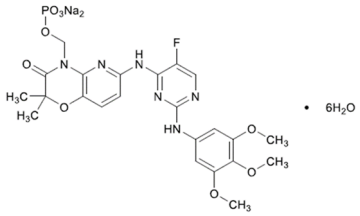
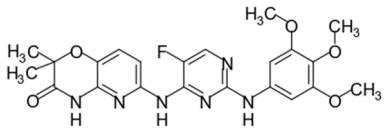
目次

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 6
2.6.6.2.1 マウス単回投与毒性評価 6
2.6.6.2.1.1 R406 ベシル酸塩：マウス単回投与毒性評価 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1 マウス反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1.1 R788：マウス 13 週間反復投与試験 6
2.6.6.3.2 ラット反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.2.1 R406 ベシル酸塩：ラット 28 日間反復投与試験（免疫毒性を含む）及び 14 日間回復試験 7
2.6.6.3.2.2 ホスタマチニブカルシウム塩：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験 8
2.6.6.3.2.3 R788：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験 10
2.6.6.3.2.4 R788：ラット 13 週間又は 26 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験 11
2.6.6.3.3 サル反復投与毒性試験 13
2.6.6.3.3.1 R406 ベシル酸塩：サル 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験 13
2.6.6.3.3.2 R788：サル 13 週間又は 39 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験 14
2.6.6.4 遺伝毒性試験 16
2.6.6.4.1 *In vitro* 試験 16
2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 16
2.6.6.4.1.2 R406 ベシル酸塩：*in vitro* 染色体異常試験 16
2.6.6.4.2 *In vivo* 試験 17
2.6.6.4.2.1 R406 ベシル酸塩：マウスの骨髄小核試験 17
2.6.6.5 がん原性試験 17
2.6.6.5.1 R788：マウス 104 週間がん原性試験 17
2.6.6.5.2 R788：ラット 104 週間がん原性試験 19
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 22
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 22
2.6.6.6.1.1 R788：ラットの受胎能及び一般生殖能試験 22
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 23
2.6.6.6.2.1 R788：ラットの胚・胎児発生に関する試験 23
2.6.6.6.2.2 R788：ウサギの胚・胎児発生に関する試験 23
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 24
2.6.6.6.3.1 R788：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（出生後の行動/機能及び発達免疫毒性評価を含む） 24
2.6.6.6.4 新生児を用いた試験 25
2.6.6.6.4.1 R788：幼若ウサギを用いた 4 週間投与試験 25

2.6.6.7 局所刺激性試験 26
2.6.6.8 その他の毒性試験 27
2.6.6.8.1 光毒性試験 27
2.6.6.8.1.1 R406 ベシル酸塩：BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞のニュートラルレッド取り込みによる *in vitro* 光毒性試験 27
2.6.6.8.2 免疫毒性試験 27
2.6.6.8.2.1 R788：連鎖球菌宿主抵抗性マウスモデル 27
2.6.6.8.2.2 R788：インフルエンザウイルス宿主抵抗性マウスモデル 27
2.6.6.8.2.3 R788：リステリア菌宿主抵抗性マウスモデル 28
2.6.6.8.3 不純物に関する試験 28
2.6.6.8.3.1 潜在的不純物に関する細菌を用いる復帰突然変異試験 28
2.6.6.8.4 その他の毒性試験 28
2.6.6.8.4.1 R788：APOE*3 Leiden マウスへのロスバスタチン併用投与試験 28
2.6.6.9 考察及び結論 30
2.6.6.10 図表 32
2.6.6.11 参考文献 33

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
R788 ホスタマチニブナトリウム水和物 R935788	Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate		原薬
R406 R940406	—		活性本体
ホスタマチニブカルシウム塩	—	—	R788 遊離酸のカルシウム塩

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APOE	Apolipoprotein E	アポリポ蛋白 E
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 up to last quantifiable time point t	定量可能な時点 t までの血漿中濃度—時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
bid	bis in die (twice daily)	1 日 2 回投与
CAC	Carcinogenicity Assessment Committee	がん原性評価委員会
C_{max}	Maximum plasma (peak) drug concentration	最大（最高）血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulphoxide	ジメチルスルホキシド
EC	Erythrocytes	赤血球
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
IC_{50}	Concentration giving 50% of maximum inhibitory activity	50%阻害濃度
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITP	Immune thrombocytopenia Idiopathic thrombocytopenia purpura	特発性血小板減少性紫斑病
KLH	Keyhole limpet haemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
M:E	Myeloid: Erythroid	骨髄球：赤芽球比
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MUS	Mouse Urologic Syndrome	マウス泌尿器症候群
PCE	Polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PG	Propylene glycol	プロピレングリコール
Ret	Rearranged during transfection proto-oncogene	トランスフェクション時に再構成したがん原遺伝子
SD	Sprague-Dawley	Sprague-Dawley 系（ラット）
Syk	Spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TPGS	d-alpha-tocopheryl-polyethylene-glycol-1000-succinate	トコフェリルポリエチレングリコールコハク酸
UV-A	Ultraviolet-A	紫外線 A 波
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
w/w	Weight per weight	重量比

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

非臨床毒性試験では、被験物質として R788（ホスタマチニブナトリウム水和物又は R935788）、ホスタマチニブカルシウム塩及び R788 の活性本体である R406（R940406）のベシル酸塩を用いて実施した。R788 は経口投与後に速やかに R406 に代謝される。ラット及びカニクイザルで高い全身曝露が確認されたことから、重要な毒性試験は両動物種を用いて実施した。R788 及び R406 の代謝は、ヒトと毒性試験に供したすべての動物種で類似すると考えられ、ヒトに特異的な代謝物は検出されなかった。したがって、活性本体の R406 以外に、代謝物に関する毒性試験は実施しなかった。なお、試験系への十分な曝露下で毒性評価を行うため、主要な毒性試験は 1 日 2 回の経口投与で実施した。各項に記載したホスタマチニブカルシウム塩及び R406 ベシル酸塩の投与量は、特に記載のない限り、すべて R406 の投与量として記載した。

本薬の開発初期に実施された R406 ベシル酸塩の *in vivo* 及び *in vitro* 毒性試験（遺伝毒性試験等）では、DMSO 等の有機溶媒で調製した被験物質を用いて実施した。一方、R788 は R406 よりも溶解性が高く、R788 は消化管内で ALP によって加水分解されて R406 が生成される。R788 の主要な *in vivo* 毒性試験では、水溶性媒体で調製した被験物質を用いて実施した。また、R406 ベシル酸塩の毒性試験で用いた媒体（40% TPGS）は、主としてサルの毒性試験において食欲不振及び便性状異常を引き起こし、その忍容性が課題となった。一方、R788 のすべての毒性試験及びがん原性試験で用いた媒体（0.1% carboxymethylcellulose sodium、0.1% methylparaben sodium、0.02% propylparaben sodium を精製水に溶解 [w/w]）では、同様の所見を誘発しなかった。

マウス 13 週間反復投与試験（投与量：300 mg/kg/日まで）及びラット 4～26 週間反復投与試験、並びにサル 4～39 週間反復投与試験（投与量：100 mg/kg/日まで）では、リンパ造血系及び肝機能マーカーの軽度な変動が認められたが、休薬後の回復性が確認されている。ラット及びウサギ生殖発生毒性試験、並びにウサギ幼若動物毒性試験（投与量：2.5～60 mg/kg/日）では、生殖発生毒性及び幼若動物の骨成長に対する影響が認められた。ラット受胎能試験（投与量：40 mg/kg/日まで）では、雄の生殖能に対する毒性は認められなかった。遺伝毒性試験では、変異原性及び染色体異常誘発性は認められず、ラット及びマウスがん原性試験では、R788 はがん原性を有しないことが示された。免疫学的宿主抵抗性モデル（連鎖球菌、リステリア菌及びインフルエンザウイルス）では、R788 は免疫機能に対する毒性を示さなかった。

毒性試験から得られた重要な結果を以下に要約する。

- 急性毒性試験は実施しなかった。R406 ベシル酸塩を用いたマウス小核試験の用量設定試験において、400 mg/kg（200 mg/kg を 3 時間間隔で 2 回投与）では毒性症状及び 1/6 例に死亡が認められたが、200 mg/kg の単回投与では忍容性が確認された。
- R788 を用いたマウス 13 週間反復投与試験では、最高用量の 300 mg/kg/日で肝機能マーカーの軽度上昇及びリンパ球減少が認められたが、MTD の設定根拠としては不十分と考えられた。
- ラットの反復投与試験は、R406 ベシル酸塩及びホスタマチニブカルシウム塩（28 日間まで）、並びに R788（26 週間まで）を用いて実施した。これらの試験では、体重増加量の減少、リンパ造血系の可逆的な変化として白血球及びリンパ球の減少、骨髄細胞密度の減少、脾臓及

び胸腺の重量低下、並びに肝重量の低下を伴う可逆的なトランスアミナーゼの上昇が認められた。その他、ホスタマチニブカルシウム塩を用いた試験では尿中結晶及び胃の炎症が、R788 の 28 日間及び 26 週間反復投与試験では大腿骨頭の軟骨形成異常が、R788 の 26 週間反復投与試験では副腎の空胞化の増加が認められた。

- カニクイザルの反復投与試験は、R406 ベシル酸塩（28 日間まで）及び R788（39 週間まで）を用いて実施した。これらの試験では、一過性又は散発的な消化管障害、可逆的な血液学的パラメータの低下及びトランスアミナーゼの上昇、並びにラットと同様に骨髄細胞密度の減少が認められた。
- R788 を用いた生殖発生毒性試験では、ラット及びウサギにおいて着床後胚死亡率の高値、胎児体重の低値、胎児の骨格、泌尿器及び主要血管の変異、並びに奇形が認められた。雌の受胎率の低下は胚・胎児発生毒性試験の所見と関連すると考えられた。一方、雄の生殖能に対する影響は認められなかった。出生児に対しては生存率の低値、並びに発育及び性成熟遅延が認められたが、学習行動及び生殖機能に影響は認められなかった。
- *In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では、R788、ホスタマチニブカルシウム塩及び R406 ベシル酸塩に、変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった。5 種類の不純物の細菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性は認められなかったが、1 種類の不純物に変異原性が認められたため、ICH M7 ガイダンスに従って潜在的変異原性物質として管理する。
- R788 を用いたマウス及びラットの 2 年間がん原性試験では、いずれの動物種でもがん原性は認められなかった。
- R788 を用いた各種の免疫毒性試験では、免疫系への明らかな影響は認められなかった。
- *In vitro* 3T3 光毒性試験では、R406 は光毒性を示さなかった。
- 広範な動脈硬化性プラークの形成を示すトランスジェニックマウスである APOE*3 Leiden マウスを用いた薬理試験 [1)]において、R788 とロスバスタチンを併用投与した群で肝機能マーカーの上昇及び肝重量の増加が認められ、約半数例が早期に死亡した。追加で実施した毒性機作解析試験の結果から、死因は主としてロスバスタチンの全身曝露が増加したことによる肝機能不全であり、これに関連して肝臓における生化学パラメータの著しい変動、臓器重量の増加、並びに肉眼的及び病理組織学的所見が認められた。したがって、APOE*3 Leiden マウスはロスバスタチンによる肝毒性に対して極めて感受性が高いと考えられた。なお、R788 はロスバスタチンの排泄トランスポーターである BCRP を阻害することでロスバスタチン濃度を著しく上昇させると考えられた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス単回投与毒性評価

2.6.6.2.1.1 R406 ベシル酸塩：マウス単回投与毒性評価

添付資料 4.2.3.1.1

急性毒性評価を目的とした毒性試験は実施しなかったが、マウス小核用量設定試験での単回投与の結果から急性毒性を評価した。

各群雌雄各 3 例の ICR マウスに、R406 ベシル酸塩の 0、200 及び 400 mg/kg を投与し、投与後 3 日間の一般状態を観察した。200 mg/kg は単回経口投与とし、媒体対照及び 400 mg/kg は半量の 200 mg/kg を 3 時間間隔で 2 回経口投与した。

媒体対照及び高用量の 1 回目の投与（400 mg/kg の半量である 200 mg/kg）において、嗜眠及び運動失調が認められた。また、高用量の 2 回目の投与後には、立毛及び部分的閉眼が認められた。さらに、高用量の雄 1 例では、2 回目の投与後に衰弱と異常呼吸が認められ、試験 2 日目（投与後 24 時間）に死亡した。その他の高用量の動物では、試験 3 日目までに正常状態に回復した。200 mg/kg を 1 回投与した低用量では、投与後に運動失調及び嗜眠が認められたが、投与日中に正常状態に回復し、その後は試験期間を通じて異常は認められなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 マウス反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1 R788：マウス 13 週間反復投与試験

添付資料 4.2.3.2.2

各群雌雄各 15 例の ICR マウスに、R788 の 0（媒体対照）、10、30、100 及び 300 mg/kg/日（0、5、15、50 及び 150 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 91 日間経口投与した。別途、TK 群（対照群雌雄各 6 例又は各投薬群雌雄各 36 例）を設定し、主試験群と同様に媒体又は R788 を投与した。本試験はマウスを用いた 2 年間のがん原性試験の用量設定を目的とした。

試験期間中に R788 に関連した死亡又は一般症状は認められず、体重、摂餌量及び眼科学的検査においても R788 に関連した影響は認められなかった。

血液生化学検査、尿検査及び骨髄塗抹検査に R788 の影響は認められなかった。300 mg/kg/日の雌雄では、いくつかの血液学的項目に軽度ではあるが統計学的に有意な変動又はその傾向が観察され、100 mg/kg/日でもより軽度な変動が認められた。300 mg/kg/日では、AST 値が対照群と比べ高値であったが、おおむね生理学的変動の範囲内であった。

器官重量では、100 mg/kg/日以上の雌雄で R788 に関連した肝臓重量の増加及び脾臓重量の減少が認められた。

剖検では、R788 に関連した肉眼所見は認められなかった。

病理組織学的検査では、軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。脾臓の全域にわたるリンパ球の減少が 100 mg/kg/日の雌 2 例及び 300 mg/kg/日の雌 3 例で認められた。その他、R788 の過剰な薬理作用に起因する所見として、軽微から軽度の骨髄の減少が 100 mg/kg/日以上で認められたが、この所見は休薬により回復性を有することが確認されている。

投与量の増加に伴い、R406 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の増加が認められたが、必ずしも投与量比と

相関しなかった。投与 91 日目の投与前では定量可能な R406 は検出されず、投与 1 日目に対する投与 91 日目の蓄積比は雄で 1.1～2.6、雌で 1.1～1.5 であったことから、R406 の明らかな蓄積性は認められなかった。最も高い $AUC_{0\text{-}24}$ は、300 mg/kg/日の雌雄ともに投与 91 日目にみられた（それぞれ雄で 152592 ng•h/mL 及び雌で 148524 ng•h/mL）。

結論として、300 mg/kg/日で認められた軽度な毒性は、本試験において MTD を設定するには不十分と考えられた。300 mg/kg/日では、リンパ球の減少及び骨髄における毒性を認め、無毒性量を超えると考えられた。同様の所見は 100 mg/kg/日の数例の骨髄及びリンパ組織においても認められたが、その程度は 300 mg/kg/日と比べてごく軽微であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。したがって、ICR マウスに 1 日 2 回、13 週間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2 ラット反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 R406 ベシル酸塩：ラット 28 日間反復投与試験（免疫毒性を含む）及び 14 日間回復試験

添付資料 4.2.3.2.3

各群雌雄各 10 例の SD ラットに、R406 ベシル酸塩の 0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日（0、5、15 及び 50 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 28 日間経口投与した。また、各群に雌雄各 5 例を追加し、休薬による 14 日間の回復期間を設けて観察した。TK 群（各群雌雄各 7 例）には、主試験群と同様の方法で R406 ベシル酸塩を投与した。さらに、免疫応答を評価するために KLH-Ribi 製剤を各 1 回投与するサテライト群（投与 14 日目感作：0、10 及び 100 mg/kg/日群、投与開始後 42 日目（回復期間後）感作：0 及び 100 mg/kg/日群、各群雌 10 例）を設け、媒体又は R406 ベシル酸塩を 1 日 2 回、28 日間経口投与した。

本試験では死亡例は認められず、一般状態観察でも投与に起因すると考えられる外観及び行動変化は認められなかった。体重、摂餌量、尿検査及び眼科学的検査においても投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では、30 及び 100 mg/kg/日の雌雄で、対照群及び各群の投与前の値と比較したときに、いくつかの検査項目で統計学的に有意な変化が認められた。最も顕著な変化は、白血球、特にリンパ球の減少であった。30 及び 100 mg/kg/日では、$CD3^+$（T 細胞）及び $CD45RA^+$（B 細胞）のごく軽度な減少が認められた。$CD3^-$/ NKr $P1A^+$（NK 細胞）に変化はなかった。KLH 感作に対する液性免疫応答に変化はなく、これらのリンパ球集団のわずかな変化は機能に影響を及ぼさないことが示唆された。骨髄中の総有核細胞数及び骨髄塗抹検査又は細胞分類では、ばらつきが認められたが、投与に関連した変化は認められなかった。回復期間後、すべての血液学的パラメータは施設背景値の基準範囲内であった。

血液生化学検査では、30 及び 100 mg/kg/日の雌雄で、軽度ではあるが統計学的に有意なトランスアミナーゼの高値を示したが、この変化に関連する肝臓の病理組織所見は認められなかった。回復期間後、すべての生化学パラメータは施設背景値の基準範囲内であった。

器官重量では、肝臓、脾臓及び胸腺重量の有意な低下が 30 及び 100 mg/kg/日で観察されたが、これらの臓器に病理組織学的変化は認められなかった。回復期間後、これら臓器重量変化は対照群と同程度まで回復した。

剖検では、投与に関連すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与に関連した軽度な造血細胞密度の低下が 100 mg/kg/日の雌雄の大腿骨及び胸骨骨髄に認められ、30 mg/kg/日の少数例においても軽微な造血細胞密度の低下が認められた。回復期間後も造血細胞密度の低下は数例の動物で認められたが、その程度はごく軽微であったことから、この所見は完全な回復性を有することが示唆された。

TK では、R406 ベシル酸塩の経口投与後の速やかな吸収が確認された。ラットにおける R406 の T_{max} は、1 回目又は 2 回目の投与後 2 時間以内であった。100 mg/kg/日を 28 日間経口投与した場合、C_{max} 及び AUC_{0-24} ともに雄に比べ雌で高く、C_{max} の最大値は 5607 ng/mL、AUC_{0-24} の最大値は 54844 ng•hr/mL であった。すべての動物の血漿中濃度は、ピークに達した後に急速に低下した。C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量依存的な増加が、投与 1 及び 28 日目の雌雄で観察された。10 から 30 mg/kg/日の間では、投与量比を超える AUC_{0-24} の増加が雌雄で認められたが、30 から 100 mg/kg/日の間では、投与量比未満の AUC_{0-24} の増加が雌雄で観察された。最低及び最高用量間で曝露量を比較すると、投与量の 10 倍の増加に対して AUC_{0-24} は約 7 倍増加した。すべての投与量において、C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与 1 及び 28 日目ともに雄に比べ雌で高い値を示した。反復投与による AUC_{0-24} の増加比の範囲は 0.8～1.1 であったことから、1 日 2 回、28 日間の反復投与による R406 の蓄積性は確認されなかった。

結論として、30 及び 100 mg/kg/日では、血液学的検査及びトランスアミナーゼにおける軽度かつ可逆的な変化が認められた。加えて、$CD3^+$の減少などのリンパ球サブセットの軽度な変化も認められたが、液性免疫機能の低下は認められなかった。また、一部の動物では器官重量の低値及び造血細胞密度の軽微から軽度な低下が認められたが、明らかな性差はなく、また良好な回復性も確認された。したがって、SD ラットに R406 ベシル酸塩を 1 日 2 回、28 日間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2.2 ホスタマチニブカルシウム塩：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験

添付資料 4.2.3.2.4

各群雌雄各 10 例の SD ラットに、ホスタマチニブカルシウム塩の 0（媒体対照）、2.5、10、30 及び 100 mg/kg/日（0、1.25、5、15 及び 50 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 28 日間経口投与した。なお、100 mg/kg/日の雌では、投与 5、6 又は 7 日目（時差投与により投与開始日が異なるため）より 50 mg/kg/日に減量した。また、各群に雌雄各 5 例を追加し、14 日間の休薬による回復期間を設けて観察した。TK 群（各群雌雄各 7 例）には、主試験群と同様の方法で投与した。

100 mg/kg/日の雌では、投与期間初期において忍容性が不良であった。同用量では一般状態の悪化が認められ、投与 8 日目に 1 例が死亡し、投与 7 日目までに 2 例が切迫屠殺されたことから、50 mg/kg/日に減量した。減量後、異常所見は徐々に改善された。なお、100 mg/kg/日の雄では、投与 24 日目に 1 例が切迫屠殺された。

一般状態では、100 mg/kg/日の雄及び 100/50 mg/kg/日の雌で、立毛、削痩、蒼白、活動性低下、皮膚緊張度の低下、異常な摂食行動、部分的閉眼、元気消失、円背位及び正向反射の低下が認められた。これらの所見は回復期間中に消失又は大幅な軽減が認められた。

体重では、対照群と比較して有意な低値が、100 mg/kg/日の雄では投与 15 日目から、100/50 mg/kg/日の雌では投与 8 日目から認められた。また、摂餌量は 100 mg/kg/日の雄で投与

4 週目に低値を示し、100/50 mg/kg/日の雌では投与 1 及び 4 週目にわずかに低値を示した。回復期間中、100 mg/kg/日の雄及び 100/50 mg/kg/日の雌では摂餌量の低値及び体重減少が持続して認められた。

血液学的検査では、100 mg/kg/日の雄及び 100/50 mg/kg/日の雌で、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びリンパ球の低値、並びに血小板の高値が統計学的に有意に認められ、30 mg/kg/日の雌雄でもより軽度ではあるものの同様の変化が認められた。回復期間後は、いくつかのパラメータは有意な変動を示したが、おおむね良好な回復性を示した。

血液生化学検査では、30 mg/kg/日以上の雌雄で、一部の生化学パラメータに統計学的に有意な変動が認められたが、回復期間中に消失した。また、尿検査では、100 mg/kg/日の雄及び 100/50 mg/kg/日の雌で尿中結晶の増加が認められたが、回復期間後には認められなかった。

器官重量では、30 mg/kg/日以上の雌雄で、いくつかの臓器・器官の重量に統計学的に有意な低値が認められたが、休薬により回復性を有することを確認した。

剖検及び病理組織学的検査では、主として 30 mg/kg/日以上の雌雄で、骨髄細胞密度の低下、脾臓及び胸腺萎縮の増加、肺胞マクロファージの増加が認められた。また、大腿骨頭の軟骨異形成、胃粘膜の石灰化及び炎症は 100 mg/kg/日の雄及び 100/50 mg/kg/日の雌に認められた。回復期間後の 100 mg/kg/日の雄及び 100/50 mg/kg/日の雌では、胸骨又は大腿骨骨髄における骨髄細胞密度の低下、軟骨形成異常、胃粘膜の石灰化及び肺胞マクロファージの増加が継続して認められたが、それらの程度は投与期間終了時に比して軽度であった。また回復期間後の 30 mg/kg/日の雌雄では、胸骨における骨髄細胞密度の低下が認められたが、大腿骨頭、胃及び肺に病理組織所見は認められなかった。したがって、投与期間終了時に認められたホスタマチニブカルシウム塩に起因した病理組織所見は、回復性を有することが示唆された。

TK では、R406 ベシル酸塩の 100 mg/kg/日をラットに投与した 4 週間反復投与試験（2.6.6.3.2.1）に比して、ホスタマチニブカルシウム塩の 100 mg/kg/日において、投与 1 日目の血漿中 R406 濃度は雌で約 5.5 倍、雄で約 4 倍高かった。雌については、ホスタマチニブカルシウム塩の投与量を 50 mg/kg/日に減量しても、R406 の曝露量は 100 mg/kg/日を投与した雄に相当する量であり、投与 28 日目においても、R406 ベシル酸塩の 4 週間反復投与試験よりも雄で 2.5 倍、雌で 1.6 倍高かった。なお、ホスタマチニブカルシウム塩の 10 及び 30 mg/kg/日の血漿中 R406 濃度は、いずれも R406 ベシル酸塩の 4 週間反復投与試験と同等であった。

