試験では，アブロシチニブ投与に関連した嘔吐が 80 mg/kg/日以上の用量でみられたが，9 ヵ月間投与試験ではアブロシチニブ投与に関連した嘔吐はみられなかった。また，いずれの毒性試験においても消化管の剖検所見および病理組織学的所見はみられなかった。摂食下（給餌後約 1～3 時間に投与）でサルに投与した単回投与試験および 9 ヵ月間投与試験（[redacted]MA052 および 8289421）では嘔吐はみられなかった。

褐色脂肪組織

ラット 1 ヵ月間投与試験の雌で 75 mg/kg/日以上の投与により肩甲骨間の褐色脂肪組織（BAT）にアブロシチニブ投与に関連した細胞質内の小空胞の増加が観察されたが，炎症や細胞変性はみら

れず，毒性学的意義の低い変化と考えられた。BAT 内の空胞の大きさや数は動物の代謝状態に応じて多様であり，細胞内の小空胞は，活動性の高い（より代謝が活発な）げっ歯類の BAT でみられる [10]。観察された所見は, BAT 中の空胞の大きさが正常で生理的な変動範囲内のものであり，その程度も軽く，この所見に伴う炎症や細胞変性もみられなかったことから，毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

5. 総括及び結論

効力を裏付ける試験として，各 JAK ファミリーの阻害，細胞増殖の阻害およびヒト全血/PBMC での STAT リン酸化阻害によるアブロシチニブの in vitro 特性の確認ならびに関節炎モデル動物での in vivo 試験を実施した。

副次的薬理試験として，広範な受容体，トランスポーター，イオンチャネルおよび酵素に対するアブロシチニブの作用を評価した。

安全性薬理試験として，心血管系への影響を in vitro 試験（hERG/ Nav1.5 電流に対する検討）および in vivo 試験で心血管系，呼吸系，中枢神経系に対する影響を検討した。hERG 電流に対する検討，心血管系，呼吸系，中枢神経系に対する検討は GLP を遵守して実施した。また，アブロシチニブの活性代謝物である M1 および M2 について，hERG，Nav1.5 および Cav1.2 に対する阻害能を評価した。

アブロシチニブは ATP との結合を遮断することにより， JAK1 を選択的かつ可逆的に阻害する経口投与が可能な低分子である。他の 3 種類の JAK アイソフォーム（JAK2，JAK3 および TYK2）よりも JAK1 に対する選択性が高く（それぞれ 28 倍，340 倍超，43 倍），また，広範なキナーゼ群と比較しても選択性が高い。2 分子の JAK アイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内では，JAK1 を介するサイトカインのシグナル伝達を選択的に阻害し（JAK1/TYK2 を介した IFNαのシグナル伝達［IC_{50}：32.5 nmol/L］など），JAK2 のみが介在する受容体あるいは JAK2/TYK2 が介在する受容体に対するよりも阻害活性が高い（JAK2/JAK2 を介した EPO のシグナル伝達の IC_{50} : 794 nmol/L，JAK2/TYK2 を介した IL-23 のシグナル伝達の IC_{50} : 2130 nmol/L）。この JAK1 阻害に比べて比較的弱い JAK2 阻害は臨床用量での EPO や TPO 阻害あるいは JAK2 の二量体依存性受容体に関連する貧血や血小板減少などの作用を軽減すると考えられる。アブロシチニブのヒト循環血中代謝物 2 種（M1 および M2）は，アブロシチニブと同様に JAK1 依存性経路を介したサイトカイン阻害プロファイルを示したが，同様にヒト循環血中に認められる M4 は薬理活性を示さなかった。

副次的薬理試験では MAO-A および KDR キナーゼ（VEGFR2）に対する阻害作用がみられた。MAO-A に対する阻害は可逆的であった。カニクイザルの反復投与毒性試験では VEGF に関連する影響はみられなかった。以上のように，検討した受容体，トランスポーター，イオンチャネルおよび酵素が関与する安全性上の懸念はないと考えられた。