R406 ベシル酸塩のラット 4 週間反復投与試験（2.6.6.3.2.1）の 100 mg/kg/日の結果と比較して、ホスタマチニブカルシウム塩の 100 mg/kg/日（雌では 50 mg/kg/日に減量）で認められた変化はおおむね重度であった。その直接的な要因として、本試験ではプロドラッグである R788 を投与したことで、上述のとおり R406 の曝露量が顕著に増加したことが考えられた。なお、本試験の 30 mg/kg/日以下の投薬群で認められた所見とその程度は、R406 ベシル酸塩の同量を投与した試験と同等であった。

結論として、ホスタマチニブカルシウム塩の 100 mg/kg/日は MTD を超えていた。先に実施された R406 ベシル酸塩のラット 4 週間反復投与試験と比較し、100 mg/kg/日で毒性が増悪したが、これは R406 の曝露量の増加が直接的な要因と考えられた。なお、30 mg/kg/日以下の投与では曝露量及び観察された所見は同等であり、2.5 mg/kg/日では何らの所見も認められなかった。したがって、SD ラットにホスタマチニブカルシウム塩を 1 日 2 回、28 日間経口投与した

ときの無毒性量は 10 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2.3 R788：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験

添付資料 4.2.3.2.5

各群雌雄各 10 例の SD ラットに、R788 の 0（媒体対照）、5、17 及び 60 mg/kg/日（0、2.5、8.5 及び 30 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 28 日間経口投与した。また、媒体対照及び 60 mg/kg/日の各群に雌雄各 5 例を追加し、休薬による 14 日間の回復期間を設けて観察した。TK 群（各群雌雄各 7 例）には、主試験群と同様の方法で投与した。

本試験期間中の死亡例はなかった。投与期間を通じ、対照群を含むすべての群の動物、特に 60 mg/kg/日の雌で一般状態の異常が顕著に認められ、投与期間後期ではその発現頻度が増加した。回復期間では、60 mg/kg/日の雌のほぼ全例で立毛及び削痩が認められた。

体重では、R788 投与に起因した体重の低値が認められ、投与 28 日目の 60 mg/kg/日の雌では統計学的に有意な低値が摂餌量の低下を伴って認められた。また、回復期間を通じて 60 mg/kg/日の雌の一部で体重の低値が認められ、回復期間後でも統計学的に有意な体重の低値が摂餌量の低下を伴って認められた。なお、眼科学的検査、血液凝固機能検査及び尿検査に異常は認められなかった。

血液学的検査では、60 mg/kg/日の雌雄で白血球、赤血球、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、並びに血小板の高値が認められた。回復期間後、これらのほぼすべての変動が回復したことから、可逆性の変化であることが示唆された。

血液生化学検査では、60 mg/kg/日の雌雄でトランスアミナーゼを含む生化学パラメータの高値が認められた。また、17 mg/kg/日の雌では、ALT の軽度な上昇が認められた。回復期間後も、一部のパラメータが継続して統計学的な有意差を示したが、回復性はおおむね良好であった。

骨髄細胞数の算定では、すべての投薬群の雌及び 60 mg/kg/日の雄で、総骨髄細胞数の低値が用量依存的に認められた。回復期間後の総骨髄細胞数は対照群と同等であった。なお、骨髄細胞の生存率低下が投薬群の雄で認められたが、雌では生存率の上昇が認められた。

剖検では、60 mg/kg/日の主試験群及び回復群ともに、大腿骨頭部周囲に淡色物質（白色又はベージュ色、クリーム状又は硬い、片側性又は両側性）が認められた。病理組織学的検査では、60 mg/kg/日の主試験群及び回復群ともに大腿骨頭に軟骨形成異常が認められ、さらに、主試験群では、大腿骨及び胸骨骨髄で軽度から中等度の造血細胞密度の減少が認められたが、回復群では認められなかった。骨髄塗抹検査では、60 mg/kg/日の骨髄細胞密度は、対照群と比較してわずかに低かった。なお、回復期間後の検査では本変化は認められなかった。

TK では、R788 は初回通過で速やかに R406 に代謝されることから、R788 の血漿中濃度は投与量に関わらずおおむね定量下限を下回っており、TK プロファイルを導き出すことはできなかった。R406 の C_{max} は、投与 1 及び 28 日目において、2 回目の投与後 2 時間以内であった。R406 の C_{max} の最大値は 8681 ng/mL、AUC_{0-24} の最大値は 72703 ng•h/mL であり、60 mg/kg/日を投与した雌でそれぞれ投与 28 及び 1 日目に認められた。R406 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量依存的な増加が、投与 1 及び 28 日目に雌雄で観察された。投与 1 及び 28 日目の 5 から 17 mg/kg/日の投与量比に対して、R406 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄ともに投与量比を超える増加が認められた。また、投与 1 日目の 17 から 60 mg/kg/日の投与量比に対して、投与量比を超える増加が雌の C_{max} を除いて認められた。一方、投与 28 日目の 17 から 60 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、

雌雄ともに投与量に比例した増加が認められた。雌雄の AUC_{0-24} の比（雌/雄）は 0.9～1.4 の範囲であり、5 mg/kg/日では明らかな性差は認められなかったが、投与 1 及び 28 日目の 17 及び 60 mg/kg/日の雌の AUC_{0-24} は雄より高値を示した。また、反復投与による R406 の蓄積性は認められなかった。

結論として、60 mg/kg/日の雌で R788 に関連した体重及び摂餌量の減少が認められ、雌雄で血液学的及び生化学パラメータのいくつかの項目に影響が認められた。加えて、骨髄への影響、並びに大腿骨及び胸骨骨髄の病理組織学的変化も認められた。以上より、SD ラットに R788 を 1 日 2 回、28 日間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 17 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2.4 R788：ラット 13 週間又は 26 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験

添付資料 4.2.3.2.6

各群雌雄各 10 例の SD ラットに、R788 の 0（媒体対照）、5、17 及び 60 mg/kg/日（0、2.5、8.5 及び 30 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 13 週間経口投与した。なお、60 mg/kg/日では状態悪化のため、投与 12 から 27 日目までに雄では 40 mg/kg/日、雌では 30 mg/kg/日に減量した。また、各群雌雄各 5 例を追加し、休薬による 4 週間の回復期間を設定して観察した。同様に、各群雌雄各 20 例の SD ラットに 26 週間経口投与するとともに、各群雌雄各 8 例を追加し、4 週間の回復期間を設定した。TK 群（各群雌雄各 10 例）には、26 週間の主試験群と同様に投与した。

試験期間中、投与に起因した死亡例は認められず、摂餌量や眼科学的検査でも投与に関連した影響は認められなかった。

一般状態観察では、60 mg/kg/日の雌でより高頻度に、投与開始から数週間の間に、脱水を示唆する皮膚緊張度の低下、乏毛/脱毛、乾燥した赤色/茶色/黒色/黄色物質、蒼白、削痩が観察された。これらの所見は投与初期に、特に 60 mg/kg/日の雌で、体重減少に伴って認められた。R788 を用いた過去の試験では、同様の所見が死亡に先駆けて認められたことから、投与量を減量した。投与量の減量後、投与 13 週までに毒性症状の減少が認められた。また、投与 13 週以降では、すべての投薬群において毛づくろいの減少に関連した症状として、乏毛、脱毛、薄毛、被毛汚染及び頭部又は鼻部の乾燥した赤色/茶色/黒色物質が認められた。主として 60/30 mg/kg/日の雌の少数で、投与 14 週まで削痩及び立毛が認められたが、投与 14 週以降はこれらの所見は散発的に認められたのみであった。一部の動物で切歯不正咬合及び又は歯のずれが認められたが、これらの所見の発現頻度は投与 13 週以降に低下した。回復期間中、毛づくろいに関連した一般状態所見を除いて、所見の発現頻度は対照群を含むすべての投薬群で同程度であり、ほとんどの所見は部分的又は完全に軽減した。

体重では、60/30 mg/kg/日の雌で、投与 2 週から 13 週まで体重増加量の減少が継続して認められた。投与 3 週までに、60/30 mg/kg/日の雌の多くで体重が減少し、一部の個体では 1 週間で最大 10%減少した。雄では、雌と同時期に体重増加量の減少又は体重のわずかな減少が認められた。60/40 mg/kg/日の雄では、投与 13 週以降から 26 週にわたって体重増加量のわずかな減少傾向が認められた。60/30 mg/kg/日の雌では、投与 13 週以降から 26 週まで継続して体重増加量の有意な減少が認められた。雌の体重は週ごとに増加したが、その増加量は対照群よりも低かった。26 週間投与した動物の回復期間中、60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌の平均体重は対照群よりも低かったが、毎週の体重増加量は同程度であり、体重増加量に対する投与の

影響は消失したことが示唆された。

血液凝固機能検査、尿検査及び骨髄細胞数では投与に関連した影響は認められなかった。

血液学的検査では、60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌において、投与 13 週及び 26 週終了時に、統計学的な有意差を伴う白血球及びリンパ球の減少、並びに血小板の増加が認められた。また、白血球及びリンパ球の減少は 17 mg/kg/日の雌雄でも認められた。これらの変化は、13 週間又は 26 週間試験のそれぞれの回復期間後におおむね回復した。

血液生化学検査では、60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌で、病理組織変化を伴わないトランスアミナーゼの高値など、比較的軽度ではあるものの統計学的に有意な生化学パラメータ変化が投与 13 週及び 26 週終了時に認められた。これらの変化は、13 週間又は 26 週間試験のそれぞれの回復期間後におおむね回復した。

病理組織学的検査では、大腿骨及び胸骨骨髄における造血細胞密度の低下が、投与 13 週及び 26 週終了時の 60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌で観察された。細胞密度低下の程度は投与 13 週終了時と 26 週終了時で同程度であったが、発現頻度は 26 週終了時にやや高かった。大腿骨及び胸骨の骨髄における造血細胞密度の低下は、より程度が低いものの投与 26 週終了時の 17 mg/kg/日の雌雄でも認められた。一方、造血細胞密度の低下は 17 mg/kg/日の投与 13 週終了時には認められず、5 mg/kg/日では 13 及び 26 週間試験ともに認められなかった。13 週間及び 26 週間試験の回復期間後には、造血細胞密度の低下の発現率及び程度のいずれも減少又は消失したことから、同所見は完全な回復性を有することが示唆された。

対照群を含むすべての群において、副腎の空胞化が投与 26 週終了時に観察され、雄に比べ雌ではより多数例に認められた。その発現頻度及び程度は投与量に伴って増加する傾向が認められた。回復群の雌では、対照群、17 及び 60/30 mg/kg/日の数例にも認められたが、雄では認められなかった。この所見は、投与 13 週終了時には観察されず、また、主に雌ラットで一般的に認められる加齢性変化であることが文献的に報告されている [2)]ことから、毒性学的意義が乏しいと考えられた。また、投与 26 週終了時の 60/30 mg/kg/日の雌 2 例において、投与との関連性が否定できない大腿骨頭低形成が中等度に認められた。

骨髄塗抹標本では、投与 13 週終了時の 60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌において、M:E 比の軽度低値、並びに赤芽球及び総赤血球数の軽度増加が認められたが、R788 投与に関連した骨髄細胞数の変化は認められなかった。投与 26 週終了時では、60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌で骨髄細胞産生の減少が認められた。当該群では、赤血球細胞数の高値及び M:E 比の低値が確認されるとともに、赤血球産生の明らかな用量依存性の増加も認められていることから、骨髄細胞産生の減少は赤血球系細胞産生へのシフトに起因する変化と考えられた。また、投与 26 週終了時の 17 mg/kg/日以上でリンパ系細胞の減少が認められたが、これも骨髄細胞産生が赤血球系細胞産生にシフトしたためと考えられた。回復期間後、60/40 mg/kg/日の雄では、赤血球産生の高値、並びに骨髄球産生及び M:E 比の低値が引き続き認められたが、いずれも回復傾向が認められた。

TK では、R788 の血漿中濃度は、投与量に関わらずほとんどが定量下限未満であった。この結果は、経口投与後の R788 の R406 への速やかな代謝を示唆するものであった。R406 の T_{max} は、投与 1、28、91 及び 182 日目の 1 回目又は 2 回目の投与後 2 時間以内であった。R406 の C_{max} の最大値は 9128 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ の最大値は 113685 ng•h/mL であり、投与 1 日目の

60 mg/kg/日の雌で観察された。R406 の血漿中濃度はピークに達した後に急速に低下した。R406 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量依存的な増加が、投与 1、28、91 及び 182 日目の雌雄で観察された。AUC_{0-24} は、投与量比を超える増加を示した。雌雄の AUC_{0-24} の比（雌/雄）は 1.5～2.5 の範囲で、雌は雄の約 2 倍であった。投与 28、91 及び 182 日目における 2 回目の投与後において R406 の蓄積性は示されず、反復投与時の蓄積比はすべての投与量で 0.7～2.3 の範囲であった。

結論として、R788 に関連した体重の大幅な減少及び有害な一般症状が、60 mg/kg/日の投与 3 週間までに、特に雌で強く認められた。これらの所見は MTD を超えると判断し、投与 4 週までに高用量の 60 mg/kg/日を雌雄ともに減量した。高用量群の体重減少は投与 13 週まで継続したが、投与 13 週以降では軽度な体重増加量の減少が認められたのみであった。比較的軽度な変化として、造血骨髄細胞密度の低下及び M:E 比の変化に加えて、血液学的及び生化学パラメータの変動が主として高用量群で認められたが、4 週間の回復期間によりその大部分は消失した。これらの可逆的な血液リンパ球産生に及ぼす影響は、R788 の薬理作用機序が部分的に関与したものと考えられた。以上より、高用量の 60/40 mg/kg/日の雄及び 60/30 mg/kg/日の雌では、体重増加量減少及びトランスアミナーゼの増加等の顕著な毒性所見が認められたことから、13 週間及び 26 週間の投与における無毒性量は雌雄ともに 17 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.3 サル反復投与毒性試験

2.6.6.3.3.1 R406 ベシル酸塩：サル 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験

添付資料 4.2.3.2.7

各群雌雄各 3 例のカニクイザルに、R406 ベシル酸塩の 0（水対照）、0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日 （0（水）、0（媒体）、5、15 及び 50 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 28 日間経口投与した。また、媒体対照群及び 100 mg/kg/日について各群雌雄各 2 例を追加し、休薬による 14 日間の回復期間を設けて観察した。

本試験では死亡例は認められなかった。投与に関連した明らかな一般症状も認められなかった。投与期間を通じて、異臭を伴う光沢のある脂肪便が対照群を含むすべての群で散見され、投薬群ではその頻度が増加した。この所見は媒体として用いた有機媒体（40% TPGS/60% PG）に起因するものであったが、頻度ははるかに低いものの、水を投与した対照群においても時折観察された。回復期間が進むにつれて、この所見はほとんどの動物で消失した。試験期間を通じて食欲の低下が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

試験期間を通して、体重、眼科学的検査、心電図検査、血液凝固機能検査、血液生化学検査及び尿検査に投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では、主に 100 mg/kg/日でリンパ球数の軽度減少及び血小板数の増加が認められたが、いずれも軽微な変化であり、回復期間中に消失した。本試験では、骨髄細胞数（生有核細胞）に対する明らかな影響は認められなかった。また、骨髄塗抹検査においても、個体間及び群間でばらつきが認められたものの、投与に関連した影響は認められなかった。

剖検及び器官重量では、投与に関連した所見及び変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、100 mg/kg/日の雄全例及び雌 1 例で、大腿骨及び胸骨骨髄における造血細胞密度の低下が軽度から中等度に認められ、30 mg/kg/日の雄 3 例及び雌 2 例、並びに

10 mg/kg/日の雌 1 例でも軽微から軽度に認められた。回復期間後の同組織の評価では、大腿骨骨髄における軽度な造血細胞密度の低下が 100 mg/kg/日の雄 1 例で観察されたのみであったことから、本所見は回復期間中に消失又は軽減したことが示唆された。

TK では、R406 は経口投与後速やかに吸収され、投与後 2 時間以内にピークに達した。血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇し、ピーク到達後に急速に低下した。反復投与後の平均消失半減期は 1.7 から 4.0 時間であった。雌の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、10 mg/kg/日で雄よりもわずかに高かったが、30 及び 100 mg/kg/日では性差は認められなかった。すべての投薬群で蓄積比が 1 前後であり、R406 の反復投与による蓄積性は認められなかった。

結論として、本試験における R406 ベシル酸塩の忍容性は良好であった。血液学的検査では軽微な変化が認められた。100 mg/kg/日では、軽度から中等度の造血細胞密度の低下が認められたが、低用量ではその程度は軽微から軽度であった。この所見は、14 日間の回復期間中に部分的又は完全に消失し、他の評価パラメータに顕著な影響は認めらなかったことから、毒性学的意義が乏しいと考えられた。したがって、カニクイザルに R406 ベシル酸塩を 1 日 2 回、28 日間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.3.2 R788：サル 13 週間又は 39 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験

添付資料 4.2.3.2.8

各群雌雄各 3 例のカニクイザルに、R788 の 0（媒体対照）、5、17 及び 60 mg/kg/日（0（媒体）、2.5、8.5 及び 30 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 13 週間経口投与した。また、媒体対照及び 60 mg/kg/日について各群雌雄各 2 例を追加し、休薬による 4 週間の回復期間を設けて観察した。同様に、各群雌雄各 4 例と媒体対照及び 60 mg/kg/日に雌雄各 2 例の回復動物を加えて 39 週間経口投与し、休薬後 4 週間の回復性を確認した。投与 69 及び 87 日目に 60 mg/kg/日を投与した雄 2 例が状態悪化のため計画外屠殺されたことから、高用量群は雌雄ともに投与 14 週より 60 から 34 mg/kg/日に減量した。

計画外屠殺された雄 2 例の一般状態では、暗色便、蒼白（歯肉、粘膜、顔面の皮膚又は舌）、軽度又は重度の活動性低下、衰弱、うずくまり、食欲減退、冷感及び部分的閉眼が認められた。これら所見は両動物とも状態悪化となる数日前から認められた。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットが顕著な低値を示すとともに、網状赤血球数が顕著な高値を示した。剖検では、腎臓、肝臓、下垂体、肺、膵臓、胃、脾臓、骨髄及び膀胱の蒼白が両動物に認められ、1 例では、十二指腸から結腸の蒼白も認められた。また、他例ではおそらく下血と思われる暗色内容物が盲腸から直腸に認められた。上述のように、両動物ともに重度の貧血が認められており、詳細な死因は不明であるものの消化管からの失血が関与したものと考えられた。以上の所見から、60 mg/kg/日の用量を 34 mg/kg/日に減量した。減量後、同様の症状は認められなかった。

一般状態では、軟便、液状便などが対照群を含むすべての群で認められたものの、60 mg/kg/日の雌雄でわずかに高い発現頻度で観察された。これらの症状は、すべての群で 13 週間の投与期間を通して認められ、その発現頻度は投与 10 週から 13 週の 60 mg/kg/日でより顕著であったが、徐々に軽減され、投与期間の後半からそれぞれの回復期間には症状が認められなくなった。60 mg/kg/日を 13 週間投与した数例では、蒼白又は円背位も観察された。これらの所見は、4 週間の回復期間中又は残りの試験期間中（39 週間までの投与期間及びそれに伴う回復期間）

にはほとんど認められなかった。投与開始後 13 週間を通じた投与日の大半で、おおむね投与直後に、対照群を含むすべて群の多数の動物で嘔吐が認められた。この所見の発現頻度は用量相関性を示さなかったことから、R788 又は媒体との関連性はなく、投与手技に起因すると考えられた。39 週間までの試験後半には、嘔吐に関連する所見が散発的に観察されたのみであり、明らかな投与又は性別との関連は認められなかった。試験期間中に認められた、その他の様々な一般症状は偶発的なものであり、投与との関連はないと考えられた。

体重では、60 mg/kg/日の雌で、投与開始後 13 週間を通じて体重又は体重増加量の減少が認められたが、回復期間開始後の体重値は対照群と差はなかった。また、投与 14 週以降は雌雄ともに投与に起因した変動は認められなかった。

心電図検査では、投与前及び投与 6、13、26、39 週間目及び回復期間中に測定したが、投与に起因した異常所見は認められなかった。

血液学的検査では、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びリンパ球の減少、並びに血小板及び好中球の増加が認められ、血液生化学検査では、トランスアミナーゼの増加が主として 60 mg/kg/日で認められた。これら臨床検査値の変動は、投与期間の経過とともに進行し、13 週間の投与終了時にピークに達した。投与 14 週以降は投与量の減量に伴い、ほとんどの変化は消失したものの、リンパ球の減少は投与 39 週終了時まで継続して認められた。

剖検では、顕著な肉眼的変化は認められなかった。病理組織学的検査では、大腿骨骨髄における造血細胞密度の低下が、投与 13 週終了時に 60 mg/kg/日の 5/6 例で軽度から中等度で認められたが、投与 39 週終了時には 60/34 mg/kg/日の 2/7 例で軽微から軽度に認められたのみであった。同様に、大腿骨骨髄における軽度から中等度の造血細胞密度の低下が、投与 13 週終了時の 17 mg/kg/日の 2/6 例で認められたが、投与 39 週終了時の同用量では認められなかった。5 mg/kg/日を投与した動物では、投与 13 週及び 39 週終了時のいずれにおいても異常は認められなかった。投与 13 週終了時と比べ投与 39 週終了時で同所見が減少した理由として、13 週間投与後に 60 mg/kg/日から 34 mg/kg/日に投与量を減量したことが直接的な要因と考えられた。いずれの回復例でも、大腿骨骨髄における造血細胞密度の低下が認められなかったことから、同所見の完全な回復性が示唆された。

TK では、R406 の血漿中濃度は R788 投与後 2 時間以内にピークに達し、その後急速に減少した。60 mg/kg/日では、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の最大値は投与 91 日目の雌で 5751 ng/mL 及び 50966 ng•h/mL であった。60 から 34 mg/kg/日への減量後、投与 182 日目の雌における C_{max} は 3825 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-}24}$ は 30953 ng•h/mL であった。R406 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の用量依存的な増加がすべての測定時点で認められた。投与 182 日目までの $AUC_{0\text{-}24}$ について、5 及び 17 mg/kg/日では用量比を超えた $AUC_{0\text{-}24}$ の増加が認められたが、投与 273 日目ではすべての投薬群の $AUC_{0\text{-}24}$ でほぼ用量比に相関した増加が認められた。投与 91 日目までは雌雄間の曝露に性差は認められなかったが、投与 182 日目及び 273 日目では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ ともにすべての用量において雄に比して雌でわずかに高値を示した。

結論として、R788 の 13 週間投与では、60 mg/kg/日の 2 例で重度の貧血を含む重篤な臨床症状を示した。60 mg/kg/日の雌雄の数例で一般状態所見として蒼白及び円背位が認められ、雌で体重又は体重増加量の減少が認められた。また、主として 60 mg/kg/日において骨髄造血細胞密度の低下に加えて、血液学的及び生化学パラメータの変動が認められた。高用量では、投与

13 週間後に投与量を 60 mg/kg/日から 34 mg/kg/日に減量した。この結果、高用量で認められた毒性所見は消失又は軽減した。さらに、それぞれの回復期間には、投与期間中に認められた所見の多くが消失又は軽減した。したがって、カニクイザルに 1 日 2 回、13 週間及び 39 週間経口投与したときの無毒性量は雌雄ともに 17 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 *In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1.1, 4.2.3.3.1.2, 4.2.3.3.1.3

R788（4.2.3.3.1.1）、ホスタマチニブカルシウム塩（4.2.3.3.1.2）及び R406 ベシル酸塩（4.2.3.3.1.3）のそれぞれについて、細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した（潜在的不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験については 2.6.6.8.3 に記載）。いずれの試験とも、同一の試験操作方法で実施した。各試験ともに、*Salmonella typhimurium* の TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株、並びに *Escherichia coli* の WP2 *uvrA* 株を用いて、Aroclor 誘導のラット肝 S9 の存在下及び非存在下で復帰突然変異試験を実施した。試験ではプレート法を用いて、試験 1 と試験 2 の 2 段階で実施した。試験 1 では、試験 2 のための用量設定及び予備的な変異原性評価を目的に実施した。試験 2 は本試験として、被験物質の変異原性を評価することを目的に実施した。被験物質の処理用量は、R406 ベシル酸塩の試験では遊離塩基当量で示したが、R788 及びホスタマチニブカルシウム塩の試験では塩重量で示した。なお、媒体には DMSO を用いた。

試験 1 は 1.5 から 5000 µg/plate の用量で実施した。試験 2 は、試験 1 の結果に基づき、50、150、500、1500 及び 5000 µg/plate の用量で実施した。その結果、変異原性は認められず、毒性所見も認められなかったが、被験物質の沈殿が 500 µg/plate 以上のプレートで確認された。

結論として、R406 ベシル酸塩、ホスタマチニブカルシウム塩及び R788 は遺伝子復帰突然変異を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.1.2 R406 ベシル酸塩：*in vitro* 染色体異常試験

添付資料 4.2.3.3.1.4

R406 ベシル酸塩について、ヒト末梢血リンパ球を用いて、Aroclor 誘導のラット肝 S9 の存在下及び非存在下で染色体異常試験を実施した。処理液の濃度は遊離塩基当量で調製した。溶媒は溶解度の観点から、DMSO を用いた。50 から 500 µg/mL の処理濃度範囲で 3 つの処理条件で実施した。被験物質の処理時間は、S9 非存在下では 4 時間及び 20 時間とし、S9 存在下では 4 時間とした。処理開始 20 時間後にすべての細胞を採取した。400 µg/mL 以上の濃度で被験物質の沈殿が認められたが、200 µg/mL 以下の濃度では沈殿は認められなかった。標本観察を実施する用量は分裂阻害に基づき選択した（溶媒対照に対する分裂指数が少なくとも 50%減少した用量及びその用量以下 2 用量の計 3 用量）。処理条件に関わらず、50%の毒性用量までのいずれの用量においても染色体の構造異常及び数的異常は認められなかった。陽性対照物質であるマイトマイシン C では、構造異常の出現率が 14%増加したことから、試験の信頼性が確保された。

結論として、R406 ベシル酸塩はヒトリンパ球に対して染色体の構造異常及び数的異常を誘

発しないと判断した。

2.6.6.4.2 *In vivo* 試験

2.6.6.4.2.1 R406 ベシル酸塩：マウスの骨髄小核試験

添付資料 4.2.3.3.2.1

R406 ベシル酸塩を用いたマウス小核試験は用量設定試験と本試験の 2 段階で実施された。用量設定試験は、R406 ベシル酸塩の毒性評価と本試験における用量を設定することを目的に実施した。

本試験では、ICR マウスの雌雄に R406 ベシル酸塩を投与し、骨髄細胞における小核を有する PCE の出現頻度に及ぼす影響を評価した。媒体には 40% TPGS/60% PG を用いた。R406 ベシル酸塩の投与量は、用量設定試験の結果に基づき、20、60 又は 200 mg/kg を設定し、標本の作製は投与後 24 時間とした。別途、媒体を投与する陰性対照群とシクロホスファミドを投与する陽性対照群を設けた。また、陰性対照群と R406 ベシル酸塩の 200 mg/kg 投与群には、投与後 48 時間の標本作製時期も設定した。各群雌雄各 5 例を使用した。

試験期間を通じ、いずれの群の雌雄とも死亡は認められなかった。媒体あるいは R406 ベシル酸塩を投与したすべての動物に嗜眠が認められたが、投与日中に正常状態に回復し、その後は試験期間を通じ異常は認められなかった。シクロホスファミド投与群に異常は認められなかった。200 mg/kg 投与後 48 時間の雄では、総赤血球数に対する PCE 数の割合（PCEs/ECs）が、媒体対照群に比して 28%減少し、R406 が骨髄に対して曝露されていたことが示唆された。200 mg/kg 投与後 24 時間の雄では、媒体対照群に比して小核を有する PCE の出現頻度の有意な増加が認められた。しかしながら、その頻度は媒体対照の背景値の範囲内であり、自然発生性の変化と考えられたことから、毒性学的意義はないと判断した。加えて、R406 ベシル酸塩を投与した他のすべての群において、小核を有する PCE の出現頻度に用量依存的な増加や統計学的に有意な増加は認められなかった。

結論として、R406 ベシル酸塩は染色体異常誘発性を有しないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 R788：マウス 104 週間がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.1

各群雌雄各 60 例の ICR マウスに、R788 の 0（水対照）、0（媒体対照）、50、150、500 及び 1200 mg/kg/日（0（水）、0（媒体）、25、75、250 及び 600 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を最長で 104 週間経口投与した。投与開始に先立ち、試験計画書を CAC に提出し、承認を得た[3)]。1200 mg/kg/日では死亡と毒性症状が発現したことから、雄は 7 日目に、雌は 20 日目に投与を中止し、それぞれ 14 日目及び 44 日目に安楽死させ剖検した。500 mg/kg/日では、生存率の低下と体重平均値の低下により、352 日目から 250 mg/kg/日に投与量を減量した。250 mg/kg/日では生存率の低下により、雄は 515 日目、雌は 449 日目から投与を中止し、それぞれ 555 日目及び 494 日目に安楽死させ剖検した。別途、水又は媒体をそれぞれ投与する各群雌雄各 60 例の対照群を設けた。TK 群（水及び媒体対照群：各群雌雄各 15 例、投薬群：各群雌雄各 78 例）には、主試験群と同様の方法で 12 ヵ月間投与した。

主試験群の最終剖検までの生存動物数及び生存率は以下のとおりであった（各群雌雄各 60 例に対する動物数；最終剖検は 729 日目から 733 日目に実施）；

雄性動物：生存動物数は、水対照群 26 例、媒体対照群 32 例、50 mg/kg/日群 27 例、150 mg/kg/日群 22 例であり、生存率はそれぞれ 43%、53%、45%及び 37%であった。500/250 mg/kg/日群では、生存動物数が 15 例となったため 555 日目に最終剖検を実施した。

雌性動物：生存動物数は、水対照群 23 例、媒体対照群 23 例、50 mg/kg/日群 27 例、150 mg/kg/日群 32 例であり、生存率はそれぞれ 38%、38%、45%及び 53%であった。500/250 mg/kg/日群では、生存動物数が 15 例となったため 494 日目に最終剖検を実施した。

なお、主試験群の 50 及び 150 mg/kg/日の雌雄の生存率は、対照群（水対照群及び媒体対照群）とおおむね同程度であったが、500/250 mg/kg/日の雌雄では、いずれの対照群と比較しても統計学的に有意な低値を示した。

一般状態では、R788 投与に関連する所見として、500/250 mg/kg/日の雌雄で四肢の機能障害及び硬直が認められた。これらの所見は、150 mg/kg/日以上の雌雄の胸骨及び 500/250 mg/kg/日の雌雄の大腿骨近位部（骨頭又は大転子）の病理組織学的検査で認められた骨成長板の肥厚に関連する変化と考えられ、剖検時の肉眼所見では骨の変形/奇形（形成異常）及び表面粗造としてしばしば認められた。加えて、500/250 mg/kg/日の雌 4 例の椎骨では、肉眼的に骨表面の粗造が認められ、病理組織学的には成長板の肥厚が認められた。なお、血管新生を阻害する化合物では、骨成長板の肥厚が生じることが報告されている [4)]。150 mg/kg/日以上の雌雄では円背姿勢が増加した。また、500/250 mg/kg/日では体重変化と一致して、削痩が高率に認められた。

その他に観察された一般状態所見は、実験動物として飼育されたマウスにおいて一般的に認められる所見であり、特に 2 年間の試験期間に伴う加齢性変化、ストレスあるいは経時的な健康状態の低下により、R788 投与と相まって生じた二次的な変化と考えられた。500/250 mg/kg/日の雌雄では被毛粗剛又は運動失調が、他の用量群と比べて高頻度に認められた。しかしながら、他の用量群との明らかな用量相関性は認められなかったことから、これらの所見は、高用量投与による健康状態への過度なストレスにより二次的に生じた変化とするよりは、経時的な加齢性変化も相まって生じた変化であると考えられた。腫瘤の発生率は、対照群と投薬群の間で雌雄ともに同程度であった。また、眼科学的検査及び血液学的検査（計画剖検動物及び計画外屠殺動物も含む）では、R788 投与に関連した異常は認められなかった。

体重では、150 mg/kg/日以上の雌雄で R788 投与に起因した平均体重値の減少が認められ、水対照群及び媒体対照群と比べて有意差を示すとともに、用量相関性も認められた。

摂餌量では、150 mg/kg/日以上の雄及び 500/250 mg/kg/日の雌で有意な減少が高頻度に認められ、おおむね体重変動に相関して認められた。一方、50 mg/kg/日の雄、並びに 50 及び 150 mg/kg/日の雌においても有意な減少が認められたが散発的であり、また、50 mg/kg/日の雌雄では体重減少と明らかな相関は認められなかった。

病理組織学的検査では、R788 投与に起因する腫瘍性病変は認められなかった。投薬群で認められた増殖性病変の発生頻度には、いずれも対照群と比べて有意差は認められなかった。本試験で認められたすべての腫瘍性病変は、試験で使用したマウスの週齢及び系統で一般的に認められるものであった。一方、R788 の薬理作用に起因する非腫瘍性病変として、骨成長板の肥厚が 150 mg/kg/日の雌雄の胸骨及び 500 mg/kg/日の雌雄の大腿骨近位部（骨頭及び大転子）

に認められた。これらの病理組織所見は、剖検での骨変形/奇形（形成異常）及び骨表面の粗造と一致した。加えて、500/250 mg/kg/日の雌4例の椎骨に、肉眼的異常として骨表面の粗造が認められたが、これも病理組織学的には成長板の肥厚であった。骨成長板の肥厚は、R788 と同じ VEGF 阻害作用を有する薬剤で一般的に認められており、その病理組織学的特徴として、肥大軟骨細胞の細胞数の増加による肥大層の拡大が認められる。肥大軟骨細胞が石灰化し再構築（骨梁から除去）される過程では、石灰化帯において血管新生が要求されるため、血管新生を阻害する VEGF 阻害薬では成長板の肥厚と配列不全が生じることが知られている[4)]。

雄では、マウスに特異的な自然発生性病変として知られる MUS（尿路閉そく性疾患）に一致する変化として、膀胱の膨満及び出血の発現頻度及び程度の軽度増加が 500/250 mg/kg/日で認められた。500/250 mg/kg/日の雄では、MUS に関連した膀胱の病理所見が高率に認められたが、その発現頻度（23%）は、報告されているマウスでの本症候群の自然発症率（約 25%）及び試験施設における泌尿生殖器の炎症/閉塞/結石に起因した死亡発現率の背景値（0～21%）と同程度であった。したがって、膀胱の病理所見は R788 投与に起因しないと判断した。MUS は多くの系統の雄性マウスで一般的に認められる泌尿生殖器病変であり、長期毒性試験における雄性マウスの死因としても一般的であることが報告されている[5)]。なお、R788 投与に起因した膀胱結石又はそれに関連する反応性変化は、肉眼的にも病理組織学的にも認められなかった。

TK では、投与量の増加に伴った R406 の曝露量の増加が認められた。R788 は経口投与後に吸収され、初回のサンプリング時間までに一部は R406 に代謝されていることが、すべてのサンプリング日のすべての投薬群で確認された。また、ほぼすべての投薬群及びサンプリング日において、R406 の曝露は雌よりも雄で高い曝露を示し、性差が認められた。曝露の雌雄差は低用量で顕著に認められ、投与量の増加及び反復投与に伴って減少した。

結論として、雌雄のマウスに R788 の 50、150 及び 500/250 mg/kg/日を最長 2 年まで投与した結果、腫瘍性病変の発現数の増加は認められなかった。1200 mg/kg/日の雌雄は、早期に試験系から除外（雄は 14 日目、雌は 44 日目に終了）したため、腫瘍性病変の評価ができなかった。R788 投与に起因する非腫瘍性病変は、本薬の血管新生抑制に起因するもののみであった[4)]。したがって、R788 は本試験においてがん原性を示さなかった。500/250 mg/kg/日における R406 の曝露量は、74 週まで投与された雄で 64000～219000 ng•h/mL、64 週まで投与された雌で 59000～150000 ng•h/mL であり、104 週まで投与された 150 mg/kg/日の雄で 22000～78000 ng•h/mL、雌で 14000～76000 ng•h/mL であった。ITP 患者に R788 の 150 mg を 1 日 2 回投与したときの R406 の曝露量（約 11000 ng•h/mL）との比較において、R406 の安全域は、500/250 mg/kg/日で約 5～20 倍、150 mg/kg/日で約 1.2～7.1 倍と推定された。

2.6.6.5.2 R788：ラット 104 週間がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.2

各群雌雄各 60 例の SD ラットに、雄では R788 の 0（媒体対照）、10、25、45 及び 80 mg/kg/日（0、5、12.5、22.5 及び 40 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を、雌では R788 の 0（媒体対照）、5、12、24 及び 40 mg/kg/日（0、2.5、6、12 及び 20 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を、最長で 104 週間経口投与した。投与開始に先立ち、試験計画書を CAC に提出し、承認を得た[6)]。80 mg/kg/日の雄では、体重が対照群と比べ 14%減少したことから、95 日目に安楽死させた。したがって、この用量は MTD を超えたと判断され、2 年間のがん原性試験における評

価に有効な用量ではないと考えられた。40 mg/kg/日の雌では、生存率の急激な減少と体重減少が認められたことから、410 日目に投与を終了した。また、生存動物が 20 例以下となったことから、45 mg/kg/日の雄は 612 日目に、24 mg/kg/日の雌は 619 日目に投与を終了した。TK 群（対照群：雌雄各 3 例、投薬群：各群雌雄各 12 例）には、主試験群と同様の方法で投与した。

生存率では、10 及び 25 mg/kg/日の雄、並びに 24 mg/kg/日の雌は対照群と同程度であったが、5 及び 12 mg/kg/日の雌は対照群よりも高かった。投与を早期に中止した 45 mg/kg/日の雄及び 40 mg/kg/日の雌の生存率は対照群よりも低かった。なお、40 mg/kg/日の雌は、回復性を確認することを目的に投与中止後も試験を継続させた。

一般状態観察では、歯の損傷、切断及び不正咬合が、ほぼすべての投薬群の雌雄で、対照群よりも高い頻度で認められた。しかしながら、12 mg/kg/日の雌の発現頻度は対照群よりも低く、明確な用量相関性は確認できなかった。なお、これらの所見と一致して、病理組織学的検査では歯牙形成不全が認められている。また、R788 投与に起因した四肢の機能障害の発現率の増加が 45 mg/kg/日の雄及び 40 mg/kg/日の雌で認められ、この所見と一致して、病理組織学的検査では大腿骨遠位部又は大腿骨頭の成長板の肥厚が認められるとともに、45 mg/kg/日の雄の小数例では大腿骨頭関節面の変性が認められた。これらの病理組織所見が認められた動物は、全例ではないものの四肢機能障害が認められた。

腫瘤の発現頻度は、雌雄ともに対照群と投薬群間でほぼ同程度であった。また、計画剖検動物及び切迫屠殺動物ともに、眼科学的検査及び血液学的検査に投与に起因した変化は認められなかった。80 mg/kg/日の雄は 95 日目に最終剖検となったが、臨床病理学的評価では明確な変化は確認することができなかった。

体重では、すべての投薬群の雄及び 24 mg/kg/日以上の雌で低値が認められた。45 及び 80 mg/kg/日の雄及び 40 mg/kg/日の雌では、試験期間を通じて有意な低値が認められ、おおむね用量相関を示していた。なお、80 mg/kg/日の雄では、91 日目までに対照群と比較して 14%までの極度の低値を示したため、95 日目に安楽死させた。同様に、40 mg/kg/日の雌では急激な生存率の低下と体重減少が認められたことから、410 日目に投与を中止し、試験終了時まで継続して飼育した。その結果、体重については回復傾向が確認された。

摂餌量では、45 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌で体重減少と一致した低値が認められた。一方で、25 mg/kg/日の雄、並びに 12 及び 24 mg/kg/日の雌でも有意な低値が認められたが散発的であり、12 mg/kg/日の雌では体重減少との明確な相関は認められなかった。

病理組織学的検査では、腫瘍の発生率に統計学的に有意な増加は認められなかった。本試験で認められた腫瘍は、試験に供したラットの系統で一般的に認められる腫瘍であった。非腫瘍性病変の多くは R788 と同じ薬理作用を有する薬剤で認められるものと一致しており、主として副腎、骨、腎臓、切歯及びリンパ組織で認められた。副腎では、剖検で認められた肥大と一致して、すべての投薬群の雌雄で血管拡張/嚢胞状変性が認められ、投与量の増加に一致して程度の増悪が認められた。この所見は皮質の類洞拡張と副腎皮質細胞の減少、変性及び壊死を特徴としており、高週齢のラット、特に雌で加齢性に認められる病変である [2)]。また、キナーゼ阻害剤又は VEGF 阻害剤においても認められることが報告されている [4)]ことから、R788 投与により憎悪したものと思われた（2.6.2.4.4.7 及び 2.6.2.4.4.8）。

骨に関して、骨端成長板の肥厚が 40 mg/kg/日の雌の 10/60 例に認められ、その発現は胸骨で

5 例、大腿骨遠位部で 8 例、大腿骨頭で 6 例であり、雄でも小数例に認められた。この所見は軟骨細胞の細胞数増加を特徴とし、肥大層の拡張を引き起こした。同様の変化は血管新生阻害剤でも生じることが知られている。その機序として、石灰化層の肥大軟骨細胞による石灰化と再構築（骨梁の吸収と除去）の過程に必要な血管新生が阻害されることで、成長板が肥厚し破綻することが報告されている[4)]。また、45 mg/kg/日の雄の 7/59 例で、大腿骨頭の関節面に退行性変化が認められた。すべての雄の投薬群の切歯では、歯牙の形成異常の発現頻度と重症度の増加が用量相関性に認められた。雌では、24 mg/kg/日でその発現率及び程度のわずかな増加が認められ、40 mg/kg/日では明らかな増加を示した。歯牙の形成異常は、対照群のラットにおいても時折認められる背景病変であり、軟性又は粉末の飼料給餌と歯の切削が繰り返されることによる二次的な変化とされている。本試験でも同様の機序により発現したと考えられ、肉眼的に観察された歯の欠損、損傷、不正咬合、過成長又は変色とも一致して認められた。ラットの切歯は生涯にわたって成長することが知られており、本薬の薬理作用である VEGF を介した血管新生抑制作用がこれを増悪させたと考えられた[4)]。24 及び 40 mg/kg/日の雌の 6/60 例及び 5/60 例に、糸球体のメサンギウム基質の増加と尿細管腔内の蛋白質の貯留を特徴とするメサンギウム基質増殖を伴う腎症が認められたが、慢性進行性腎症の発現頻度に影響は認められなかった。また、24 及び 40 mg/kg/日の雌では下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓及び胸腺において、リンパ球数減少の発現頻度と程度の増加が認められた。45 mg/kg/日の雄では腸間膜リンパ節及び脾臓でリンパ球数の減少の発現が増加するとともに、25 及び 45 mg/kg/日の雄の胸腺ではリンパ球数減少の程度が増悪した。リンパ球系への影響は、R788 の薬理作用のみならず、体重減少を伴うストレスによる二次的な影響も考えられた。

TK では、R788 の投与量の増加に伴い、おおむね用量相関性に R406 の曝露の増加が確認された。経口投与後の初回 TK サンプリングでは、すべての投薬群で R406 の定量が可能であった。2 回目の投与後 2 時間（1 回目の投与後 8 時間）の平均血漿中濃度は、投与期間を通じて、ほぼすべての投薬群で 1 回目投与後 2 時間の濃度よりも高値であった。高用量群では R406 の曝露に性差が認められ、雌の曝露量は同用量の雄に比して高く、その差は用量の増加に伴って増大した。R406 の曝露量は、2 年間を超える期間に 1 日 2 回経口投与しても変化が認められなかった。

結論として、雄では R788 の 10、25 及び 45 mg/kg/日を、雌では R788 の 5、12、24 及び 40 mg/kg/日を最長 2 年間投与しても、腫瘍発生数の増加を示さなかった。10 及び 25 mg/kg/日の雄、並びに 5 及び 12 mg/kg/日の雌では、2 年間（104 週間）の投与期間を完了することができた。また、45 mg/kg/日の雄及び 24 mg/kg/日の雌では、それぞれ投与期間は 88 週目及び 89 週目までであったが、がん原性評価には十分な投与期間と考えられた。一方、40 mg/kg/日の雌の投与期間は 59 週目までに留まり、がん原性評価の投与期間としては不十分かつ不適切と判断した。また、80 mg/kg/日の雄は、投与 95 日目に早期に試験を終了したことから、腫瘍性病変の評価は実施しなかった。本試験で認められた R788 投与に起因した非腫瘍性の病理組織所見は、いずれも本薬の薬理作用であるキナーゼ/血管新生阻害に起因した変化に限られていた[4)]。したがって、R788 は本試験においてがん原性を示さなかった。45 mg/kg/日の雄及び 24 mg/kg/日の雌における R406 の曝露は、それぞれ 8000～16000 ng•h/mL 及び 12000～15000 ng•h/mL であった。ITP 患者に、R788 として 150 mg を 1 日 2 回投与したときの R406 の曝露（約

11000 ng•h/mL）との比較において、R406 の安全域は約 0.7～1.4 倍と推定された。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

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

2.6.6.6.1.1 R788：ラットの受胎能及び一般生殖能試験

添付資料 4.2.3.5.1.1

SD ラットの雄 25 例及び雌 25 例に、雄には R788 の 0（媒体対照）、5、14 及び 40 mg/kg/日（0、2.5、7 及び 20 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を、雌には R788 の 0（媒体対照）、5、11 及び 25 mg/kg/日（0、2.5、5.5 及び 12.5 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を経口投与した。雄は交配 28 日前から剖検前日まで経口投与し、雌は交配 15 日前から交配中及び妊娠 7 日目まで経口投与した。試験期間を通じて、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を実施した。また、性周期観察を投与 2 日目から交配確認まで実施した。TK 群として各群雌雄各 4 例を設けて主試験群と同様の方法で投与し、血漿中 R406 濃度を評価した。

母動物は妊娠 13 日目に帝王切開し、胚・胎児を観察した。雄は投与 50 日目から 53 日目に剖検して生殖器を採取し、器官重量を測定した。

投与に起因した死亡及び一般状態所見は認められなかった。体重、最終剖検時体重、体重増加量及び絶対摂餌量では、雌雄それぞれの高用量である雄の 40 mg/kg/日及び雌の 25 mg/kg/日まで変化は認められなかった。体重当たりの相対摂餌量の増加が雄の 40 mg/kg/日で試験期間を通じて認められたが、体重変化に変動がなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

雄の交尾成立までの期間、交尾能、精子数及び精子運動能、並びに精巣重量について、いずれも高用量の 40 mg/kg/日まで影響は認められなかった。雌の交尾及び受胎に関する評価項目はいずれも 11 mg/kg/日まで影響は認められなかった。一方、雌の 25 mg/kg/日では、試験施設の背景値の変動範囲内ではあるものの、受胎率及び妊娠率の有意な低値が認められ、R788 投与に起因する変化と判断した。

剖検では R788 投与に起因した変化は認められなかった。妊娠母動物数は、対照群では 24 例（受胎率 100%）、5 mg/kg/日では 25 例（受胎率 100%）、11 mg/kg/日では 24 例（受胎率 96%）、並びに 25 mg/kg/日では 20 例（受胎率 80%）であり、25 mg/kg/日では受胎率の有意な低値が認められた。25 mg/kg/日の着床後胚死亡率は、対照群と比べて 44%増加した。着床後胚死亡率の高値は、ラットの胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.1）でも同量の 25 mg/kg/日で認められていることから、R788 投与に起因した変化と判断した。

血漿中の R788 濃度は、いずれの投薬群においても定量下限未満であった。一方、血漿中の R406 濃度は、雌雄の投与 1 日目、雄の 49 日目、並びに雌の妊娠 7 日目の 1 回目及び 2 回目の投与後 2 時間において検出され、雌雄ともに用量相関的に増加した。

結論として、R788 の本試験における一般毒性学的無毒性量は雄で 40 mg/kg/日、雌で 25 mg/kg/日と判断された。高用量群における妊娠母動物数は有意な低値を示したものの、施設背景値の変動範囲内であった。本試験では交配に用いた雌雄ともに R788 を投与したため、妊娠に影響を及ぼした原因がどちらの性によるものか判断し難い。しかしながら、雄の生殖評価指標として、交尾成立までの期間、交尾能、精子数及び精子運動能、並びに精巣重量のいずれ

も変動が認められなかったことから、その原因は雌による可能性が示唆された。25 mg/kg/日では、受胎率の低値と着床後胚・胎児死亡率の高値が認められたことから、雄動物の生殖機能に対する無毒性量は 40 mg/kg/日、雌動物の生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 11 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 R788：ラットの胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2.3