アブロシチニブ，M1 および M2 について，心筋イオンチャネル（hERG，Nav1.5，Cav1.2）には臨床用量での影響はないと考えられた。

In vivo の安全性薬理試験ではラットで自発運動量および体温低下，カニクイザルで心拍数および拡張期血圧の上昇がみられた。QTc 延長を含む QT 間隔の変化は認められなかった。

アブロシチニブおよびヒトにおける酸化代謝物 M1，M2 または M4 の吸収，分布，代謝および排泄を様々な in vitro 試験および in vivo 試験で評価した。ヒトにアブロシチニブを反復経口投与したときの定常状態においては，M2 および M4 が血中の主代謝物（10%超）であると考えられた。In vivo 試験は主として毒性試験で使用した動物種であるマウス，ラットおよびサルを用いて検討し，血漿中濃度推移の検討にはミニブタも用いた。投与経路は，静脈内または臨床投与経路である経口投与とした。吸収，代謝および薬物トランスポーターに関する検討には目的に応じた in vitro 試験系を用いた。分布ならびにヒトの代謝および排泄の検討には[^{14}C]アブロシチニブも使用した。血漿中のアブロシチニブ濃度の定量には高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いた。

アブロシチニブの経口バイオアベイラビリティはラット，カニクイザルおよびヒトでそれぞれ約 96%，約 10%および約 60%であった。ラットおよびサルにアブロシチニブを反復経口投与した毒性試験において，アブロシチニブの曝露量は，用量の増加に伴い増加した。ラットおよびサルにおいて，曝露量の性差および反復投与後の蓄積性は認められなかった。

In vitro において，アブロシチニブは P-糖タンパク質（P-gp）および BCRP の基質となることが示されたが，ヒトではアブロシチニブの経口吸収率は概して良好であったことから，膜透過は主として受動拡散によるものであり，消化管吸収における排出トランスポーターの寄与は小さいと考えられた。

[^{14}C]アブロシチニブを有色ラットに単回経口投与したところ，放射能は迅速に組織および体液に広く分布し，ブドウ膜，肝臓，腎臓，副腎および唾液腺で高い放射能濃度を示した。また，中枢神経系組織への分布は限定的であり，アブロシチニブは排出トランスポーターの基質となることと符合していた。[^{14}C]アブロシチニブ由来放射能のメラニン含有組織（ブドウ膜，眼球，有色素皮膚など）への分布は，塩基性薬物によくみられるメラニン親和性と符合していたが，一般的に毒性学的意義は乏しいと考えられている。これは，有色ラットにアブロシチニブを投与したときに眼毒性が認められなかったことにより裏付けられた。アブロシチニブおよび M1，M2 および M4 の蛋白結合率は，いずれも低度から中等度であった。

In vitro および in vivo における代謝物の評価から，アブロシチニブの代謝にはシトクロム P450（P450）による酸化が関与しており，CYP2C19（約 50%），CYP2C9（30%）および CYP3A4（11%）による代謝がアブロシチニブの主な消失経路であると考えられた。アブロシチニブの消失機序における代謝の寄与は 84.4%であったが，M1，M2 および M4 の消失機序における代謝の寄与は小さく 2.5%～20%であった。健康被験者にアブロシチニブを反復経口投与したときの定常状態においては，M2 および M4 が血漿中の主代謝物（10%超）として認められ，M1 は 10%未満であり，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

マウス，ラットおよびヒトにおける未変化体の尿中排泄はわずかであったが，M1，M2 および M4 の主な排泄経路は OAT3 を介した尿中排泄であった。また，授乳中の雌ラットにアブロシチニブを投与したところ，乳汁中排泄が認められた。

アブロシチニブは，CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の基質となり，これらの阻害薬ならびに P450 誘導薬による薬物相互作用を受ける可能性が示唆された。

アブロシチニブ，M1，M2 および M4 は検討した P450 分子種に対して競合的阻害作用を示さなかったが，CYP3A，CYP2C19 または CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。アブロシチニブは CYP3A4 および CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示したが，M1，M2 および M4 の P450 誘導能はアブロシチニブの誘導能を下回っていた。ミダゾラム（CYP3A の典型基質）を併用した臨床試験ではアブロシチニブによりミダゾラムの曝露量は大きく変化せず，また in vitro におけるアブロシチニブまたは代謝物のこれらの P450 阻害または誘導の程度はいずれも弱かったことから，アブロシチニブ，M1，M2 および M4 が臨床においてこれらの P450 を阻害または誘導することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