各群 25 例の SD ラットの雌に、R788 の 0（媒体対照）、5、12.5 及び 25 mg/kg/日（0、2.5、6.25 及び 12.5 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を経口投与した。妊娠 6 日目から 17 日目まで投与して、妊娠 20 日目に帝王切開を行い、胎児を観察した。TK 群として各群 6 例を設けて、妊娠 21 日目に 1 回追加投与し、母動物及び胎児の血漿中 R406 濃度を評価した。

母動物の死亡はなかった。一般状態観察、摂餌量、並びに剖検では R788 投与に起因した変化は認められなかった。25 mg/kg/日では、着床後胚死亡率の高値に関連して、母動物体重及び妊娠子宮重量の有意な低値が認められた。また、25 mg/kg/日では、胎児重量の有意な低値が認められた。

胎児の外表観察では、25 mg/kg/日の 1 腹の胎児 6 例に浮腫が認められたのみであった。胎児の内臓観察では、25 mg/kg/日で腕頭動脈の無発生、腎盂及び尿管の拡張が認められ、主として血管及び泌尿生殖器に関連した奇形及び変異が認められた。胎児重量の低値を反映して、25 mg/kg/日では骨化遅延の増加が認められ、骨格変異及び奇形も増加した。また、12.5 mg/kg/日では、骨格の小奇形及び変異がわずかに増加した。

TK では、投与量の増加に伴い、R406 の $AUC_{0\text{-}t}$ は妊娠 6 及び 17 日目ともに用量相関的に増加した。妊娠 21 日目の母動物の血漿中 R406 濃度は、胎児中の濃度よりも高値であった。胎児に対する母動物の血漿中の薬物濃度比は、すべての投与量を通じて 4.9～10.5 の範囲であった。

結論として、R788 の 25 mg/kg/日では、母動物の体重及び摂餌量の低値が認められ、また、発生毒性として着床後胚死亡の高値、発育遅延として胎児体重の低値及び骨化遅延、並びに胎児の異常所見として変異及び奇形の増加が 12.5 mg/kg/日以上で認められた。したがって、母動物に対する一般毒性学的無毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 12.5 mg/kg/日と判断した。また、胚・胎児発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2.2 R788：ウサギの胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2.4

各群 23 例の New Zealand White 種ウサギの雌に、R788 の 0、10、22 及び 50 mg/kg/日（0、5、11 及び 25 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を経口投与した。妊娠 7 日目から 19 日目まで投与して、妊娠 29 日目に帝王切開を行い、胎児を観察した。TK 群として各群 4 例を設け、妊娠 29 日目に 1 回追加投与し、母動物及び胎児の血漿中 R406 濃度を評価した。

50 mg/kg/日の母動物 1 例が投与に起因して死亡した。また、妊娠 29 日目に 2 例が早産した。その他、22 及び 50 mg/kg/日の各 1 例で死亡が認められたが、いずれも投与失宣が原因であった。

母動物の一般状態、体重、摂餌量及び剖検では、投与に起因した変化は認められなかった。

妊娠率はすべての群で100%であり、妊娠29日目の評価母体数は0、10及び22 mg/kg/日ではいずれも23腹であり、50 mg/kg/日では19腹であった。着床後胚死亡率の高値及び胎児体重の低値が50 mg/kg/日で認められた。10及び22 mg/kg/日では、着床数、胎児重量及び胎児の雌雄比に投与による影響は認められなかった。また、10 mg/kg/日では、胎児の外表、内臓及び骨格観察に異常は認められなかった。22及び50 mg/kg/日では、胎児の腎臓の無発生、位置異常、回転異常及び癒合腎が認められ、これと関連して尿管、子宮及び精管にも異常が認められた。また、腕頭動脈の無発生及び鎖骨下動脈食道背方を含む奇形又は変異の増加が認められた。22 mg/kg/日に比べて、50 mg/kg/日の胎児ではより高頻度にこれらの所見が認められた。

TKでは、R406のC_{max}及びAUC_{0-t}は、妊娠7及び19日目ともに投与量の増加に伴って増加した。AUC_{0-t}の増加は、おおむね用量相関的であった。妊娠7日目から19日目まで反復投与したときの平均蓄積係数はすべての投薬群で1.1～1.6であったことから、R406の蓄積性は認められなかった。妊娠29日目の母動物の平均血漿中R406濃度は、おおむね胎児の平均血漿中R406濃度よりも高値を示した。胎児に対する母体の血漿中濃度比は、すべての投与量を通じて0.9～14.8の範囲であった。

結論として、50 mg/kg/日で投与期間中に母動物の1例に死亡が認められ、妊娠29日目に2例が早産した。発生毒性として50 mg/kg/日で着床後胚死亡率の増加、胎児体重の低値、及び胎児の奇形と変異の増加が認められ、22 mg/kg/日でも胎児の奇形がわずかに増加した。したがって、母動物に対する一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に対する無毒性量は22 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は10 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体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1 R788：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（出生後の行動/機能及び発達免疫毒性評価を含む）

添付資料 4.2.3.5.3.1

SDラットのF0母動物に、R788を着床から授乳を介して離乳まで投与したときの、F0母動物の妊娠、分娩、授乳及び母性行動、並びにF1出生児の発育発達への影響を評価した。各群29例の母動物にR788の0（媒体対照）、2.5、12.5及び25 mg/kg/日（0、1.25、6.25及び12.5 mg/kgを1日2回、約6時間間隔）を妊娠7日目から授乳20日目まで投与した（不妊動物は交配後24日目まで投与した）。試験期間を通じてF0母動物の一般状態、体重及び摂餌量を確認し、分娩後はF1出生児の生存率及び体重を授乳21日目まで評価した。F1動物の性成熟までの成育を評価するため、離乳時に同腹の雌雄1対を選別するとともに、免疫毒性を評価するための同腹の雌雄1対をそれぞれ選別した。F0母動物及びその他の出生児は、離乳となる授乳21日目に安楽死して剖検した。

選別されたF1動物には投与を実施せず、離乳後の発育及び学習行動、並びに生殖機能の評価を目的に飼育した。F1雌動物の体重は、交配前期間、交配期間及び妊娠期間中に測定し、F1雄動物の体重は動物選別から剖検までの期間に測定した。妊娠したF1雌動物は妊娠21日目に帝王切開して肉眼観察し、妊娠状態、黄体数、着床数、F2生存胎児数及び胎児重量、並びにF2胎児の外表を観察した。その後、F1雄動物を剖検した。

F0の母動物では、R788投与に起因した死亡は発現しなかった。25 mg/kg/日では、体重増加

量及び摂餌量の低値が妊娠期間及び授乳期間を通じて認められた。

F1 出生児では、12.5 mg/kg/日以上で生存率及び発育抑制（体重低値）が認められ、25 mg/kg/日ではより顕著であった。

離乳後、25 mg/kg/日の F1 動物では、雌雄ともに体重、体重増加量及び摂餌量の低値に相関して、性成熟の遅延が認められた。25 mg/kg/日の F1 動物の一部の同腹児では、下部正中線の白色化及び浮腫が認められた。学習行動及び生殖能評価に用いた F1 動物の雌雄では、離乳後に前足、後足及び後肢の腫脹が認められた。また、25 mg/kg/日の F1 動物では、離乳後の脱水も明らかであった。剖検では、25 mg/kg/日の F1 動物の雌雄で、両側性ないし片側性に、腎臓、尿管及び複数の生殖器で無発生あるいは形態異常が認められ、さらには腎盂又は尿管の拡張が認められた。また、25 mg/kg/日の F1 動物の雄では精巣及び精巣上体の重量の低値が認められた。

25 mg/kg/日の F1 動物では発育抑制が認められたものの、離乳後の死亡は 1 例のみであった。加えて、水迷路試験及び受動回避行動試験の結果、25 mg/kg/日の F1 動物の雌雄ともに問題となる行動は認められなかった。さらに、免疫毒性評価においても免疫学的に明らかな影響は認められず、交尾及び受胎能への影響も認められなかった。25 mg/kg/日では、平均黄体数、着床痕数、及び F2 生存胎児数が減少し、F2 胎児体重の高値が認められた。これらの所見は主として生殖器に異常を認めた F1 母動物の同腹児において認められたが、生殖器に異常を伴わない同群の F1 母動物の同腹児でも認められた。F1 動物で認められた肉眼的異常所見は、F2 胎児では認められなかった。

12.5 mg/kg/日の F1 動物は、離乳前期間の生存胎児数及び体重の低値が認められ、離乳後期間では、体重、体重増加量及び摂餌量に低値が認められた。これらの所見には用量相関性が認められ、F0 母動物への R788 投与に起因したものと考えられた。

結論として、25 mg/kg/日を F0 世代の母動物に投与すると、交配期間及び授乳期間ともに F0 母動物の体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。12.5 mg/kg/日以上の F0 母動物への投与により、離乳前期間の F1 出生児の死亡率が高値を示し、離乳後期間を通じて F1 の体重増加抑制が認められた。さらに、25 mg/kg/日の F1 動物では、泌尿生殖器の奇形と性成熟の遅延が認められた。F1 動物では、学習行動学的検査及び免疫毒性学的検査、並びに生殖機能に有害な作用は認められなかった。25 mg/kg/日の F1 動物で認められた肉眼的異常所見はいずれも、F1 動物が R788 に曝露されたことに起因するものと考えられた。したがって、R788 の F0 母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に対する無毒性量は 12.5 mg/kg/日であった。また、F1 動物に対する無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

2.6.6.6.4.1 R788：幼若ウサギを用いた 4 週間投与試験

添付資料 4.2.3.5.4.2

ラットの反復投与毒性試験及びがん原性試験の結果、軟骨成長板及びラット歯牙とその関連領域に R788 が影響を及ぼすことが示唆されている。これら病変は R788 の VEGF 受容体 2 阻害作用に起因したものと考えられたことから、より活発な成長過程にある幼若動物に対する R788 の影響を評価した。

各群雌雄各 10 例（媒体群のみ雄 11 例、雌 9 例）の New Zealand White 種ウサギに、R788 の 0（媒体対照）、10、30 及び 60 mg/kg/日（0、5、15 及び 30 mg/kg/日を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 1 ヵ月間経口投与した。投与開始時の週齢は 9 週齢であった。

30 mg/kg/日の雄の 2 例が投与失宣により死亡した。60 mg/kg/日の雄 1 例が切迫屠殺され、成長板異形成による大腿骨頭の骨折が認められた。R788 の投与はおおむね耐量であったものの、60 mg/kg/日では数例の動物に状態悪化が認められ、投与終了時には雄で体重増加量の抑制が認められた。

血液生化学検査では、肝機能酵素（ALP、ALT、GLDH 及び AST）のわずかな高値と、ビリルビン及び尿素の高値、並びに無機リンのわずかな低値が、一部又はすべての投薬群で認められた。

血液学的検査では、60 mg/kg/日でリンパ球数の低値が認められた。30 mg/kg/日以上では、赤血球分布幅及び血小板数のわずかな増加が認められたが、毒性学的意義は乏しいと判断した。

器官重量では、30 mg/kg/日以上で脾臓及び胸腺重量の減少が認められ、すべての投薬群の雌で副腎重量の低値が認められた。

病理組織学的検査では、30 mg/kg/日以上の大腿骨近位部及び大腿脛骨関節で成長板異形成及び骨髄細胞密度減少が、胸骨で骨髄細胞密度減少が認められた。投与に起因する大腿骨近位部の成長板異形成は、肥厚と亀裂が特徴的であり、一部の動物では肥大軟骨細胞の蓄積による成長板の骨折も認められた。これらの所見の程度が最も重度の動物では、骨髄での出血を伴っていた。60 mg/kg/日の 1 例では、大腿脛骨関節の関節軟骨に軽度の変性が認められた。また、すべての投薬群の雌で、卵胞の変性及び壊死が認められた。成長板及び卵巣で認められた所見はいずれも血管新生抑制に伴うものと考えられた。その他に投与に起因すると考えられる毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

TK では、媒体対照群から R406 は検出されず、またすべての投薬群で R406 曝露が確認された。曝露量に性差は認められなかった。投与 1 及び 28 日目ともに、30 から 60 mg/kg/日の範囲において、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ における R406 の曝露量は R788 の投与量に比例した増加を示した。単回投与時と比べて、反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は曝露が高い傾向を示した。

結論として、幼若ウサギ（投与開始時 9 週齢）に R788 を 1 ヵ月間投与した結果、30 及び 60 mg/kg/日では、大腿骨近位部及び大腿脛骨関節の成長板の異形成、大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。また、すべての投薬群で、卵胞の変性/壊死の頻度が増加した。成長板、骨髄及び卵巣のいずれの所見とも血管新生の抑制に伴った変化と考えられた。その他、60 mg/kg/日の雄で体重増加量の低値が、すべての投薬群で肝機能酵素の異常が、60 mg/kg/日の雌雄でリンパ球数の減少が、30 mg/kg/日以上の雌雄で脾臓及び胸腺重量の低値が、すべての投薬群の雌で副腎重量の減少がそれぞれ認められた。したがって、本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日未満であり、求めることができなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

本薬は臨床投与経路が経口であることから、局所刺激性試験は実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 光毒性試験

2.6.6.8.1.1 R406 ベシル酸塩：BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞のニュートラルレッド取り込みによる *in vitro* 光毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7.1

BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞を用いたニュートラルレッドの取り込みアッセイにより R406 の光毒性を検討した。96 穴マイクロタイタープレートに R406 ベシル酸塩を 10 mg/L まで処理して検討した。UV-A の存在下及び非存在下ともに、R406 曝露による細胞生存率への影響はほとんど認められなかった。また、UV-A の存在下及び非存在下でニュートラルレッドの取り込みに明らかな差は認められなかった。最高用量の 10 mg/L においても細胞生存率は 50%以上であったことから、IC_{50} 及び光毒性係数（Photo Irritation Factor）は算出できなかった。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

2.6.6.8.2.1 R788：連鎖球菌宿主抵抗性マウスモデル

添付資料 4.2.3.7.2.1

BALB/c マウスの雌に、R788 の 0（媒体対照）20、50 及び 80 mg/kg/日（0、10、25 及び 40 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 27 日間経口投与した後に、連鎖球菌を感染させた。正常な免疫力を有するマウスへの感染では、先天性の免疫機能による除菌作用がすぐに認められるが、免疫毒性を有する場合は除菌作用の減弱が認められる。そこで、本実験では、肺における *Streptococcus pneumoniae* に対する除菌作用を 3 時点（感染後 1、4 及び 24 時間後）で測定した。

体重、脾臓重量及び肺重量に R788 投与による影響は認められなかった。肺組織における除菌作用は、20、50 及び 80 mg/kg/日のいずれにおいても、媒体対照群と比べて減弱は認められなかった。したがって、R788 は連鎖球菌宿主抵抗性モデルにおいて免疫毒性は示さなかった。

2.6.6.8.2.2 R788：インフルエンザウイルス宿主抵抗性マウスモデル

添付資料 4.2.3.7.2.2

BALB/c マウスの雌に、R788 の 0（媒体対照）20、50 及び 80 mg/kg/日（0、10、25 及び 40 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 28 日間経口投与した。なお、投与開始 7 日後にインフルエンザウイルスを感染させた（感染当日には R788 の投与を行わなかった）。本実験では、肺におけるウイルス除去作用（感染後 2、6、8、10 及び 21 日目）及びインフルエンザ特異的 IgG 抗体（感染後 2、10 及び 21 日目）を測定した。

体重、肺重量及び抗インフルエンザ IgG 抗体に R788 投与による影響は認められなかった。80 mg/kg/日では、投与 6、10 及び 21 日目に脾臓重量の低値が認められた。ウイルス除去作用については、20 及び 50 mg/kg/日では影響は認められなかったが、80 mg/kg/日ではウイルス力価のわずかではあるが有意な上昇が感染後 6 日目に認められた。なお、感染後 8 日目ではウイルス除去作用に遅延は認められなかった。

2.6.6.8.2.3 R788：リステリア菌宿主抵抗性マウスモデル

添付資料 4.2.3.7.2.3

BALB/c マウスの雌に、R788 の 0（媒体対照）10、30 及び 60 mg/kg/日（0、5、15 及び 30 mg/kg を 1 日 2 回、約 6 時間間隔）を 28 日間経口投与し、投与開始 21 日後に *Listeria monocytogenes*（*L. monocytogenes*）を感染させた。本実験では、*L. monocytogenes* に対する除菌作用を 3 時点（感染後 1、4 及び 7 日）で測定した。

体重に R788 投与による影響は認められなかった。脾臓重量の低値が投与 28 日目の 30 mg/kg/日以上で認められた。肝臓重量の軽度な低値が投与 28 日目の 60 mg/kg/日で認められた。R788 投薬群では、媒体対照群と比べて除菌作用の減弱は認められなかった。したがって、R788 はリステリア菌宿主抵抗性モデルにおいて免疫毒性を示さなかった。

2.6.6.8.3 不純物に関する試験

2.6.6.8.3.1 潜在的不純物に関する細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.7.6.1, 4.2.3.7.6.2, 4.2.3.7.6.3, 4.2.3.7.6.4, 4.2.3.7.6.5, 4.2.3.7.6.6

R788 の潜在的不純物について、細菌を用いる復帰突然変異試験にて評価した。

不純物B# について、5000 µg/plate の濃度まで評価し、S9mix 存在下で *S. typhimurium* TA100 に対して変異原性を示した。一方、S9mix 非存在下の TA100、S9mix 存在下及び非存在下の TA1535、TA1537、TA98 及び *E. coli* WP2 *uvrA*/pKM101 では、変異原性は認められなかった。

不純物D# 、 不純物G# 及び不純物H#は 5000 µg/plate の濃度まで、不純物E# は 2300 µg/plate の濃度まで、 不純物F# は 1600 µg/plate の濃度まで、それぞれ評価した。その結果、いずれの不純物とも S9mix 存在下及び非存在下において、*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA98及び TA100、並びに *E. coli* WP2 *uvrA*/pKM101 に変異原性は認められなかった。

2.6.6.8.4 その他の毒性試験

2.6.6.8.4.1 R788：APOE*3 Leiden マウスへのロスバスタチン併用投与試験

添付資料：4.2.3.7.7.2

広範な動脈硬化性プラークを形成する APOE*3 Leiden マウスを用いた薬理試験 [1)]において、R788 とロスバスタチンの併用投与による死亡及び肝機能障害が認められた。本試験はこの毒性発現機序解析を目的に実施した。APOE*3 Leiden マウスの雌を用いて、体重及び血漿中脂質を指標に、高脂血症を誘発する西洋食を給餌する群（西洋食群）と通常食を給餌する群の 2 群に分けて飼育した。さらに 3 週間後、西洋食群の動物は、体重及び血漿中脂質を指標に以下に示す 5 群に群分けした。

1 群：通常食を給餌した対照群（通常食対照群）
2 群：西洋食を給餌した対照群（西洋食対照群）
3 群：西洋食+ 0.3%（w/w）R788 + 0.0046%（w/w）ロスバスタチン（併用投与群）
4 群：西洋食+ 0.3%（w/w）R788（R788 単剤投与群）
5 群：西洋食+ 0.0046%（w/w）ロスバスタチン（ロスバスタチン単剤投与群）

新薬承認情報提供時に置き換え

被験物質はいずれも混餌投与とし、最大で 5 日間反復投与した。なお、0.3%（w/w）R788 は約 330 mg/kg/日の投与量に、0.0046%（w/w）ロスバスタチンは約 5 mg/kg/日の投与量に相当する。

投与開始日より、一般状態観察、体重及び摂餌量を毎日測定した。剖検時には TK 及び血液生化学検査用に採血を実施した。また、病理組織学的検査用に種々の臓器を採取するとともに、肝臓及び脾臓については重量を測定した。さらに、肝臓の一部は組織中濃度測定に供した。

摂餌量では、併用投与群は西洋食対照群と比べ、投与 3 日目に有意な低値（−22%）を示し、投与 4 及び 5 日目ではさらに低下した。

体重では、併用投与群は通常食対照群及び西洋食対照群と比べ、それぞれ投与 3 及び 4 日目に有意な低値を示し、投与 5 日目には通常食対照群と比べ 12%、並びに西洋食対照群と比べ 10%の減少を示した。ロスバスタチン単剤投与群では、通常食群と比べ 6%の低値を示した。

一般状態では、併用投与群で投与 4 日目から衰弱、運動失調や立毛等の所見が認められたが、他の群では何ら所見は認められなかった。

器官重量では、併用投与群の肝臓重量は西洋食対照群と比べ、投与 5 日後に 82%の増加を示した。R788 単剤投与群では肝臓重量に変化は認められなかった。一方、ロスバスタチン単剤投与群の肝臓重量は、西洋食対照群と比べ、投与 5 日後に 39%の増加を示した。

剖検では、併用投与群で肝臓の大型化が認められた。

病理組織学的検査では、薬理試験 [1)]で認められた併用投与群の死因に関連する所見が肝臓で観察された。併用投与群では、投与 5 日後にすべての動物で重度の肝細胞肥大が認められるとともに、軽微から重度の肝細胞単細胞壊死がうっ血、出血及び炎症領域に一致して認められた。これらの所見は、ロスバスタチン単剤投与群の肝臓で認められた軽微な小葉中心性の肝細胞単細胞壊死に比べ、より重篤であった。併用投与群で認められた肝臓の病理組織変化は、剖検時の肝臓重量及び生化学パラメータと相関していた。肝障害に一致して、血漿中 ALP、AST、GGT 及びビリルビンは高値を示し、血漿中アルブミン及びグルコースは低値を示した。

血漿中及び肝臓中の曝露評価において、平均血漿中濃度の比較では、R406 の曝露は併用投与による影響をほとんど受けなかった。一方、ロスバスタチンの曝露は単剤投与に比べ併用投与で増加が認められたことから、ロスバスタチンの血漿クリアランスの減少、あるいは経口バイオアベイラビリティの増加が示唆された。これは、併用投与群では R406 に対するロスバスタチンの血漿中濃度比が経時的に高値を示したことからも裏付けられる。R406 及びロスバスタチンの肝臓組織中濃度は、単剤投与と比べ併用投与により増加すると思われたが、その経時的変化は様々であった。投与 5 日後の併用投与群のロスバスタチン濃度は、単剤投与群と比べ肝臓中で約 3 倍高い値を示す一方で、血漿中濃度では約 6 倍高い値を示した。

以上の結果から、西洋食を給餌した動物に R788 及びロスバスタチンを併用投与したときに認められた致死的な状態悪化は、主としてロスバスタチンの全身曝露が増加したことによる肝機能不全によって生じたと考えられ、これに関連して、生化学パラメータの著しい変動、肝臓重量の高値、肝臓の剖検時肉眼所見及び病理組織所見が認められた。したがって、APOE*3 Leiden マウスはロスバスタチン誘発の肝毒性に極めて感受性が高いと考えられた。また、R788 の併用投与により、ロスバスタチンの排泄に関与するトランスポーターである BCRP が阻害されることで、ロスバスタチン濃度が著しく上昇したと考えられた（2.6.4.7.1）。

2.6.6.9 考察及び結論

サル又はラットに R788、R406 ベシル酸塩又はホスタマチニブカルシウム塩の 100 mg/kg/日までを 4 から 39 週間まで反復経口投与した結果、骨髄細胞密度の中等度の減少、末梢リンパ球数の減少、その他の血液学的パラメータの軽度変動、脾臓及び胸腺重量の低値、並びに肝臓の病理組織学的変化を伴わないトランスアミナーゼの中等度の上昇が認められたが、いずれも回復性を有することを確認した。

ラットを用いた 4 から 26 週間の反復投与試験では、R788、R406 ベシル酸塩又はホスタマチニブカルシウム塩の 60 から 100 mg/kg/日の高用量投与により、R406 の AUC_{0-24} として 100000 ng•h/mL を超える高い全身曝露が確認され、特に雌で高かった。この結果、死亡を含む過度な毒性が高用量群で認められたため、R788 の 13 及び 26 週間反復投与試験の雄では 60 から 40 mg/kg/日に、雌では 60 から 30 mg/kg/日に投与期間中に減量し、ホスタマチニブカルシウム塩の 4 週間反復投与試験の雌では 100 から 50 mg/kg/日に投与期間中に投与量を減量した。サルを用いた R788 の 39 週間反復投与試験では、高用量群の 2 例が重度の貧血を呈して切迫屠殺された。この結果、投与 14 週以降より投与量を 34 mg/kg/日に減量した。

マウス 13 週間がん原性用量設定試験では、R788 の 300 mg/kg/日（R406 の AUC_{0-24} として 150000 ng•h/mL）までおおむね良好な忍容性を示し、高用量ではリンパ球の減少、骨髄細胞密度の減少及び肝機能パラメータの変動が認められたが、いずれも軽度であった。

上記の毒性所見に加え、大腿骨頭の軟骨異形成が、R788 及びホスタマチニブカルシウム塩それぞれのラット 4 週間反復投与試験の高用量で認められた。この所見は 2 週間の回復期間終了時までに完全には回復しなかった。軟骨異形成は、R788 のラット 13 及び 26 週間反復投与試験、並びにラット及びマウスがん原性試験の高用量でも認められた。軟骨異形成に関連して、ラット 26 週間反復投与試験及びがん原性試験では、切歯の歯牙形成異常も認められた。ラットで認められた長管骨成長板の肥厚による骨への影響及び歯に対する影響より、本薬は小児患者において骨格発育に影響を及ぼす可能性が考えられた。

軟骨異形成は、サルを用いた R406 ベシル酸塩の 4 週間反復投与試験あるいは R788 の 13 週間及び 39 週間反復投与試験ではいずれも認められなかった。一方、反復投与試験に供したサルは、性成熟前後の様々な年齢であったことから、投与期間中の成長板の発育があまり活発な時期に相当せず、影響が認められなかった可能性が考えられた。R406 ベシル酸塩のサル 4 週間反復投与試験に供した動物は約 3 歳齢であり、R788 の 13 及び 39 週間反復投与試験では、雄は 2 歳 6 ヵ月齢から 3 歳 9 ヵ月齢、雌は 2 歳 9 ヵ月齢から 4 歳 6 ヵ月齢であった。加えて、R788 の 13 及び 39 週間反復投与試験での R406 の曝露量は、ラット及びウサギで骨に影響が認められた曝露量よりも低かった。

幼若ウサギを用いた試験では、R788 の 30 及び 60 mg/kg/日で、大腿骨近位部及び大腿脛骨関節の成長板の異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。げっ歯類及びウサギの毒性試験で認められた軟骨形成異常又は成長板異形成は、VEGF 受容体の抑制作用[4)]に基づくものと考えられ、活発な成長段階にある成長板閉鎖前の骨のみに影響が及んだものと考えられた。したがって、本事象は成長板が閉鎖した成人患者の骨には影響は及ばないと判断した。その他、幼若ウサギを用いた試験では、卵胞の変性又は壊死、血液生化学検査における肝機能パラメータの変動、リンパ球数の減少、並びに脾臓、胸腺及び副腎の臓器重量の低

値が認められた。

免疫毒性評価において、R406 ベシル酸塩のラット 4 週間反復投与試験ではリンパ球数及びリンパ球サブセット（CD3 及び CD45RA 細胞の減少）に影響が認められたものの、KLH 感作による抗体産生に影響は認められなかった。ラットリンパ球のイムノフェノタイピングでは、末梢血のリンパ球サブセットの多くに用量依存的な減少が認められた。また、骨髄細胞密度の減少、並びに脾臓及び胸腺の重量低値も認められた。これらの所見は本薬の薬理作用に基づくものと考えられ、回復性が認められた。免疫学的宿主抵抗モデル（連鎖球菌、インフルエンザウイルス及びリステリア菌）では、R788 はこれら病原体に対する免疫応答能を阻害しなかった。また、光毒性に関しては、R406 ベシル酸塩は BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 毒性試験で陰性を示した。

遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、並びに *in vivo* マウス小核試験のいずれにおいても、R788、R406 ベシル酸塩又はホスタマチニブカルシウム塩は陰性の結果を示し、遺伝毒性を有しないと判断した。

マウスがん原性試験では、R788 の 50、150 及び 500 mg/kg/日（250 mg/kg/日に減量）を 2 年間経口投与した結果、対照群及び背景値の発生頻度を超える腫瘍は認められなかった。同様に、ラットがん原性試験では、R788 の 10、25 及び 45 mg/kg/日を雄に、5、12、24 及び 40 mg/kg/日を雌に 2 年間経口投与した結果、対照群及び背景値の発生頻度を超える腫瘍は認められなかった。したがって、R788 はがん原性を有しないと判断した。ITP 患者の曝露量に対する R406 の安全域は、マウスがん原性試験では 70 週程度まで投与された 500/250 mg/kg/日で約 5～20 倍、104 週まで投与された 150 mg/kg/日で約 1.2～7.1 倍であり、ラットがん原性試験では 0.7～1.4 倍であった。

生殖発生毒性試験では、ラットの雌雄を用いた受胎能試験、ラット及びウサギ母動物を用いた胚・胎児発生毒性試験、並びにラット母動物を用いた出生前及び出生後の発生毒性試験を実施した。受胎能及び初期胚発生に関する試験では、R788 の高用量を投与した雌では、受胎率のわずかな低下と着床後胚死亡率の増加が認められた。受胎能試験では、雄の生殖能に影響は認められなかった。また、胚・胎児発生に関する毒性試験では、胎児の腎臓及び尿管の発育遅延あるいは無発生を含む奇形が認められ、さらに、主要血管及び骨格発生における変異又は奇形も認められた。R788 の活性本体である R406 は Ret のキナーゼ活性を阻害することが *in vitro* 試験で確認されており（2.6.2.3.2.7）、また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生毒性試験において、Ret のキナーゼ阻害により泌尿器及び主要血管の欠損が生じることが報告されている[7) – 11)]。ラット母動物を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、受胎能試験で認められた受胎率の低値、並びに胚・胎児発生に関する試験で認められた着床後胚死亡の高値、発育遅延及び奇形と一致する毒性所見が認められた。加えて、出生後の出生児生存率の低下、並びに下部正中線の白色化及び浮腫が哺育中に観察された。これらの所見は Syk 阻害作用に起因するものと考えられた[12)]。また、F1 動物に性成熟遅延及び生殖器発達の遅延が認められたが、学習行動及び免疫学的な影響は認められず、F2 胎児に対しても潜在的な毒性所見は認められなかった。生殖発生毒性のすべての異常所見は、F1 世代が R406 に曝露されたことに起因したものと判断した。ラット及びウサギで認められた生殖発生に及ぼす影響を考慮すると、ヒトの妊娠初期又は授乳期に R788 を投与すると胎児あるいは小児に影響を及ぼす可能性があると判断した。

原薬及び製剤中の不純物及び分解物の変異原性について、出発物質とその不純物、中間体、並びに製造工程で生成する不純物及び分解物を評価した。その結果、ICH M7 ガイドラインで定義されるクラス1あるいはクラス2に分類される化合物として、出発物質である 不純物I# 及び 不純物B# 、出発物質の 不純物J# の不純物である 不純物K# 、並びに原薬規格に設定した不純物である不純物L#が該当した。クラス 1 に分類された不純物K#及び不純物I#は、原薬まで 2 回以上の単離工程がある段階において、それぞれの許容摂取量である [redacted] ppb 及び [redacted] ppm 以下まで除去されることを確認している。また、開発後期に使用した原薬バッチでは、製造工程不純物として[redacted]を有する不純物L#が [redacted]% w/w 以下で確認されている。生体において不純物L#が活性本体である R406 に変換される際に、クラス 1 に分類される 不純物M# が生成することから、不純物L#をクラス 1 に分類した。しかしながら、 不純物M# は食品や内因性代謝に由来して恒常的に一定程度が曝露されており（ICH M7 ガイドライン）、R788 投与により生じる 不純物M# の曝露量はかなり低く、生体への影響はほとんどないものと考えられた。したがって、不純物である不純物L#は ICH Q3A ガイドラインに従った原薬規格に基づき管理する。不純物B#は、クラス 2 に分類されるが、原薬まで 2 回の単離工程がある段階において、TTC（毒性学的懸念の閾値）である 5 ppm（最大臨床推奨用量 300 mg/日を一生涯服用した場合の許容摂取量 1.5 µg/日より算出）以下まで除去されることを確認している（3.2.S.3.2）。

変異原性に対して構造上の懸念があり、変異原性のデータがない不純物については、細菌を用いる復帰突然変異試験で評価（2.6.6.8.3.1）するとともに、原薬まで2回以上の単離工程がある段階において、TTC 以下まで除去されることを確認している。また、ICH Q3A ガイドラインで定められた安全性確認が必要な閾値である 0.15%を超えて規格値が設定された不純物として、R406（規格値：[redacted]%以下）、不純物C#（規格値：[redacted]%以下）及び 不純物A#（規格値：[redacted]%以下）の 3 化合物が該当した（2.3.S）。これら化合物の一般毒性及び遺伝毒性評価（3.2.S.4.5）を実施した結果、それぞれが上記規格で管理される限り、安全性上の懸念はないと判断した。

薬理試験では、R788 とロスバスタチンの併用投与による肝毒性が認められた[1)]。その後に実施した毒性機作解析試験から、生化学パラメータの変動、肝臓重量の高値、並びに肝臓の肉眼的及び病理組織学的所見を伴った肝機能障害の原因は、主としてロスバスタチンの全身曝露の増加にあることが示唆された。APOE*3 Leiden マウスはロスバスタチン誘導の肝毒性に特に感受性が高く、また、R788 はロスバスタチン排泄のトランスポーターである BCRP を阻害することで、ロスバスタチン濃度を著しく上昇させると考えられた（2.6.4.7.2）。

結論として、非臨床毒性試験では、ラット及びサルのリンパ造血系及び肝機能に軽度かつ完全な回復性を有する影響が認められ、ヒト臨床推奨用量/曝露量において、その影響が及ぶ可能性が示唆された。また、ラット及びウサギの胎児及び出生児における泌尿生殖器、主要血管及び骨格等への影響、並びにげっ歯類及びウサギの幼若動物における軟骨異形成が認められたことから、ヒトの妊娠初期又は授乳期に R788 を投与すると、胎児あるいは小児に影響を及ぼす可能性が示唆された。

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) Rigel 社 社内資料 Evaluation of the effects of different doses of the SYK inhibitor fostamatinib disodium alone and on top of a statin, on PK, plasma lipids and atherosclerosis development in APOE*3 Leiden Study No. 051.02149, 2013

2) Gopinath C., Prentice D.E. and Lewis D.J. In: Atlas of Experimental Toxicological Pathology. 1987 (Current Histopathology; V. 13), pp 104-11.

3) Rigel 社 社内資料 マウスがん原性試験の米国食品医薬品局との Special Protocol Assessment に関する資料

4) Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. Toxicol Pathol. 2006;34(2):131-47.

5) Bendele A.M., Carlton W.W. Urologic Syndrome, Mouse. In: Jones T.C., Mohr U., Hunt R.D. (eds) Urinary System. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. 1986, pp. 369-75.

6) Rigel 社 社内資料 ラットがん原性試験の米国食品医薬品局との Special Protocol Assessment に関する資料

7) Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et al., Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature. 1994;367(6461):380-3.

8) Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, et al. Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k- mutant mice result from defects in ureteric bud development. Development. 1996;122(6):1919-29.

9) Batourina E, Choi C, Paragas N, et al., Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. Nat Genet. 2002;32(1):109-15.

10) Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. Arch Neurol. 2006;63(10):1475-8.

11) Clemens GR, Schroeder RE, Magness SH, et al., Developmental toxicity associated with receptor tyrosine kinase Ret inhibition in reproductive toxicity testing. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85(2):130-6.

12) Turner M, Mee PJ, Costello PS, et al., Perinatal lethality and blocked B-cell development in mice lacking the tyrosine kinase Syk. Nature. 1995;378(6554):298-302.

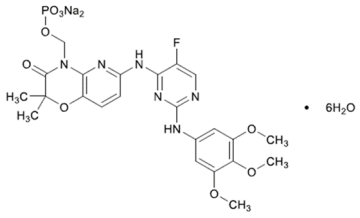
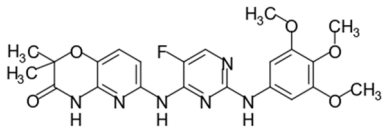
目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
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 9
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表 10
2.6.7.4 毒性試験：被験物質の使用ロット一覧 21
2.6.7.5 単回投与毒性試験 22
2.6.7.5.1 R406 ベシル酸塩：マウス単回投与毒性評価 22
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 23
2.6.7.6.1 R406 ベシル酸塩：サル反復投与検討試験 23
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 24
2.6.7.7.1 R788：マウス 13 週間反復投与試験 24
2.6.7.7.2 R406 ベシル酸塩：ラット 28 日間反復投与試験（免疫毒性を含む）及び 14 日間回復試験 26
2.6.7.7.3 ホスタマチニブカルシウム塩：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験 28
2.6.7.7.4 R788：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験 34
2.6.7.7.5 R788：ラット 13 週間又は 26 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験 38
2.6.7.7.6 R406 ベシル酸塩：サル 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験 44
2.6.7.7.7 R788：サル 13 週間又は 39 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験 46
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 49
2.6.7.8.1 R788：細菌を用いる復帰突然変異試験 49
2.6.7.8.2 ホスタマチニブカルシウム塩：細菌を用いる復帰突然変異試験 52
2.6.7.8.3 R406 ベシル酸塩：細菌を用いる復帰突然変異試験 55
2.6.7.8.4 R406 ベシル酸塩：*in vitro* 染色体異常試験 58
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 60
2.6.7.9.1 R406 ベシル酸塩：マウスの骨髄小核試験 60
2.6.7.10 がん原性試験 61
2.6.7.10.1 R788：マウス 104 週間がん原性試験 61
2.6.7.10.2 R788：ラット 104 週間がん原性試験 67
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 76
2.6.7.11.1 ホスタマチニブカルシウム塩：ラット生殖発生毒性検討試験 76
2.6.7.11.2 ホスタマチニブカルシウム塩：ウサギ生殖発生毒性検討試験 76
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 77
2.6.7.12.1 R788：ラットの受胎能及び一般生殖能試験 77
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 79

2.6.7.13.1 R788：ラットの胚・胎児発生に関する試験 79
2.6.7.13.2 R788：ウサギの胚・胎児発生に関する試験 81
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 83
2.6.7.14.1 R788：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（出生後の行動/機能及び発達免疫毒性評価を含む） 83
2.6.7.15 新生児を用いた試験 86
2.6.7.15.1 R788：幼若ウサギ反復投与検討試験 86
2.6.7.15.2 R788：幼若ウサギを用いた 4 週間投与試験 87
2.6.7.16 局所刺激性試験 89
2.6.7.17 その他の毒性試験 89
2.6.7.17.1 光毒性試験 89
2.6.7.17.1.1 R406 ベシル酸塩：BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞のニュートラルレッド取り込みによる *in vitro* 光毒性試験 89
2.6.7.17.2 免疫毒性試験 90
2.6.7.17.2.1 R788：連鎖球菌宿主抵抗性マウスモデル 90
2.6.7.17.2.2 R788：インフルエンザウイルス宿主抵抗性マウスモデル 90
2.6.7.17.2.3 R788：リステリア菌宿主抵抗性マウスモデル 90
2.6.7.17.3 不純物に関する試験 91
2.6.7.17.3.1 不純物B# ：細菌を用いる復帰突然変異試験 91
2.6.7.17.3.2 不純物D#：細菌を用いる復帰突然変異試験 93
2.6.7.17.3.3 不純物E#：細菌を用いる復帰突然変異試験 95
2.6.7.17.3.4 不純物F#: 細菌を用いる復帰突然変異試験 97
2.6.7.17.3.5 不純物G# ：細菌を用いる復帰突然変異試験 99
2.6.7.17.3.6 不純物H#: 細菌を用いる復帰突然変異試験 101
2.6.7.17.4 その他の毒性試験 103
2.6.7.17.4.1 R788：APOE*3 Leiden マウスへのロスバスタチン併用投与試験 103

新薬承認情報提供時に置き換え

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
R788 ホスタマチニブナトリウム水和物 R935788	Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate		原薬
R406 R940406	—		活性本体
ホスタマチニブカルシウム塩	—	—	R788 遊離酸のカルシウム塩

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APOE	Apolipoprotein E	アポリポ蛋白 E
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 up to last quantifiable time point t	定量可能な時点 t までの血漿中濃度―時間曲線下面積
bid	bis in die (twice daily)	1 日 2 回投与
C_{max}	Maximum plasma (peak) drug concentration	最大（最高）血漿中濃度
CMC	Carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
DL	Day of lactation	授乳（哺育）日
DMSO	Dimethyl sulphoxide	ジメチルスルホキシド
GD	Gestation day	妊娠日
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC_{50}	Concentration giving 50% of maximum inhibitory activity	50%阻害濃度
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
KLH	Keyhole limpet haemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
M:E	Myeloid: Erythroid	骨髄球：赤芽球比
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無影響量
PCE	Polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
PG	Propylene glycol	プロピレングリコール
PK	Pharmacokinetics	ファーマコキネティクス
Syk	Spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TPGS	Tocopheryl polyethylene glycol succinate	トコフェリルポリエチレングリコールコハク酸
w/w	Weight per weight	重量比
WTD	Western type diet	西洋食

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: R788 (R935788), fostamatinib Ca salt and R406 besylate (R940406)

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number/ Location
Single-Dose Toxicity							
Single dose from micronucleus test	Mouse/ CD1	Oral (gavage)	Single dose	R406 besylate Pilot: 0, 200, 400 mg/kg Definitive: 0, 20, 60, 200 mg/kg	Yes	[redacted], US	G-940406-0008/ 4.2.3.1.1
Repeat-Dose Toxicity							
Non-pivotal							
Repeat-dose toxicity	Cynomolgus Monkey	Oral (gavage)	14-day	R406 besylate 0, 10, 30, 100 mg/kg/day	No	[redacted] Canada	N-940406-0010/ 4.2.3.2.1
Pivotal							
Repeat-dose toxicity	Mouse/ CD1	Oral (gavage)	13-week	R788 0, 10, 30, 100, 300 mg/kg/day	Yes	[redacted] US	G-935788-0010/ 4.2.3.2.2
Repeat-dose toxicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	28-day with 14-day recovery	R406 besylate 0, 10, 30, 100 mg/kg/day	Yes	[redacted], Canada	G-940406-0004/ 4.2.3.2.3
Repeat-dose toxicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	28-day with 14-day recovery	Fostamatinib Ca salt [a] 0, 2.5, 10, 30, 100 (50) mg/kg/day	Yes	[redacted], Canada	G-935788-0001/ 4.2.3.2.4
Repeat-dose toxicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	28-day with 14-day recovery	R788 0, 5, 17, 60 mg/kg/day	Yes	[redacted], Canada	G-935788-0004/ 4.2.3.2.5
Repeat-dose toxicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	13-week & 26-week with 4-week recovery	R788 [a] 0, 5, 17, 60 (40/30) mg/kg/day	Yes	[redacted], Canada	G-935788-0003/ 4.2.3.2.6
Repeat-dose toxicity	Cynomolgus Monkey	Oral (gavage)	28-day with 14-day recovery	R406 besylate 0, 10, 30, 100 mg/kg/day	Yes	[redacted], Canada	G-940406-0005/ 4.2.3.2.7
Repeat-dose toxicity	Cynomolgus Monkey	Oral (gavage)	13-week & 39-week with 4-week recovery	R788 [a] 0, 5, 17, 60 (34) mg/kg/day	Yes	[redacted], Canada	G-935788-0005/ 4.2.3.2.8

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number/ Location
Genotoxicity							
Bacterial reverse mutation test	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	R788 1.5 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], US	G-935788-0009/ 4.2.3.3.1.1
Bacterial reverse mutation test	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	Fostamatinib Ca salt 1.5 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], US	G-935788-0002/ 4.2.3.3.1.2
Bacterial reverse mutation test	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	R406 besylate 1.5 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], US	G-940406-0006/ 4.2.3.3.1.3
Mammalian chromosome aberration test	Human peripheral blood lymphocytes	*in vitro*	NA	R406 besylate 50 – 500 µg/mL (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], US	G-940406-0007/ 4.2.3.3.1.4
Micronucleus test	Mouse/ CD1	Oral (gavage)	Single dose	R406 besylate 0, 20, 60, 200 mg/kg + positive control	Yes	[redacted], US	G-940406-0008/ 4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity							
104-week carcinogenicity	Mouse/ CD1	Oral (gavage)	104-week	R788 [a] 0 (water), 0, 50, 150, 500 (250), 1200 mg/kg/day	Yes	[redacted] US	G-935788-0015/ 4.2.3.4.1.1
104-week carcinogenicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	104-week	R788 Males: 0, 10, 25, 45, 80 mg/kg/day Females: 0, 5,12, 24, 40 mg/kg/day	Yes	[redacted] US	G-935788-0013/ 4.2.3.4.1.2

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number/ Location
Reproductive and Developmental Toxicity							
Non-pivotal							
Effects on embryo-fetal development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	GD6 to 17	Fostamatinib Ca salt 0, 5, 12.5, 31.5, 80 mg/kg/day	No	[redacted], US	N-935788-0006/ 4.2.3.5.2.1
Effects on embryo-fetal development	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	GD7 to 19	Fostamatinib Ca salt 0, 5, 12.5, 25, 40 mg/kg/day	No	[redacted] US	N-935788-0005/ 4.2.3.5.2.2
Pivotal							
Fertility and reproduction toxicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Male: 28 days before pairing to sacrifice Female: 15 days before pairing to GD7	R788 Males: 0, 5, 14, 40 mg/kg/day Females: 0, 5, 11, 25 mg/kg/day	Yes	[redacted] US	G-935788-0008/ 4.2.3.5.1.1
Effects on embryo-fetal development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Main: GD6 to 17 TK: GD6 to 17, and 1 additional dose on GD21	R788 0, 5, 12.5, 25 mg/kg/day	Yes	[redacted], US	G-935788-0007/ 4.2.3.5.2.3
Effects on embryo-fetal development	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	Main: GD7 to 19 TK: GD7 to 19, and 1 additional dose on GD29	R788 0, 10, 22, 50 mg/kg/day	Yes	[redacted] US	G-935788-0006/ 4.2.3.5.2.4
Developmental and pre-/peri-/ post- natal reproduction toxicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	GD7 to DL20	R788 0, 2.5, 12.5, 25 mg/kg/day	Yes	[redacted] US	G-935788-0014/ 4.2.3.5.3.1
Studies in Juvenile Animals							
Non-pivotal							
Juvenile toxicity	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	14-day	R788 5, 10, 20, 30 mg/kg/day	No	[redacted] England	0305[redacted]/ 4.2.3.5.4.1
Pivotal							
Juvenile toxicity	Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage)	28-day	R788 0, 10, 30, 60 mg/kg/day	Yes	[redacted] England	0306[redacted]/ 4.2.3.5.4.2
Local Tolerance – NA							
Other Toxicity Studies: Phototoxicity Potential							
Phototoxicity	BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	*In vitro*	NA	R406 besylate 0.06–10 mg/L	Yes	[redacted] US	G-940406-0009/ 4.2.3.7.7.1

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number/ Location
Other Toxicity Studies: Immunotoxicity							
Streptococcus host resistance model	Mouse/ BALB/c	Oral (gavage)	28-day	R788 0, 20, 50, 80 mg/kg/day Positive control: Cyclophosphamide	No	[redacted], US	N-935788-0009/ 4.2.3.7.2.1
Influenza virus host resistance model	Mouse/ BALB/c	Oral (gavage)	28-day	R788 0, 20, 50, 80 mg/kg/day Positive control: Dexamethasone	No	[redacted], US	N-935788-0013/ 4.2.3.7.2.2
Listeria host resistance model	Mouse/ BALB/c	Oral (gavage)	28-day	R788 0, 10, 30, 60 mg/kg/day Positive control: Cyclophosphamide	No	[redacted], US	N-935788-0007/ 4.2.3.7.2.3
Other Toxicity Studies: Impurities							
Bacterial reverse mutation test (impurities)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	不純物B# 16 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	No	[redacted], England	2590[redacted]/ 4.2.3.7.6.1
Bacterial reverse mutation test (impurities)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	不純物D# 0.5 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], England	2607[redacted]/ 4.2.3.7.6.2
Bacterial reverse mutation test (impurities)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	不純物E# 0.16 – 2300 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], England	2923[redacted]/ 4.2.3.7.6.3
Bacterial reverse mutation test (impurities)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	不純物F# 0.16 – 1600 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], England	2924[redacted]/ 4.2.3.7.6.4

新薬承認情報提供時に置き換え

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number/ Location
Bacterial reverse mutation test (impurities)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	不純物G[#] 10 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], US	G-935788-0017/ 4.2.3.7.6.5
Bacterial reverse mutation test (impurities)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	*in vitro*	NA	不純物H[#] 10 – 5000 µg/plate (−/+ S9) + positive control	Yes	[redacted], US	G-935788-0018/ 4.2.3.7.6.6
Other Toxicity Studies: Other							
Statin combination	Mouse/ ApoE*3 Leiden	Food Administration (Western Type Diet)	5-day	R788 ~330 mg/kg bw/day Rosuvastatin ~5 mg/kg bw/day	No	[redacted] Netherlands	0934[redacted]/ 4.2.3.7.7.2

Note: All toxicology studies included toxicokinetic determinations.
不純物G[#] , 不純物H[#], 不純物F[#] = potential impurities in fostamatinib disodium; DL = day of lactation; GD = day of gestation; NA = Not Applicable; R406 = R940406; R788 = R935788, fostamatinib disodium.
a: High dose lowered during study due to adverse clinical effects and decreased body weight and/or mortality.