アブロシチニブならびに M1，M2 および M4 は検討した UGT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。また，アブロシチニブは検討した SULT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。

アブロシチニブは OATP1B1 および OATP1B3 の基質とはならず，これらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。アブロシチニブは OAT1，OCT2 および BSEP に対して阻害作用を示さなかったが，OAT3，P-gp，BCRP，MATE1 および MATE2K に対して阻害作用を示した。これらの基質と併用した臨床試験結果から，アブロシチニブは臨床において P-gp を阻害する可能性が示された。

M1，M2 および M4 は OAT3 の基質となり，OAT3 阻害薬による薬物相互作用を受ける可能性が示唆された。一方，これらの代謝物がトランスポーター阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

単回および反復投与毒性試験によりアブロシチニブを評価した。反復投与試験の投与開始時のラット（約 6～7 週齢：ヒトの 12 歳相当）およびカニクイザル（2～4 歳齢：ヒトの 8 歳相当）の年齢は，ヒトでは青少年期（12 歳以上）に相当する。

代謝物の M2 および M4 については，5 日間反復投与 PK 試験においてラット 6 ヵ月間投与試験の NOAEL である雄 45 mg/kg/日，雌 70 mg/kg/日を投与し，曝露量を測定した（CTD 2.6.4.5.3.2）。臨床用量［200 mg QD］投与後の定常状態における曝露量と比較すると，曝露比（総 AUC 比）は M2 で 0.5 倍超，M4 で 4 倍超であった。これらの代謝物については，ラットの NOAEL で十分な曝露量に達していると考えられたことから，ICH M3(R2)に従い，追加の毒性試験は必要ないと考えられた。

がん原性については，Tg マウスの 6 ヵ月間投与がん原性試験およびラット 2 年間投与がん原性試験の 2 試験を実施した。Tg マウスの 6 ヵ月間投与がん原性試験では，アブロシチニブ投与に関連する腫瘍はみられなかった。雌マウスでは胸腺上皮細胞過形成の発現頻度の上昇がみられ，アブロシチニブ投与に関連する所見と考えられた。ラットの 2 年間がん原性試験では 10 mg/kg/日以上の雌で良性胸腺腫の発生頻度の上昇（CTD 2.6.6.6.2.1 および 1.8.1，臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 2.8 倍以上 [a]）がみられ，アブロシチニブ投与に関連する所見と考えられたが，アブロシチニブには遺伝毒性はないことから，遺伝毒性以外のメカニズムの関与が示唆された。また，他の JAK 阻害剤（トファシチニブ）やその他の免疫抑制剤（ELIDEL® ［ピ

[a] 曝露量比はヒトに 200 mg QD 投与したときの AUC（5662 ng•h/mL）に非結合型分率（fu）の 0.36 を掛けたときの非結合型 AUC（2040 ng•h/mL を基に算出した（PMAR-EQDD-B745d- DP4-962 Table 13）。

メクロリムス］，USPI，2014）でもラット 2 年間投与がん原性試験で胸腺腫の発生頻度上昇が報告されている。

アブロシチニブは雄の受胎能に影響を与えなかった。雌では受胎能の低下が認められたが，1 ヵ月間の休薬により回復性がみられた。ラットおよびウサギの胚・胎児発生試験では，胎児に奇形がみられなかったことから，アブロシチニブ投与による催奇形性は認められなかった。また，胸部，腹部および骨盤腔内の器官に異常がみられなかったことから，アブロシチニブ投与による母動物への影響は認められなかった。ラットの胚・胎児発生試験では 60 mg/kg/日で胚・胎児の生存率の低下（CTD 2.6.6.7.2.2 および 1.8.1，臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 17 倍）がみられ，次世代の発生に関する NOAEL での曝露量は臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 2.4 倍であった。ラットの出生前および出生後の発生に関する試験では 30 mg/kg/日以上で出生児体重または出生後生存率の低下（CTD 2.6.6.7.3 および 1.8.1，臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 11 倍以上）がみられ，母動物および次世代の発生に関する NOAEL（10 mg/kg/日）での曝露量は臨床用量［200 mg QD］投与時のヒト非結合型 AUC の 2.4 倍であった。