新薬承認情報提供時に置き換え

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

Test Article: R788, fostamatinib Ca salt and R406 besylate

Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Repeat-Dose Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R788 5, 17, 60 (40/30) mg/kg/day	Yes	G-935788-0003
Repeat-Dose Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R788 5, 17, 60 mg/kg/day	Yes	G-935788-0004
Repeat-Dose Toxicity	Cynomolgus Monkey	Oral (gavage)	R788 0, 5, 17, 60 (34) mg/kg/day	Yes	G-935788-0005
Reproductive and Developmental Toxicity	Rabbit New Zealand White	Oral (gavage)	R788 0, 10, 22, 50 mg/kg/day	Yes	G-935788-0006
Reproductive and Developmental Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R788 0, 5, 12.5, 25 mg/kg/day	Yes	G-935788-0007
Reproductive and Developmental Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R788 Male: 0, 5, 14, 40 mg/kg/day Female: 0, 5, 11, 25 mg/kg/day	Yes	G-935788-0008
Repeat-Dose Toxicity	Mouse CD1	Oral (gavage)	R788 0, 10, 30, 100, 300 mg/kg/day	Yes	G-935788-0010
104-Week Carcinogenicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R788 Male: 0, 10, 25, 45, 80 mg/kg/day Female: 0, 5, 12, 24, 40 mg/kg/day	Yes	G-935788-0013
Developmental and Pre-/Postnatal Reproduction Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R788 0, 2.5, 12.5, 25 mg/kg/day	Yes	G-935788-0014
104-Week Carcinogenicity	Mouse CD1	Oral (gavage)	R788 0 (water), 0 (vehicle), 50, 150, 500/250, 1200 mg/kg/day	Yes	G-935788-0015
Repeat-Dose Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	Fostamatinib calcium salt 2.5, 10, 30, 100 (50) mg/kg/day	Yes	G-935788-0001
Repeat-Dose Toxicity	Rat Sprague Dawley	Oral (gavage)	R406 besylate 10, 30, 100 mg/kg/day	Yes	G-940406-0004
Repeat-Dose Toxicity	Cynomolgus Monkey	Oral (gavage)	R406 besylate 0, 10, 30, 100 mg/kg/day	Yes	G-940406-0005

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表

Test Article: R788, fostamatinib Ca salt and R406 besylate

AUC (ng•h/mL)											
Method of Administration	**Sampling Time**	**Dose (mg/kg/day)**	**Mouse**		**Monkey**		**Rat**		**Rabbit**		**Study Number**
			Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	
Oral (gavage)	Day 1	2.5					1351	1625			G-935788-0001
		5					1382	2185			G-935788-0003
		5					2176	2037			G-935788-0004
		5			1902	2095					G-935788-0005
		5					e	e			G-935788-0008
		10					9535	8150			G-935788-0001
		10	1296	303							G-935788-0010
		10					4899	7561			G-940406-0004
		10			873	2562					G-940406-0005
		10							22700	24400	0306[redacted]
		M:10, F:5					2291	1277			G-935788-0013
		M:14, F:11					e	e			G-935788-0008
		17					8155	14582			G-935788-0003
		17					11838	14675			G-935788-0004
		17			12328	14586					G-935788-0005
		M:25, F:12					6729	4038			G-935788-0013
		30					12222	16631			G-935788-0001
		30	7274	990							G-935788-0010
		30					21348	29916			G-940406-0004
		30			10671	10898					G-940406-0005
		30							91500	79000	0306[redacted]
		M:45, F:24					13709	11024			G-935788-0013
		M:40, F:25					e	e			G-935788-0008
		50	6207	1328							G-935788-0015
		60					49366	113685			G-935788-0003

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 1 (continued)	60					56178	72703			G-935788-0004
		60/34			36819	42471					G-935788-0005
		60							175000	174000	0306[redacted]
		M:80, F:40					27519	21926			G-935788-0013
		100					139286	288147			G-935788-0001
		100	45036	34244							G-935788-0010
		100					35027	52271			G-940406-0004
		100			30025	32921					G-940406-0005
		150	28624	13745							G-935788-0015
		300	135395	117508							G-935788-0010
		500	218793	66636							G-935788-0015
		1200	314512	274325							G-935788-0015
	Day 6	5						943			G-935788-0007
		12.5						3396			G-935788-0007
		25						8336			G-935788-0007
	Day 7	5						e			G-935788-0008
		10								36613	G-935788-0006
		11						e			G-935788-0008
		22								92919	G-935788-0006
		25						e			G-935788-0008
		50								161095	G-935788-0006
	Day 14	2.5						e			G-935788-0014
		12.5						e			G-935788-0014
		25						e			G-935788-0014
	Day 17	5						992			G-935788-0007
		12.5						3763			G-935788-0007
		25						10505			G-935788-0007
	Day 19	10								38228	G-935788-0006
		22								111105	G-935788-0006
		50								248369	G-935788-0006

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 21	5						e			G-935788-0007
		12.5						e			G-935788-0007
		25						e			G-935788-0007
	Day 28	2.5					1626	1752			G-935788-0001
		5					1674	3062			G-935788-0003
		5					2221	2613			G-935788-0004
		10					7752	10199			G-935788-0001
		10					5527	6605			G-940406-0004
		10			1792	3232					G-940406-0005
		10							30600	41800	0306[redacted]
		M:10, F:5					3129	1572			G-935788-0013
		17					10885	17251			G-935788-0003
		17					13199	18761			G-935788-0004
		M:25, F:12					9573	5373			G-935788-0013
		30					21281	13544			G-935788-0001
		30					20948	25370			G-940406-0004
		30			15615	11464					G-940406-0005
		30							121000	120000	0306[redacted]
		M:45, F:24					15473	13066			G-935788-0013
		50	10558	1173							G-935788-0015
		60					52814	70172			G-935788-0004
		60							301000	244000	0306[redacted]
		M:60/40 F:60/30					32468	39143			G-935788-0003
		M:80, F:40					29757	19349			G-935788-0013
		100					35337	54844			G-940406-0004
		100			23094	27582					G-940406-0005
		100/50					88005	88451			G-935788-0001
		150	24469	14964							G-935788-0015
		500	63568	150480							G-935788-0015
		1200	a	a							G-935788-0015

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 29	10								e	G-935788-0006
		22								e	G-935788-0006
		50								e	G-935788-0006
	Day 49	5					e				G-935788-0008
		14					e				G-935788-0008
		40					e				G-935788-0008
	Day 91	5					1983	3748			G-935788-0003
		5			1692	2620					G-935788-0005
		10	1747	434							G-935788-0010
		M:10, F:5					3583	2005			G-935788-0013
		17					12089	24694			G-935788-0003
		17			12607	15555					G-935788-0005
		M:25, F:12					9180	5710			G-935788-0013
		30	18769	1441							G-935788-0010
		M:45, F:24					16432	15244			G-935788-0013
		50	9259	693							G-935788-0015
		M:60/40 F:60/30					37064	42692			G-935788-0003
		60/34			36030	50966					G-935788-0005
		M:80, F:40					27059	20580			G-935788-0013
		100	56063	36944							G-935788-0010
		150	77704	14380							G-935788-0015
		300	152592	148524							G-935788-0010
		500	147638	59223							G-935788-0015
		1200	a	a							G-935788-0015

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 182	5					2648	4959			G-935788-0003
		5			1632	2359					G-935788-0005
		M:10, F:5					2221	1746			G-935788-0013
		17					11738	28956			G-935788-0003
		17			11602	11977					G-935788-0005
		M:25, F:12					5930	5370			G-935788-0013
		M:45, F:24					12096	12773			G-935788-0013
		60/34			23389	30953					G-935788-0005
		M:60/40 F:60/30					41832	55676			G-935788-0003
		M: 80, F: 40					b	18404			G-935788-0013
	Day 273	5			1770	2378					G-935788-0005
		17			9853	10251					G-935788-0005
		60			11472	16547					G-935788-0005
	Day 364	M:10, F:5					2433	1677			G-935788-0013
		M:25, F:12					3804	6273			G-935788-0013
		M:45, F:24					8118	12066			G-935788-0013
		50	8559	1756							G-935788-0015
		M:80, F:40					b	14818			G-935788-0013
		150	21851	76346							G-935788-0015
		500/250	c	c							G-935788-0015
		1200	a	a							G-935788-0015
	Day 546	M:10, F:5					2758	2027			G-935788-0013
		M:25, F:12					6096	6475			G-935788-0013
		M:45, F:24					11379	14929			G-935788-0013
		M:80, F:40					b	d			G-935788-0013
	Day 728	M:10, F:5					2937	2385			G-935788-0013
		M:25, F:12					7859	4815			G-935788-0013
		M:45, F:24					f	f			G-935788-0013
		M:80, F:40					b	d			G-935788-0013

C_{max} (ng/mL)											
Method of Administration	**Sampling Time**	**Dose (mg/kg/day)**	**Mouse**		**Monkey**		**Rat**		**Rabbit**		**Study Number**
			Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	
Oral (gavage)	Day 1	2.5					228	270			G-935788-0001
		5					202	332			G-935788-0003
		5					447	336			G-935788-0004
		5			331	407					G-935788-0005
		5					112#	167#			G-935788-0008
		10							3440	3390	0306[redacted]
		10					1989	1388			G-935788-0001
		10	318	44							G-935788-0010
		10					591	904			G-940406-0004
		10			148	779					G-940406-0005
		M:14, F:11					450#	629#			G-935788-0008
		17					1125	1938			G-935788-0003
		17					1741	1975			G-935788-0004
		17			2026	2044					G-935788-0005
		30							11700	9440	0306[redacted]
		30					1976	2090			G-935788-0001
		30	1050	188							G-935788-0010
		30					2370	3052			G-940406-0004
		30			1454	1531					G-940406-0005
		M:40, F:25					3257#	2136#			G-935788-0008
		50	2785	534							G-935788-0015
		60							19800	20800	0306[redacted]
		60					6954	6583			G-935788-0004
		60/34			4410	5209					G-935788-0005
		60					6641	9128			G-935788-0003
		100					12384	16134			G-935788-0001
		100	6930	4147							G-935788-0010
		100					4935	5094			G-940406-0004
		100			3823	4241					G-940406-0005

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 1 (continued)	150	9558	6563							G-935788-0015
		300	10990	14008							G-935788-0010
		500	15516	11659							G-935788-0015
		1200	19636	17928							G-935788-0015
		M:10, F:5					636	320			G-935788-0013
		M:25, F:12					2082	1026			G-935788-0013
		M:45, F:24					3329	2852			G-935788-0013
		M:80, F:40					5110	4751			G-935788-0013
	Day 6	5						388			G-935788-0007
		12.5						1503			G-935788-0007
		25						2529			G-935788-0007
	Day 7	5						245#			G-935788-0008
		10								3985	G-935788-0006
		11						503#			G-935788-0008
		22								8825	G-935788-0006
		25						2359#			G-935788-0008
		50								19121	G-935788-0006
	Day 14	2.5						32#			G-935788-0014
		12.5						255#			G-935788-0014
		25						1150#			G-935788-0014
	Day 17	5						323			G-935788-0007
		12.5						1416			G-935788-0007
		25						3741			G-935788-0007
	Day 19	10								4336	G-935788-0006
		22								9663	G-935788-0006
		50								26901	G-935788-0006
	Day 21	5						302			G-935788-0007
		12.5						802			G-935788-0007
		25						1610			G-935788-0007

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 28	2.5					233	262			G-935788-0001
		5					240	505			G-935788-0003
		5					274	363			G-935788-0004
		10							4690	4590	0306[redacted]
		10					1070	1320			G-935788-0001
		10					677	911			G-940406-0004
		10			323	488					G-940406-0005
		17					1332	1755			G-935788-0003
		17					1590	2881			G-935788-0004
		30							12800	12300	0306[redacted]
		30					2262	1560			G-935788-0001
		30					2782	3153			G-940406-0004
		30			1947	1544					G-940406-0005
		50	3809	626							G-935788-0015
		60							28000	25300	0306[redacted]
		60					5999	8681			G-935788-0004
		100					3982	5607			G-940406-0004
		100			2897	2669					G-940406-0005
		150	8881	6529							G-935788-0015
		500	14467	12772							G-935788-0015
		1200	a	a							G-935788-0015
		M:10, F:5					733	442			G-935788-0013
		100/50					9708	6505			G-935788-0001
		M:25, F:12					1901	1258			G-935788-0013
		M:45, F:24					3408	3115			G-935788-0013
		M:60/40 F:60/30					4087	3803			G-935788-0003
		M:80, F:40					6869	3604			G-935788-0013

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 29	10								1693	G-935788-0006
		22								2638	G-935788-0006
		50								3703	G-935788-0006
	Day 49	5					150[#]				G-935788-0008
		14					689[#]				G-935788-0008
		40					3613[#]				G-935788-0008
	Day 91	5					352	389			G-935788-0003
		5			271	478					G-935788-0005
		10	537	48							G-935788-0010
		17					1888	2083			G-935788-0003
		17			1876	2359					G-935788-0005
		30	2326	220							G-935788-0010
		50	4296	310							G-935788-0015
		60/34			4703	5751					G-935788-0005
		100	6460	2960							G-935788-0010
		150	6771	6802							G-935788-0015
		300	8587	12664							G-935788-0010
		500	11614	15363							G-935788-0015
		1200	a	a							G-935788-0015
		M:10, F:5					774	408			G-935788-0013
		M:25, F:12					1914	1246			G-935788-0013
		M:45, F:24					3559	3643			G-935788-0013
		M:60/40 F:60/30					3714	5241			G-935788-0003
		M:80, F:40					6617	5148			G-935788-0013

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 182	5					291	540			G-935788-0003
		5			296	481					G-935788-0005
		17					1414	2900			G-935788-0003
		17			1709	2350					G-935788-0005
		60/34			2792	3825					G-935788-0005
		M:10, F:5					510	569			G-935788-0013
		M:25, F:12					1564	1209			G-935788-0013
		M:45, F:24					2475	3555			G-935788-0013
		M:60/40 F:60/30					4265	6162			G-935788-0003
		M:80, F:40					b	4727			G-935788-0013
	Day 273	5			318	432					G-935788-0005
		17			1422	1613					G-935788-0005
		60/34			1549	2049					G-935788-0005
	Day 364	50	3410	880							G-935788-0015
		150	5998	8032							G-935788-0015
		1200	a	a							G-935788-0015
		M:10, F:5					514	418			G-935788-0013
		M:25, F:12					1042	1304			G-935788-0013
		M:45, F:24					1746	2269			G-935788-0013
		500/250	7733	8661							G-935788-0015
		M:80, F:40					b	3839			G-935788-0013
	Day 546	M:10, F:5					654	386			G-935788-0013
		M:25, F:12					1432	1212			G-935788-0013
		M:45, F:24					2005	4107			G-935788-0013
		M:80, F:40					b	d			G-935788-0013

Method of Administration	Sampling Time	Dose (mg/kg/day)	Mouse		Monkey		Rat		Rabbit		Study Number
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
Oral (gavage)	Day 728	M:10, F:5					678	1317			G-935788-0013
		M:25, F:12					1774	911			G-935788-0013
		M:45, F:24					f	f			G-935788-0013
		M:80, F:40					b	d			G-935788-0013

M: Male, F: Female
G-935788-0001 - based on R406 equivalent. Prior to Day 4 dose of 100 mg/kg was reduced to 50 mg/kg in females.
G-935788-0003 - based on R406 equivalent. Prior to Day 28 doses from high dose groups were reduced from 60 mg/kg to 40 mg/kg for the males and 30 mg/kg for the females.
G-935788-0006 - Duration of dosing: gestation Day 7 to 19, and 1 additional dose on Day 29. Data on Day 29 were sampled 1 hour after dosing.
G-935788-0007 - Duration of dosing: gestation Day 6 to 17, and 1 additional dose on Day 21. Data on Days 6 and 17 are shown as AUC_{0-7}. Data on Day 21 were sampled 1 hour after dosing.
G-935788-0008 - Duration of dosing: Males for 28 days prior to pairing, females for 15 days. Male dosing continued until day before termination, females until Day 7 of presumed gestation.
G-935788-0014 - Duration of dosing: gestation Day 7 to Day of lactation 20. Data on Day 29 were sampled 1 hour after dosing.
a: The 1200 mg/kg/day animals were terminated on Day with no TK on Day 14 (males) and Day 44 (females).
b: Animals were terminated on Day 95 with no TK.
c: Dose of 500 mg/kg/day was reduced 250 on Day 352 and TK samples were collected only on Day 364.
d: Dosing at 40 mg/kg was halted on Day 410 with limited or no TK.
e: Due to limited number of data points, the AUC could not be determined.
f: Dosing of males at 45 mg/kg/day ceased on Day 612, and dosing of females at 24 mg/kg/day ceased on Day 619.
#: Samples collected 2 hours after 2nd dose.

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の使用ロット一覧

			Test Article: R788, fostamatinib Ca salt and R406 besylate
API Batch (Lot) Number	**Purity (%)**	**Study Number**	**Type of Study**
R788			
[redacted]		G-935788-0003	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-935788-0004	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-935788-0005	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-935788-0006	Reproductive and Developmental Toxicity
		G-935788-0007	Reproductive and Developmental Toxicity
		G-935788-0008	Reproductive and Developmental Toxicity
		G-935788-0009	Genotoxicity
		G-935788-0010	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-935788-0013	Carcinogenicity
		G-935788-0014	Reproductive and Developmental Toxicity
		G-935788-0015	Carcinogenicity
		0306[redacted]	Juvenile Study
Fostamatinib Ca salt			
[redacted]		G-935788-0001	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-935788-0002	Genotoxicity
R406 besylate			
[redacted]		G-940406-0004	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-940406-0005	Oral Repeat Dose Toxicity
		G-940406-0006	Genotoxicity
		G-940406-0007	Genotoxicity
		G-940406-0008	Genotoxicity
		G-940406-0009	Phototoxicity

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 R406 ベシル酸塩：マウス単回投与毒性評価

						Test Article: R406 besylate	
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and Number per Group**	**Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)**	**Approximate Lethal Dose (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mouse/ ICR	Oral (gavage) (40% TPGS, 60% PG)	Pilot study: 0, 200, 400 (200 *bid.*) Main study: 0, 20, 60, 200	Pilot study: 3 male, 3 female Main study: 5 male, 5 female	200	400	In the pilot study, 400 mg/kg promoted ataxia, lethargy, piloerection, ptosis and one male death on Day 2. This resulted in a top dose of 200 mg/kg selected for the Main study.	G-940406-0008

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1 R406 ベシル酸塩：サル反復投与検討試験

					Test Article: R406 besylate
Study Title (Study Number)	**Study Design**	**Doses (mg/kg *bid*)**	**R406**		**Noteworthy Findings**
			C_{max} (ng/mL) Male/Female	**$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL) Male/Female**	
R940406 (besylate salt): A 14 Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (N-940406-0010) [a]	1 male + 1 female cynomolgus monkeys per group dosed for 14 days	Day 1:			• Dose-related increase in plasma exposure to R406 following *bid* oral administration of 5 and 15 mg/kg doses • However, no increase in exposure from 3-fold increase in dose (50 mg/kg) • There was no difference in the exposure to R406 between male and female monkeys at all dose-groups on Day 1 and Day 14.
		5	777/573	10398/7607	
		15	1770/1800	22789/24063	
		50	1220/1830	14523/22707	
		Day 14:			
		5	940/640	11372/8065	
		15	2725/1590	37236/21582	
		50	1520/3800	17604/38034	

a: Pivotal study summarized in 2.6.7.7.6

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 R788：マウス 13 週間反復投与試験

				Test Article:	R788
Report Title:	R788 Na: a 13-Week Oral Gavage Toxicity Study in Mice				
Species/Strain:	Mouse / CD1 (ICR)	**Duration of Dosing:**	Up to 91 days	**Study No.:**	G-935788-0010
Initial Age:	approximately 8 weeks	**Duration of Postdose:**	None	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage)	**Lot No.:**	[redacted], [redacted]
Vehicle/Formulation:	0.1% CMC Sodium, 0.1% Methylparaben Sodium, and 0.02% Propylparaben Sodium in Purified Water (w/w)				
Conclusion:	• Study performed to set dose levels the mouse carcinogenicity study. • Mild toxicity noted at 150 mg/kg *bid*, was considered to be insufficient for the establishment of a Maximum Tolerated Dose (MTD) during this study. • The No-Observable-Adverse-Effect-Level (NOAEL) is considered to be 50 mg/kg *bid.* • The dose of 150 mg/kg/day *bid* is considered to have exceeded the NOAEL due to adverse lymphoid depletion and adverse effects in the bone marrow. • Similar findings were noted in the bone marrow and lymphoid tissue of a few animals that received 50 mg/kg *bid,* however, the effects at this dose were considerably less pronounced than those noted at 150 mg/kg *bid* and were not considered to be toxicologically meaningful. • Steady state systemic exposure $AUC_{0\text{-}24}$ at the NOAEL dose of 50 mg/ kg *bid* was estimated to be ~56000 ng•h/mL in males and ~37000 ng•h/mL in females.				
NOAEL:	100 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**100**		**300**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, Main Study	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals, Toxicokinetics Study[a]	6	6	36	36	36	36	36	36	36	36
Toxicokinetics:										
R406										
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 1	0	0	1296	303	7274	990	45036	34244	135395	117508
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 91	0	0	1747	434	18769	1441	56063	36944	152592	148524
C_{max} (ng/mL) Day 1	0	0	318	44	1050	188	6930	4147	10990	14008
C_{max} (ng/mL) Day 91	0	0	537	48	2326	220	6460	2960	8587	12664

Dose (mg/kg/day)		0		10		30		100		300	
Gender		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings											
Serum Chemistry											
AST (U/L)		60.0	107.1	212.4	101.0	75.7	128.3	74.9	117.5	115.0	192.5
Organ Weights (%[b])											
Liver	(absolute)	1.331 g	1.033 g	+4.1	−2.8	+1.2	+1.1	+6.3	+3.3	+13.9**	+8.3
	(relative to bodyweight)	4.4003	4.4902	+1.6	−1.1	−1.2	−0.2	+5.7	+6.2	+10.8**	+12.6*
	(relative to brain weight)	2.9435	2.2013	+4.5	−5.1	−3.7	+3.6	+6.4	+3.2	+13.5*	+9.9
Spleen	(absolute)	0.085 g	0.078 g	−4.7	+12.8	−16.5	+7.7	−14.1	−10.3	−28.2**	−26.9**
	(relative to bodyweight)	0.2812	0.3399	−6.9	+14.1	−18.2	+6.0	−14.5	−8.2	−30.8**	−24.7**
	(relative to brain weight)	0.1889	0.1663	−4.5	+10.0	−20.9	+10.8	−14.0	−10.5	−29.4**	−26.0**
Histopathology											
Number examined		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Bone marrow – femur depletion, mixed		0	0	0	0	0	0	0	1	10	7
Bone marrow – sternum depletion, mixed		0	0	0	0	0	0	0	1	10	7
Liver – hypertrophy, centrilobular hepatocyte		0	0	0	0	1	0	3	0	3	3
Spleen – lymphoid depletion, generalized		0	0	0	0	0	0	0	2	0	3

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$. Analysis conducted using group pair-wise comparisons (Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's).

a: Additional animals were used for the toxicokinetic assessment.

b: For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7.2 R406 ベシル酸塩：ラット 28 日間反復投与試験（免疫毒性を含む）及び 14 日間回復試験

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	R940406 Besylate: a 28-Day Repeat Dose Oral Toxicity (including Immunotoxicology Assessment) Study Followed by a 14-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats				
Species/Strain:	Rat / Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	28 Days	**Study No.:**	G-940406-0004
Initial Age:	6 to 8 weeks	**Duration of Postdose:**	14 Days	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	40% TPGS and 60% PG				
Special Features:	Study included immunotoxicology assessment.				
Conclusion:	• Mild changes in hematology and transaminases in the higher dose groups, which were reversible. • Slight changes in the lymphocyte subset distribution (eg, decreases in $CD3^+$ T-cells) in the higher dose animals, which were not associated with any reduction in the humoral function, as evaluated with the anti-KLH assay. • Reversible reductions in organ weights and minimal to mild hematopoietic hypocellularity in some Mid and High dose animals, with no apparent gender-relationship - Hypocellularity was reversible to a great extent during the 14-day recovery period. • A dose level of 10 mg/kg/day was considered the NOAEL.				
NOAEL:	10 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**100**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10
No. of Animals, Recovery Study	5	5	5	5	5	5	5	5
No. of Animals, Toxicokinetics Study[a]	—	—	7	7	7	7	7	7
Toxicokinetics:								
R406								
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 1	—	—	4899	7561	21348	29916	35027	52271
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 28	—	—	5527	6605	20948	25370	35337	54844
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	591	904	2370	3052	4935	5094
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	677	911	2782	3153	3982	5607

Dose (mg/kg/day)	0		10		30		100	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings								
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	9.53	6.30	8.20	4.99	6.69 **	3.05 **	6.17 **	3.71 **
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	7.64	5.16	6.36 *	4.07	4.56 **	2.09 **	4.33 **	2.36 **
(%)	80.1	82.0	77.6	80.6	68.5 **	67.0 **	71.1 *	62.2 **
Serum Chemistry								
AST (U/L)	82	77	94	91	123 *	111 *	116	148 **
ALT (U/L)	37	33	37	34	46	58 **	51 *	74 **
ALP (U/L)	173	98	175	112	202	124 *	216	171 **
Whole Blood Phenotyping								
$CD3^+$ (T-cells)	2.98	1.76	2.38	1.53	1.70 *	0.45 *	1.22 *	0.53 *
$CD45RA^+$ (B-cells)	4.10	2.82	3.45	2.23	2.40 *	1.36 *	2.59 *	1.37 *
Organ Weights (%[b])								
Liver (absolute)	12.059 g	7.364 g	+2.0	−6.9	−5.6	− 8.7	− 10.7	−17.2**
(relative to bodyweight)	3.0664	2.9389	−2.1	−3.2	−7.9**	−12.3**	−12.2**	−13.4**
Spleen (absolute)	0.797 g	0.576 g	+2.5	−19.6	−19.4**	−30.7*	−21.1**	−36.3*
(relative to bodyweight)	0.2026	0.2297	−1.4	−15.9**	−21.4**	−33.3**	−22.3**	−32.8**
Thymus (absolute)	0.502 g	0.356 g	−5.8	−0.3	−30.9**	−27.0	−28.3**	−59.0**
(relative to bodyweight)	0.1274	0.1424	−9.5	+2.2	−32.2**	−30.1**	−28.9**	−57.4**
Histopathology								
Number examined (unless specified)	10	10	10	10	10	10	10	10
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	1	0	0	1	5	7	7
Sternum and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	1	0	0	6	6	9	8
Post-dose Evaluation:								
Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5
Histopathology								
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	1	0	2
Sternum and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	1	1	1	2

* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; Analysis conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's).

a: Additional animals were used for the toxicokinetic assessment.

b: For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7.3 ホスタマチニブカルシウム塩：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験

				Test Article:	Fostamatinib Ca salt
Report Title:	R935788 Calcium Salt: a 28-day repeat dose oral toxicity study followed by a 14-day recovery period in Sprague Dawley rats				
Species/Strain:	Rat / Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	28 days	**Study No.:**	G-935788-0001
Initial Age:	8 to 9 weeks	**Duration of Postdose:**	14 days	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	0.1% (w/v) CMC sodium, 0.1% (w/v) methyl paraben, 0.02% (w/v) propyl paraben in water				
Conclusion:	• Dose of 100 mg/kg/day of fostamatinib Ca salt for females at exceeded the MTD; the dose in this group was reduced to 50 mg/kg/day after 4 – 6 days. • The toxicity was more exaggerated than a comparable dose of R406 freebase from a prior 4-week study in rats (G-940406-0004). • The increased toxicity for the R788 prodrug was directly related to increased exposure to R406. • Dose levels of 10 and 30 mg/kg/day of fostamatinib Ca salt presented findings that replicated those observed with comparable doses of R406 and the exposures were also comparable. • A dose of 2.5 mg/kg/day was included and found to be without evidence of toxicity. • As with the R406 freebase, a dose level of 10 mg/kg/day of fostamatinib Ca salt was considered the NOAEL when administered orally *bid* for 28 days to Sprague Dawley rats.				
NOAEL:	10 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**2.5**		**10**		**30**		**100**	**100/50**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No. of Animals, Recovery Study	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
No. of Animals, Toxicokinetics Study[a]	—	—	7	7	7	7	7	7	7	7
Toxicokinetics:										
R788[a]:										
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	—	—	0	27.0	21.4	50.6	36.8	37.2	4.4	68.5
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 28	—	—	217.0	140.0	40.7	15.3	47.6	33.9	103.0	49.5
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	0	4.5	3.6	4.7	5.3	6.2	1.8	12.9
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	49.7	18.7	18.1	4.4	8.5	3.4	21.0	9.5
R406:										
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	—	—	1351	1625	9535	8150	12222	16631	139286	288147
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 28	—	—	1626	1752	7752	10199	21281	13544	88005	88451
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	228	270	1989	1388	1976	2090	12384	16134
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	233	262	1070	1320	2262	1560	9708	6505

Dose (mg/kg/day)	**0**		**2.5**		**10**		**30**		**100**	**100/50**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	1[b]	3[b]
Body Weight (% [c,d])	426 g	261 g	+0.2	−0.4	+3.8	+2.7	+5.6	+1.1	−21.6**	−15.3**
Food Consumption (% [c,d])	189 g/week	145 g/week	+1.1	−2.8	+6.3	−2.8	+9.5	+4.1	−16.9**	−6.2
Clinical Observations [e]	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+++	+++
Hematology										
White blood cell count ($\times10^9$/L)	9.18	5.70	10.35	6.51	9.02	5.03	6.40*	2.82**	3.34**	1.71**
Red blood cell count ($\times10^{12}$/L)	8.36	8.09	8.51	8.06	8.26	8.05	7.85*	7.13**	4.90*	5.10**
Hemoglobin (g/L)	160	156	160	155	157	156	157	145*	108**	119**
Hematocrit (L/L)	0.46	0.44	0.46	0.43	0.45	0.44	0.45	0.40**	0.30**	0.33**
Mean cell volume (fL)	54.7	54.1	53.8	53.4	53.8	54.0	56.7	56.5	62.4**	66.1**
Mean cell hemoglobin (pg)	19.1	19.3	18.8	19.1	19.0	19.4	20.0*	20.3*	22.2**	23.5*
Red cell distribution width (%)	11.8	11.1	12.0	11.4	12.2	11.6	14.0*	13.6**	22.3*	22.1**
Hemoglobin distribution width (g/L)	27.8	24.5	28.3	24.8	28.1	25.4	31.3*	27.3*	38.3**	34.2**
Platelets ($\times10^9$/L)	1036	1008	1073	1035	1115	1030	1302*	1132	1529**	1474**
Plateletcrit (L/L)	0.006	0.006	0.006	0.006	0.007	0.006	0.008	0.007	0.011**	0.010**
Neutrophils ($\times10^9$/L)	1.16	0.58	1.06	0.81	1.04	0.80	1.20	0.76	2.07	0.74
Lymphocytes ($\times10^9$/L)	7.59	4.88	8.85	5.43	7.50	3.89	4.74**	1.85**	1.14**	0.89**
Monocytes ($\times10^9$/L)	0.21	0.11	0.21	0.13	0.26	0.19*	0.31*	0.14	0.07**	0.04*
Eosinophils ($\times10^9$/L)	0.11	0.08	0.09	0.08	0.08	0.07	0.06**	0.03**	0.01**	0.01**
Basophils ($\times10^9$/L)	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.00**	0.00**	0.00**
Reticulocytes, relative (%)	2.3	2.0	2.1	2.0	2.2	1.8	2.8	2.0	4.7**	3.0
Coagulation										
APTT (sec)	19.2	18.4	19.2	18.9	19.6	18.4	18.5	17.2	15.8**	16.2**
Serum Chemistry										
Albumin (g/L)	39.6	46.0	39.6	45.0	39.5	44.2	40.2	41.7*	34.5**	34.3**
Total protein (g/L)	61.2	66.1	60.5	64.8	60.9	63.2	60.3	60.2**	53.1**	52.5**
Globulin (g/L)	21.6	20.1	20.9	19.8	21.4	19.0	20.1	18.6	18.6**	18.2
Albumin/globulin ratio	1.84	2.30	1.90	2.29	1.85	2.35	2.02	2.26	1.90	1.90**
Calcium (mmol/L)	2.73	2.79	2.69	2.74	2.71	2.73	2.72	2.63**	2.55**	2.53**
AST (U/L)	97	87	99	93	104	92	137	159*	260**	206*
ALT (U/L)	30	27	33	27	36	29	38	44*	85**	79*
ALP (U/L)	142	85	161	82	170	87	198**	113	128	141**

Dose (mg/kg/day)		**0**		**2.5**		**10**		**30**		**100**	**100/50**
Gender		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Urinalysis											
Crystals											
(total)		(10)	(3)	(8)	(1)	(8)	(3)	(9)	(2)	(9)	(6)
slight		7	3	7	1	7	2	4	2	3	4
moderate		3	0	1	0	1	0	4	0	3	2
severe		0	0	0	0	0	1	1	0	3	0
Organ Weights (% [b])											
Brain	(relative to bodyweight)	0.5171	0.7493	−1.8	+4.7	−2.5	+3.2	−4.7	+0.2	+27.1**	+20.0**
Heart	(absolute)	1.340g	0.982g	−0.5	−10.7	−0.4	−9.7	+2.6	−6.9	−15.1**	−14.2
	(relative to bodyweight)	0.3308	0.3981	−1.0	−9.4	−4.4	−10.6	−2.5	−9.4	+9.5*	+3.8
	(relative to brain weight)	64.306	53.246	+0.5	−13.3	−2.0	−13.1	+2.4	−9.8	−13.4**	−13.4
Kidneys	(absolute)	2.495g	1.652g	+2.9	−1.5	+2.6	+0.7	+3.0	−7.9	−16.1**	−16.0**
	(relative to bodyweight)	0.6171	0.6705	+2.2	−0.3	−1.7	−0.1	−2.3	−10.2*	+8.2*	+1.3
	(relative to brain weight)	119.776	89.752	+4.0	−4.5	+0.9	−3.7	+2.7	−10.7*	−14.5**	−15.6**
Liver	(absolute)	10.550g	6.712g	−2.0	−3.6	+2.5	−7.7	−2.1	−14.6**	−28.7**	−27.3**
	(relative to bodyweight)	2.6055.	2.7248	−2.9	−2.5	−2.0	−9.7*	−7.2*	−17.2**	−8.0**	−12.4**
	(relative to brain weight)	506.996	364.816	−1.0	−6.7	+0.5	−12.2*	−2.5	−17.5**	−27.4**	−27.0**
Pituitary	(absolute)	0.0115g	0.0137g	−0.9	−0.7	0	−0.7	−7.0	−10.2	−23.5**	−30.7**
	(relative to bodyweight)	0.0029	0.0055	−3.4	+1.8	−6.9	−1.8	−13.8	−12.7*	−3.4	−16.4**
	(relative to brain weight)	0.5530	0.7410	+0.2	−3.2	−2.0	−5.0	−7.6	−13.0*	−21.7**	−30.5**
Prostate	(absolute)	1.106g	NA	−0.3	NA	+2.4	NA	+4.6	NA	−26.7**	NA
	(relative to brain weight)	53.164		+0.6		+0.9		+4.0		−25.4*	
Spleen	(absolute)	0.773g	0.507g	−1.3	+8.5	−13.6	−11.4	−17.3*	−28.4**	−52.3**	−44.6**
	(relative to bodyweight)	0.1910	0.2057	−1.9	+9.3	−16.9*	−12.7	−21.5**	−30.7**	−38.8**	−33.4**
	(relative to brain weight)	37.147	27.454	−0.7	+5.3	−15.2*	−14.9	−17.7*	−30.5**	−51.4**	−44.0**
Testes	(absolute)	3.511g	NA	−4.4	NA	−3.1	NA	−1.2	NA	−18.1**	NA
	(relative to brain weight)	168.920		−3.6		−4.8		−1.7		−16.6**	
Thymus	(absolute)	0.438g	0.383g	−6.6	−7.8	−7.8	−22.5*	−28.5**	−54.3**	−84.2**	−82.5**
	(relative to bodyweight)	0.1087	0.1552	−7.7	−6.8	−12.2	−24.1**	−32.7**	−55.5**	−80.1**	−78.5**
	(relative to brain weight)	21.064	20.774	−6.2	−10.6	−9.8	−26.3**	−29.0**	−56.0**	−83.9**	−82.2**
Thyroids/Parathyroids (absolute)		0.0213g	0.0161g	−0.5	−6.2	−4.7	−6.8	−5.2	−12.4	−26.3**	−25.5**
	(relative to brain weight)	1.0200	0.8750	+0.8	−9.6	−6.3	−10.6	−5.4	−15.1*	−24.9**	−25.0**
Uterus	(absolute)	NA	0.510g	NA	+0.6	NA	+5.1	NA	−11.6	NA	−22.0*
	(relative to brain weight)		27.812		−3.1		−0.3		−14.5		−22.0*

Dose (mg/kg/day)	0		2.5		10		30		100	100/50
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Gross Pathology										
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10	11[b]	11[b]
Femur:										
pale material under cartilage of head	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0
Spleen:										
small	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
Stomach:										
dark foci	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Thymus:										
small	0	0	0	0	0	0	0	0	10	11
Thyroid/Parathyroid:										
pale	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
Histopathology										
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
Femur and marrow:										
chondrodystrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	10	4
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	2	8	9	8
necrosis – multifocal trabecular	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
Lung:										
increased alveolar macrophages	0	0	0	1	0	0	1	5	9	6
Sternum and marrow:										
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	5	8	10	8
Stomach:										
mineralization, mucosa – glandular	0	0	0	0	0	0	0	0	10	6
degeneration mucosa – nonglandular	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
inflammation, mucosa – nonglandular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Dose (mg/kg/day)	**0**		**2.5**		**10**		**30**		**100**	**100/50**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Postdose Evaluation:										
Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4
Body Weight (% [d,f])	521 g	271 g	−4.4	+2.6	+1.7	+0.4	−2.9	−3.0	−34.7**	−11.4
Food Consumption (% [d,f])	205 g/week	122 g/week	−3.9	+11.5	+2.4	+2.5	−2.0	−2.5	−59.0**	−36.9
Clinical Observations [g]	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	++	+
Hematology										
White blood cell count (×10^9/L)	11.58	8.45	12.22	6.17*	10.94	5.96*	11.78	4.70**	7.89	4.87**
Red blood cell count (×10^{12}/L)	8.72	8.03	8.37	8.15	8.21	7.97	7.89**	7.81	7.81**	7.35*
Hemoglobin (g/L)	157	152	155	152	151	151	155	154	158	164*
Hematocrit (L/L)	0.46	0.43	0.45	0.43	0.44	0.44	0.45	0.43	0.47	0.48**
Mean cell volume (fL)	52.6	53.6	54.3	52.5	53.7	54.6	57.3**	55.4	59.7**	65.1**
Mean cell hemoglobin (pg)	18.0	18.9	18.5	18.6	18.4	19.0	19.6**	19.6	20.3**	22.5**
Red cell distribution width (%)	12.5	11.5	13.1	11.6	13.2	11.5	13.0	12.6	16.5**	17.3**
Lymphocytes (×10^9/L)	9.32	7.37	10.34	5.04*	8.85	4.79*	9.86	3.86**	5.10*	3.65**
Urinalysis										
Crystals (total)	(3)	(1)	(5)	(1)	(4)	(0)	(3)	(2)	(2)	(2)
slight	3	1	2	1	3	0	0	2	1	1
moderate	0	0	2	0	0	0	2	0	0	1
severe	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Organ Weights (% [c])										
Adrenals (relative to bodyweight)	0.0142	0.0244	−14.1	+3.3	−14.8	+13.1	−9.2	+13.5	+39.4**	+18.9
Brain (absolute)	2.186g	1.827g	−0.1	+3.8	+1.8	+4.1	−2.9	+3.9	−7.2	+6.1**
(relative to bodyweight)	0.4452	0.7222	+4.7	+1.0	−0.9	+3.9	−0.1	+8.5	+45.9**	+20.0**
Heart (absolute)	1.593g	0.900g	−6.2	+5.2	+0.8	+4.0	−3.7	+2.4	−24.1**	+2.1
(relative to bodyweight)	0.3230	0.3544	−1.5	+2.6	−1.4	+4.0	−0.6	+7.3	+16.9**	+15.6**
(relative to brain weight)	72.930	49.278	−6.2	+1.4	−1.0	−0.1	−0.9	−1.4	−18.6*	−3.9
Kidneys (absolute)	2.850g	1.604g	−16.4	+3.1	+3.9	−7.7	−6.5	−6.8	−26.7*	+5.7
(relative to brain weight)	130.552	87.910	−16.4	−0.8	+2.0	−11.3	−3.8	−10.4	−21.5*	0
Liver (absolute)	12.878g	6.352g	−5.9	+5.1	−0.8	+0.9	−3.3	−4.1	−44.6**	−7.7
(relative to bodyweight)	2.6082	2.5012	−1.2	+2.1	−2.8	+0.2	−0.6	+0.4	−14.3*	+4.4
(relative to brain weight)	590.530	348.010	−6.1	+1.2	−2.7	−3.3	−0.9	−7.8	−40.6**	−13.0
Ovaries (relative to bodyweight)	NA	0.0386	NA	+11.1	NA	−2.6	NA	−9.3	NA	+24.1*

Dose (mg/kg/day)	0		2.5		10		30		100	100/50
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Organ Weights (% [c])										
Pituitary (absolute)	0.0138g	0.0150g	+0.7	−10.0	−1.4	−10.0	−13.0*	−9.3	−23.2**	−20.0
(relative to bodyweight)	0.0028	0.0059	+7.1	−11.9	−3.6	−10.2	−10.7	−5.1	+21.4*	−10.2
(relative to brain weight)	0.6300	0.8200	+1.0	−12.9	−3.2	−13.4	−10.2	−12.4	−17.5**	−24.7
Prostate (absolute)	1.336g	NA	−9.5	NA	−10.6	NA	−7.9	NA	−48.9**	NA
(relative to brain weight)	61.106		−9.4		−12.6		−5.2		−45.0**	
Testes (absolute)	3.561g	NA	−5.7	NA	+1.4	NA	−3.0	NA	−18.1*	NA
(relative to bodyweight)	0.7250		−0.9		−1.4		+0.2		+26.9**	
Thyroids/Parathyroids (absolute)	0.0255g	0.0158g	−27.5**	−1.3	−22.4*	0	−21.2*	−19.6	−34.5 **	−17.1
(relative to brain weight)	1.1680	0.8680	−27.4**	−5.3	−23.8**	−3.7	−19.0*	−22.6*	−29.6**	−21.9
Gross Pathology										
Number examined	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4
Femur:										
pale material under cartilage of head	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Thymus:										
small	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histopathology										
Number examined	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4
Femur and marrow:										
chondrodystrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
hematopoietic hypocellularity	0	1	0	1	0	0	1	3	2	3
necrosis – multifocal trabecular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Lung:										
increased alveolar macrophages	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Sternum and marrow:										
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	2	3	3	2
Stomach:										
mineralization, mucosa – glandular	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
degeneration mucosa – nonglandular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
inflammation, mucosa – nonglandular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked; NA = not applicable.
* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; Analysis conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's).
a: Additional animals were used for the toxicokinetic assessment. In most samples, levels of R788 were below quantifiable limit.
b: Includes one animal from recovery group terminated (unscheduled) during dosing period.
c: At end of dosing period (Day 28).
d: For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
e: At 100/50 mg/kg/day, observations noted in majority of males on a number of occasions, from approximately Day 20 included: piloerection, thin body condition and pale in color. Other signs, noted in up to approximately 1/3 or more animals included decreased activity, and skin turgor slow, unusual eating behavior, eyes partially closed, weak, hunched posture and slow righting reflex.
f: On Day 14 of recovery period.
g: Piloerection and thin body condition noted in majority of animals previously dosed at 100/50 mg/kg/day, on approximately half the days in females and on the majority of days in males.

2.6.7.7.4 R788：ラット 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験

				Test Article:	R788
Report Title:	R935788 Sodium Salt: a 4 Week Repeat Dose Oral Toxicity Study, including Toxicokinetics, Followed by 2 Week Recovery Period in Sprague Dawley Rats				
Species/Strain:	Rat / Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	28 days	**Study No.:**	G-935788-0004
Initial Age:	7 to 8 weeks	**Duration of Postdose:**	14 days	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	Aqueous solution containing 0.1% CMC sodium, 0.1% methyl paraben and 0.02% propyl paraben				
Conclusion:	• A R788-related decrease in body weight and food consumption in females was observed. • Changes in some hematology and clinical chemistry parameters in both genders was observed. • Effects on bone marrow and histopathological changes in the femur and femoral and sternal bone marrow in both genders at the highest dose administered (60 mg/kg/day) was observed. • A dose level of 17 mg/kg/day of R788 was considered the NOAEL for this study.				
NOAEL:	17 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10
No. of Animals, Recovery Study	5	5	—	—	—	—	5	5
No. of Animals, Toxicokinetics Study [a]	—	—	7	7	7	7	7	7
Toxicokinetics:								
R788 [a]								
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	—	—	2.59	1.86	2.38	0	1.83	6.22
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 28	—	—	19.3	15.7	0	2.09	7.24	7.45
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	2.59	1.86	0.793	0	0.714	1.94
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	5.47	8.66	0	0.698	1.23	1.38
R406								
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	—	—	2176	2037	11838	14675	56178	72703
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 28	—	—	2221	2613	13199	18761	52814	70172
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	447	336	1741	1975	6954	6583
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	274	363	1590	2881	5999	8681

Dose (mg/kg/day)	0		5		17		60	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings								
Body Weight (% [b,c])	441 g	265 g	−2.5	+0.4	−1.6	+6.0	−4.5	−8.7 *
Clinical Observations [d]	NF	+	NF	NF	NF	NF	+	++
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	10.62	6.32	10.19	6.80	8.16 **	5.43	5.25 **	2.72 **
Red blood cell count ($\times 10^{12}$/L)	8.10	8.14	8.11	7.70	7.94	7.72	6.95 **	5.75 **
Hemoglobin (g/L)	152	154	152	147	151	148	145 **	120 **
Hematocrit (L/L)	0.44	0.43	0.43	0.41	0.44	0.41	0.41 **	0.33 **
Mean cell volume (fL)	54.0	52.9	53.4	53.2	54.7	53.4	59.1 **	58.2 **
Mean cell hemoglobin (pg)	18.8	18.9	18.8	19.2	19.0	19.2	20.9 **	20.8 **
Red cell distribution width (%)	12.1	11.0	12.2	11.2	12.5	11.9	16.7 **	19.0 **
Hemoglobin distribution width (g/L)	28.1	25.8	27.8	26.2	28.7	26.8	32.5 **	34.0 **
Platelets ($\times 10^9$/L)	1089	1036	1190	1072	1177	1135	1348 **	1403 **
Plateletcrit (L/L)	0.008	0.007	0.008	0.007	0.008	0.008	0.010 **	0.011 **
Neutrophils, relative (%)	12.3	11.3	10.8	12.0	16.1	18.7 *	29.7 **	43.3 **
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	8.72	5.29	8.52	5.60	6.28 **	4.04	3.21 **	1.40 **
(%)	82.1	83.1	83.5	82.6	76.6 *	74.1 **	60.5 **	51.4 **
Monocytes ($\times 10^9$/L)	0.32	0.17	0.32	0.20	0.37	0.24	0.32	0.08 *
(%)	3.0	2.8	3.2	3.0	4.6 **	4.6 **	6.2 **	3.0
Eosinophils ($\times 10^9$/L)	0.11	0.09	0.11	0.07	0.09	0.07	0.06 **	0.04 **
Basophils ($\times 10^9$/L)	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01 **	0.00 *
Reticulocytes, relative (%)	2.3	1.7	2.4	1.7	2.3	1.9	3.2 *	2.9 *
Serum Chemistry								
Glucose (mmol/L)	7.5	7.2	6.5	6.8	6.6	7.0	5.9 **	6.5
Albumin (g/L)	40.1	44.3	39.5	44.1	40.4	45.7	40.2	35.0 **
Total protein (g/L)	59.5	63.4	58.9	62.0	59.7	63.7	56.7 *	52.6 **
Globulin (g/L)	19.5	19.1	19.4	17.9	19.3	18.0	16.5 **	17.6
Calcium (mmol/L)	2.71	2.73	2.73	2.68	2.73	2.76	2.67	2.55 **
AST (U/L)	86	87	80	81	101	94	137 **	176 **
ALT (U/L)	30	28	30	27	34	37 **	53 **	74 **
ALP (U/L)	127	65	134	68	142	97	197 **	131 **
Bone marrow cell count								
Total cell count ($\times 10^6$)	53.7	57.3	57.2	45.2 *	50.7	44.3 *	40.9	27.3 **