有色の Long-Evans ラットにアブロシチニブを経口投与したところ，皮膚または眼に光毒性を示す所見は認められなかった。

マウス，ラットおよびサルにおけるアブロシチニブの標的臓器は，免疫・リンパ造血系，骨および腎臓であった。想定外の免疫毒性はみられず，免疫・リンパ造血系でみられた変化はアブロシチニブの JAK シグナル伝達阻害により予想されたものであった。最長 6 ヵ月間のラット反復投与毒性試験および最長 9 カ月間のサル反復投与毒性試験では，アブロシチニブ投与に関連した血栓，塞栓あるいは血液凝固パラメータへの影響はみられなかった。

アブロシチニブ投与に関連する骨の所見がラット短期間反復投与（1 ヵ月以内）毒性試験でみられた。成熟ラットにみられた骨の病理組織所見は 12 歳以上の患者に臨床用量を投与する際のリスクとはならないと考えられた。

腎臓の所見として，ラット 6 ヵ月間投与試験で尿中の結晶，マウスで結晶による閉塞性腎症が認められたが，サルでは尿中の結晶や腎臓の所見は認められなかった。尿中での結晶の形成はげっ歯類の高い尿濃縮によるげっ歯類に特異的な現象であり，ヒトにおけるリスクとはならないと考えられた[2]。マウスにおける尿中の薬物関連沈殿物は主に代謝物 M4 を含んでいた。

以上の非臨床安全性試験の成績は 12 歳以上の患者へのアブロシチニブ投与の妥当性を裏付けているものと考える。なお，12 歳未満の患者へのアブロシチニブ投与を考慮し，幼若ラット毒性試験を実施した。幼若ラットの用量設定試験ではアブロシチニブに関連した影響はみられなかった。10 日齢から 5 mg/kg/日以上を投与した幼若ラット毒性試験では，骨の変化（前肢または後肢の回転異常または使用障害，骨折，大腿骨頭異常がみられ，NOAEL は求められなかった。トファシチニブの幼若ラット毒性試験（21～49 日齢）では，トファシチニブに関連した骨および関節の発達への影響はみられなかった。これらのことから，JAK 阻害剤における骨への影響には，ヒトにおける 2 歳齢未満に相当する生後の明らかな感受性期があるものと考えられる。

以上のように，アブロシチニブが 12 歳以上の AD 患者への使用されることに対して，非臨床での薬理，薬物動態および毒性は充分に評価されていると考える。

6. 参考文献

[1] Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. Immunol Res. 2012; 52 (3):211-23.

[2] Radi ZA. Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development. Int J Toxicol 2019;38(3):215-27.

[3] Willard-Mack CL, Elmore SA, Hall WC, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse hematolymphoid system. Toxicol Pathol 2019;47(6):665-783.

[4] Collinge M, Ball DJ, Bowman CJ, et al. Immunologic effects of chronic administration of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in cynomolgus monkeys and rats - Comparison of juvenile and adult responses. Regul Toxicol Pharmacol 2018;94:306-22.

[5] Kim NN, Parker RM, Weinbauer GF, et al. Points to consider in designing and conducting juvenile toxicology studies. Int J Toxicol 2017;36(4):325-39.

[6] Zoetis T, Tassinari MS, Bagi C, et al. Species comparison of postnatal bone growth and development. Birth Defects Res. (Part B) 2003;68(2):86-110.

[7] ICH S11. Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. 14 April 2020.

[8] Weekley LB, Deldar A, Tapp E. Development of renal function tests for measurement of urine concentrating ability, urine acidification, and glomerular filtration rate in female cynomolgus monkeys. Contemp Top Lab Anim Sci. 2003;42(3):22-5.

[9] Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, et al. Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes- conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. Toxicol Pathol 2012;40(7):971-94.

[10] Arbuthnott E. Brown adipose tissue: structure and function. Proc Nutr Soc 1989;48(2):177-82.