Dose (mg/kg/day)	0		5		17		60	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Gross Pathology								
Femur: white/creamy material surrounding head	0	0	0	0	0	0	1	3
Histopathology								
Femur and marrow:								
chondroid dysplasia – physeal	0	0	0	0	0	0	0	1
chondroid metaplasia/dysplasia – non-articular connective tissue	0	0	0	0	0	0	1	3
chondroid proliferation – trabecular/marrow, metaphyseal	0	0	0	0	0	0	1	3
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	3	9
osteoclastic activity – increased, metaphyseal	0	0	0	0	0	0	1	0
Sternum and marrow:								
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	5	9
Bone Marrow Smear Evaluation								
Cellularity:								
minimal	0	0	0	0	0	1	0	1
mild	0	1	0	3	0	1	7	8
mild to moderate	3	5	4	5	3	5	3	0
moderate	7	4	6	2	7	3	0	1
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	5	5	—	—	—	—	5	5
Body Weight (% [c,e])	458 g	298 g	—	—	—	—	+7.0	−26.2 *
Food Consumption (% [c,e])	176 g/week	143 g/week	—	—	—	—	+9.1	−60.1 *
Clinical Observations [f]	NF	NF	—	—	—	—	NF	NF
Hematology								
Red blood cell count ($\times 10^{12}$/L)	8.30	8.09	—	—	—	—	7.77 *	7.54 **
Hemoglobin (g/L)	152	147	—	—	—	—	152	163 **
Hematocrit (L/L)	0.43	0.42	—	—	—	—	0.44	0.46 **
Mean cell volume (fL)	52.3	51.7	—	—	—	—	56.4 **	61.6 **
Mean cell hemoglobin (pg)	18.3	18.2	—	—	—	—	19.6 **	21.7 **
Red cell distribution width (%)	12.3	11.9	—	—	—	—	13.4 *	15.6 **
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	10.32	6.25	—	—	—	—	7.79	3.57 **
(%)	80.5	82.5					74.0 *	66.4
Monocytes, relative (%)	2.8	3.0	—	—	—	—	4.1 *	2.8
Reticulocytes ($\times 10^9$/L)	190.5	159.8	—	—	—	—	222.5	83.6 **
(%)	2.3	2.0					2.9	1.1 *

Dose (mg/kg/day)	0		5		17		60	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Serum Chemistry								
Albumin (g/L)	38.7	48.0	—	—	—	—	40.1	38.0 **
Total protein (g/L)	58.7	66.6	—	—	—	—	58.3	59.8 **
Globulin (g/L)	20.0	18.6	—	—	—	—	18.2 *	21.8 *
Calcium (mmol/L)	2.64	2.85	—	—	—	—	2.75	2.58 *
Phosphorus (mmol/L)	2.42	2.28	—	—	—	—	2.54	1.94 *
Cholesterol (mmol/L)	1.91	2.24	—	—	—	—	1.88	1.52 **
Triglycerides (mmol/L)	0.92	0.45	—	—	—	—	1.05	0.32 *
AST (U/L)	111	73	—	—	—	—	82	89
ALT (U/L)	29	27	—	—	—	—	25	23
ALP (U/L)	106	60	—	—	—	—	89	58
Bone marrow cell count								
Viability (%)	85.5	71.0	—	—	—	—	78.2 *	87.0 **
Gross Pathology								
Femur:			—	—	—	—		
white/creamy material surrounding head	0	0					2	1
deformed – fibrous, distal portion, bilateral	0	0					0	1
Histopathology								
Femur and marrow:			—	—	—	—		
chondroid dysplasia - physeal	0	0					0	1
chondroid metaplasia/dysplasia - non articular connective tissue	0	0					2	2
osteoblastic activity – increased, metaphyseal	0	0					1	1
Bone Marrow Smear Evaluation								
Cellularity:			—	—	—	—		
mild	0	0					1	0
mild to moderate	0	3					4	2
moderate	5	2					0	3

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; Analysis conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's).

a: Additional animals were used for the toxicokinetic assessment. In most samples, levels of R788 were below quantifiable limit.

b: At end of dosing period (Day 28).

c: For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d: Increased clinical signs during Week 4 (including, but not limited to: fur stained red and/or brown in many areas such as lumbar area, neck and/or thorax dorsal area, cranium and forelimbs; fur thin or fur loss in many areas such as forelimbs, forepaws and shoulders; and fur loose on the cage tray) particularly for 60 mg/kg/day females. In addition, thin body condition noted on Day 29 in two control and two 60 mg/kg/day females.

e: On Day 14 of recovery period.

f: Clinical signs seen at end of dosing period persisted into recovery period, plus piloerection and thin body condition noted in females previously dosed at 60 mg/kg/day.

2.6.7.7.5 R788：ラット 13 週間又は 26 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験

				Test Article:	R788
Report Title:	R935788 Sodium Salt: a 13 and 26-Week Repeat Dose Oral Toxicity Study, including Toxicokinetics, Followed by 4 Week Recovery Periods in Sprague Dawley Rats				
Species/Strain:	Rat / Sprague Dawley	**Duration of Dosing:**	91 or 182 Days	**Study No.:**	G-935788-0003
Initial Age:	7 to 8 weeks	**Duration of Postdose:**	28 Days	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	Aqueous solution containing 0.1% CMC sodium, 0.1% methyl paraben sodium and 0.02% propyl paraben sodium				
Conclusion:	•A dose level of 60 mg/kg/day of R788 exceeded the MTD, and resulted in a dose reduction for all High Dose animals (reduced to 40 mg/kg/day in males and 30 mg/kg/day in females between Days 12 and 27) due to substantial R788-related decrease/loss in body weight and untoward clinical signs. •Based on mild, expected, but reversible mechanistic toxicity to hematolymphopoietic tissues (eg, bone marrow hypocellularity, mild hematological effects) and absence of more remarkable toxicities (eg, reduction in body weight gains, increases in liver transaminases) seen at the highest dose level, a dose of 17 mg/kg/day was considered the NOAEL during 13 and 26 weeks of treatment.				
NOAEL:	17 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/40**	**60/30**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, 13-Week Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10
No. of Animals, 13-Week Recovery Study	5	5	5	5	5	5	5	5
No. of Animals, 26-Week Main Study	20	20	20	20	20	20	20	20
No. of Animals, 26-Week Recovery Study	8	8	8	8	8	8	8	8
No. of Animals, Toxicokinetics Study [a]	—	—	10	10	10	10	10	10
Toxicokinetics:								
R788 [a]								
$AUC_{0\text{-}6}$ (ng•h/mL) Day 28	—	—	18.5	1.42	0.875	0.678	1.28	2.77
$AUC_{0\text{-}6}$ (ng•h/mL) Day 91	—	—	0	0	0	0	4.70	2.33
$AUC_{0\text{-}6}$ (ng•h/mL) Day 182	—	—	0.856	0.686	0	0	3.13	0.424
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	6.25	0.709	0.350	0.339	0.512	1.11
C_{max} (ng/mL) Day 91	—	—	0	0	0	0	2.84	1.10
C_{max} (ng/mL) Day 182	—	—	0.428	0.343	0	0	2.16	0.424
R406								
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 1	—	—	1382	2185	8155	14582	49366	113685
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 28	—	—	1674	3062	10885	17251	32468	39143
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 91	—	—	1983	3748	12089	24694	37064	42692
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 182	—	—	2648	4959	11738	28956	41832	55676
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	202	332	1125	1938	6641	9128
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	240	505	1332	1755	4087	3803
C_{max} (ng/mL) Day 91	—	—	352	389	1888	2083	3714	5241
C_{max} (ng/mL) Day 182	—	—	291	540	1414	2900	4265	6162

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/40**	**60/30**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings – after 13 weeks								
Body Weight (% [b,c])	585 g	342 g	−3.6	+1.8	−1.9	−2.0	−7.7	−12.3 *
Clinical Observations [d]	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+++	+++
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	10.42	6.53	9.20	4.81	8.12 *	3.47 *	4.75 **	2.12 **
Red blood cell count ($\times 10^{12}$/L)	8.23	7.68	8.05	7.39	7.93	7.17 **	6.86 **	6.55 **
Hemoglobin (g/L)	154	150	153	145	152	147	144 **	143 **
Hematocrit (L/L)	0.41	0.40	0.41	0.38	0.41	0.39	0.38 **	0.37 **
Mean cell volume (fL)	50.4	51.6	50.9	51.8	51.7	53.9 **	55.9 **	57.0 **
Mean cell hemoglobin (pg)	18.7	19.6	19.0	19.7	19.1	20.5	21.1 **	21.9 **
Red cell distribution width (%)	13.3	11.9	13.7	12.3	13.5	12.6	14.8 **	13.1 **
Hemoglobin distribution width (g/L)	30.9	26.0	32.1	26.5	31.4	27.5	35.1 *	28.1
Platelets ($\times 10^9$/L)	1034	1018	1059	960	1151	1132	1273 **	1227 **
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	7.71	5.17	6.78	3.53	4.95 **	2.34 **	2.45 **	1.24 **
(%)	74.3	78.7	73.8	73.9	60.8 **	67.8 **	52.0 **	58.3 **
Eosinophils ($\times 10^9$/L)	0.17	0.11	0.13	0.11	0.11	0.07	0.07 **	0.05 **
(%)	1.6	1.8	1.4	2.3	1.4	2.2	1.6	2.6 *
Reticulocytes ($\times 10^9$/L)	164.9	136.1	168.1	133.4	144.5	112.0 *	171.8	138.3
(%)	2.0	1.8	2.1	1.8	1.8	1.6	2.5 *	2.1 *
Serum Chemistry								
Glucose (mmol/L)	7.2	7.1	6.6	7.1	6.5	6.6	6.2	6.2 **
Albumin (g/L)	39.6	48.2	39.9	51.8	40.0	48.0	40.8	43.6 *
Total protein (g/L)	64.4	70.4	63.5	74.0	63.8	69.3	61.1 **	63.7 **
Globulin (g/L)	24.8	22.3	23.6	22.3	23.7	21.3	20.3 **	20.1
Albumin/globulin ratio	1.60	2.19	1.69	2.35	1.70	2.28	2.03 **	2.18
Calcium (mmol/L)	2.72	2.81	2.68	2.81	2.69	2.74	2.67	2.65 *
Phosphorus (mmol/L)	2.07	1.98	2.15	1.87	2.07	1.84	2.37 *	2.11
AST (U/L)	82	82	82	91	82	93	108 **	116 *
ALT (U/L)	36	33	33	40	36	35	48 **	38
ALP (U/L)	80	35	76	43	86	47	94	67 **
Cholesterol (mmol/L)	2.37	2.70	1.97	2.60	1.97	2.34	1.86 *	2.11

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/40**	**60/30**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Gross Pathology								
Thymus: small	0	0	0	0	0	0	1	4
Histopathology								
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	2	5	7
Sternum and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	2	5	5
Bone Marrow Smear Evaluation								
Number Evaluated	10	10	—	—	10	10	10	10
Total myeloid cell count [f]	158	163	—	—	170	178	137	148
Rubriblast and prorubricyte [f]	1	2	—	—	2	1	3	2
Total erythroid cell count [f]	142	141	—	—	149	145	199	169
M:E ratio	1.1	1.2	—	—	1.2	1.2	0.7	0.9
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5
Clinical Observations [d]	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	10.68	6.22	12.86	7.20	9.64	4.43	9.27	4.88
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	8.48	4.84	8.94	5.43	6.94	3.26 *	6.11	3.50
Histopathology								
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	2	1
Sternum and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	2	1
Bone Marrow Smear Evaluation								
Number Evaluated	5	5	—	—	5	5	5	5
Total myeloid cell count [f]	164	141	—	—	171	148	149	149
Rubriblast and prorubricyte [f]	2	2	—	—	2	2	4	1
Total erythroid cell count [f]	149	156	—	—	178	156	175	160
M:E ratio	1.2	0.9	—	—	1.0	1.0	0.9	1.0

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/40**	**60/30**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings – after 26 weeks								
Body Weight (% [b,c])	667 g	392 g	+4.3	−1.0	+5.2	+4.6	−2.1	−10.7 *
Clinical Observations [e]	+	+	+	+	+	+	++	++
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	9.51	5.19	9.11	4.09	6.91 **	2.81 **	5.03 **	2.14 **
Red blood cell count ($\times 10^{12}$/L)	8.59	7.83	8.68	7.56	7.74 **	6.91 **	6.61 **	6.41 **
Hemoglobin (g/L)	152	147	153	144	147	140 **	137 **	137 **
Hematocrit (L/L)	0.42	0.40	0.43	0.39	0.41	0.39 *	0.38 **	0.38 **
Mean cell volume (fL)	49.4	51.6	49.5	52.2	53.4 **	55.8 **	58.1 **	59.3 **
Mean cell hemoglobin (pg)	17.7	18.8	17.6	19.1	19.1 **	20.2 **	20.7 **	21.4 **
Red cell distribution width (%)	14.5	12.4	14.5	12.5	15.5	13.1 **	16.3 **	13.6 **
Hemoglobin distribution width (g/L)	34.9	27.9	34.9	28.4	37.4	28.0	38.4 *	28.8
Platelets ($\times 10^9$/L)	1130	1022	1138	1038	1309 **	1197 **	1569 **	1387 **
Plateletcrit (L/L)	0.007	0.006	0.007	0.006	0.008 **	0.008 **	0.010 **	0.009 **
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	6.96	3.93	5.97	2.92	4.04 **	1.65 **	2.40 **	1.05 **
Eosinophils ($\times 10^9$/L)	0.16	0.10	0.15	0.08 **	0.11 *	0.06 **	0.06 **	0.04 **
Reticulocytes (%)	2.4	2.2	2.5	2.1	3.3 **	2.3	4.0 **	2.5
Serum Chemistry								
Sodium (mmol/L)	144	143	145	143	145	144	145	144 *
Potassium (mmol/L)	4.65	4.05	4.60	4.15	4.78	4.34	4.70	4.44 **
Chlorine (mmol/L)	102	99	102	100	101	101 *	102	102 **
Glucose (mmol/L)	6.8	7.0	6.7	7.0	6.7	6.7	6.5	6.2 **
Albumin (g/L)	39.8	52.6	40.9	53.1	41.6	50.6	40.9	46.9 **
Total protein (g/L)	61.7	71.9	63.2	72.1	63.2	69.0	60.9	63.9 **
Globulin (g/L)	21.9	19.3	22.3	18.9	21.6	18.3	20.0	17.0 **
Albumin/globulin ratio	1.85	2.75	1.85	2.84	1.95	2.82	2.10 *	2.83
Calcium (mmol/L)	2.64	2.83	2.67	2.81	2.71	2.78	2.67	2.67 **
Phosphorus (mmol/L)	1.81	1.74	1.97 *	1.66	2.09 **	1.85	2.15 **	1.83
AST (U/L)	85	78	83	85	90	94	102	109 **
ALT (U/L)	37	39	38	44	41	44	54 *	46
ALP (U/L)	68	30	71	30	75	41	84	48 **
Triglycerides (mmol/L)	1.57	1.93	1.66	1.40	1.94	1.15	1.81	0.75 **

Dose (mg/kg/day)	0		5		17		60/40	60/30
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Gross Pathology								
Adrenals:								
dark area/focus/discoloration	0	2	0	3	2	3	3	5
pale area/focus/discoloration	0	1	0	0	0	1	1	1
cyst	0	1	0	1	0	1	1	2
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	1
Thymus: small	2	7	4	5	5	6	11	19
Histopathology								
Femur and marrow:								
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	4	15	9	18
hypoplasia of femoral head	0	0	0	0	0	0	0	2
Sternum and marrow:								
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	7	10	19	17
Adrenals:								
vacuolar change	0	1	1	3	1	5	3	7
Bone Marrow Smear Evaluation								
Number Evaluated	20	20	20	19	20	20	19	19
Total myeloid cell count [f]	218	216	213	211	225	217	189	189
Total erythroid cell count [f]	156	154	157	162	169	188	210	211
M:E ratio	1.46	1.48	1.42	1.40	1.40	1.22	0.96	0.92
Lymphocyte [f]	111	122	111	113	94	84	82	86
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	8	8	8	8	8	8	8	8
Clinical Observations [e]	+	+	+	+	+	+	+	+
Hematology								
Mean cell volume (fL)	50.7	51.8	50.0	52.4	50.7	54.8 *	53.0 *	56.5 **
Hemoglobin distribution width (g/L)	35.1	28.6	33.7	27.1	33.9	26.9	32.6	25.0 **
Gross Pathology								
Adrenals: dark area/focus/discoloration	0	1	0	0	0	1	0	2
Thymus: small	1	4	4	1	0	1	0	0
Histopathology								
Femur and marrow:								
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	3	3	6
Sternum and marrow:								
hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	2	6	5
Adrenals:								
vacuolar change	0	2	0	1	0	1	0	4

Dose (mg/kg/day)	0		5		17		60/40	60/30
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Bone Marrow Smear Evaluation								
Number Evaluated	8	8	8	8	8	8	8	8
Total myeloid cell count [f]	214	190	208	212	228	196	193	194
Total erythroid cell count [f]	161	170	173	156	162	179	185	161
M:E ratio	1.35	1.13	1.22	1.42	1.47	1.16	1.05	1.23
Lymphocyte [f]	109	125	107	119	98	111	110	133

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; Analysis conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's).

a: Additional animals were used for the toxicokinetic assessment. In most samples, levels of R788 were below quantifiable limit.

b: At end of dosing periods (Days 91 or 182, respectively).

c: For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d: Clinical signs in females after approximately 1 week of treatment, or Weeks 3 or 4 for males, included skin turgor slow (indicative of dehydration), loose fur/fur loss and material dry red/brown/black/yellow, pallor and thin body condition. Following the dose level reduction, the general clinical condition of the animals improved. Up to ⅔ of females and ⅓ of males had findings associated with the teeth (including misaligned, loose, missing, broken and malocclusion). Problems with the teeth started to abate from approximately Week 12; however, they persisted throughout the study at a much reduced incidence. A few females presented with thin body condition and piloerection up to and including Weeks 13. Following recovery, all signs had abated except those with the teeth in one female.

e: Observed teeth effects persisted throughout the study at a much reduced incidence. Observations in females of thin body condition and piloerection were only sporadically noted past Week 14. Additional observations during Weeks 14 to 26 related to reduced grooming, such as loose fur/fur loss/fur thin/fur stained and material dry red/brown/black around the muzzle, cranium or nose. During recovery most clinical signs abated partially or completely, with the exception of those associated with grooming.

f: Differential counts were performed on 500 cells.

2.6.7.7.6 R406 ベシル酸塩：サル 28 日間反復投与試験及び 14 日間回復試験

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	R940406 Besylate : A 28-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study Followed by a 14-Day Recovery Period in Cynomolgus Monkeys				
Species:	Cynomolgus Monkey	**Duration of Dosing:**	28 Days	**Study No.:**	G-940406-0005
Initial Age:	approximately 3 years	**Duration of Postdose:**	14 Days	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	40% TPGS and 60% PG				
Conclusion:	• Well-tolerated • Minor changes in hematology were noted. • Mild to moderate hematopoietic hypocellularity was noted in animals dosed at 100 mg/kg/day, while minimal to mild hematopoietic hypocellularity was noted in lower dose group animals. - These findings were partially or completely resolved during the 14-day recovery period, and in the absence of remarkable effects on any other study parameters, were not considered to be toxicologically significant. • A dose level of 100 mg/kg/day was considered the NOAEL when administered orally *bid* for 28 days to cynomolgus monkeys.				
NOAEL:	100 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0 (water)**		**0 (vehicle)**		**10**		**30**		**100**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, Main Study	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
No. of Animals, Recovery Study	—	—	2	2	—	—	—	—	2	2
Toxicokinetics:										
R406										
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	—	—	—	—	873	2562	10671	10898	30025	32921
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 28	—	—	—	—	1792	3232	15615	11464	23094	27582
C_{max} (ng/mL) Day 1	—	—	—	—	148	779	1454	1531	3823	4241
C_{max} (ng/mL) Day 28	—	—	—	—	323	488	1947	1544	2897	2669

Dose (mg/kg/day)	0 (water)		0 (vehicle)		10		30		100	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings										
Clinical Observations [a]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hematology										
Platelets ($\times 10^9$/L)	400	392	439	536	479	343	453	477	714**	624*
Monocytes ($\times 10^9$/L)	0.37	0.29	0.46	0.36	0.29	0.23	0.23	0.29	0.22	0.20
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	6.12	7.83	6.20	4.42*	7.15	4.63*	5.74	4.13*	4.52	4.02**
Histopathology										
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	1	0	0	1	3	2	3	1
Sternum and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Postdose Evaluation:										
Number Evaluated	—	—	2	2	—	—	—	—	2	2
Hematology										
Platelets ($\times 10^9$/L)	—	—	416	363	—	—	—	—	672	528
Histopathology										
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	—	—	0	0	—	—	—	—	1	0

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p \leq 0.05$;** = $p \leq 0.01$; Analysis conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's) of treatment groups against vehicle control.

a: An unusual odor and an oily, shiny appearance of the feces was observed sporadically throughout treatment period, lower frequency of observation in water control animals. Apparent decrease in appetite also noted sporadically throughout the treatment period.

2.6.7.7.7 R788：サル 13 週間又は 39 週間反復投与試験及び 4 週間回復試験

				Test Article:	R788
Report Title:	A 13 and 39 Week Repeat Dose Oral Toxicity Study, including Toxicokinetics, Followed by a 4-Week Recovery Periods in Cynomolgus Monkeys				
Species:	Cynomolgus Monkey	**Duration of Dosing:**	91 or 273 Days	**Study No.:**	G-935788-0005
Initial Age:	between 2 years 6 months and 3 years 9 months old (males) and 2 years 9 months and 4 years 6 months old (females)	**Duration of Postdose:**	28 Days	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	Aqueous solution containing 0.1% CMC sodium, 0.1% methylparaben sodium and 0.02% propylparaben sodium and water (w/w)				
Conclusion:	• Severe clinical signs were observed in two 60 mg/kg/day animals, including evidence of severe anemia. • Increased clinical signs (eg, pallor, hunched body posture) were observed in a few 60 mg/kg/day males and females and reduced body weight or body weight gain in comparison to Control and lower dose level groups were noted. • Changes observed in hematological and blood biochemical parameters, as well as hematopoietic hypocellularity of the marrow, particularly in the 60 mg/kg/day animals was observed, which is consistent with known and expected mechanistic toxicities of R788. • High dose level animals were dose-reduced from 60 to 34 mg/kg/day after 13 weeks due to concern that high dose animals were at risk. -Toxicities observed in high dose group during weeks 1-13 were resolved or mitigated after dose reduction. • During each respective recovery period, partial or complete resolution, of the changes noted during the treatment periods, was apparent. • Etiology of morbidity and possible linkage to treatment for two male primates dosed at 60 mg/kg/day prior to Week 13 remains equivocal, thus, a measure of uncertainty exists if the MTD was exceeded in this Study. • The NOAEL for 13 and 39 weeks was considered to be 17 mg/kg/day.				
NOAEL:	17 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/34**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, 13-Week Main Study	3	3	3	3	3	3	3	3
No. of Animals, 13-Week Recovery Study	2	2	—	—	—	—	2	2
No. of Animals, 39-Week Main Study	4	4	4	4	4	4	4	4
No. of Animals, 39-Week Recovery Study	2	2	—	—	—	—	2	2
Toxicokinetics [a]:								
R406								
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 1	0	0	1902	2095	12328	14586	36819	42471
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 91	0	0	1692	2620	12607	15555	36030	50966
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 182	0	0	1632	2359	11602	11977	23389	30953
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) Day 273	0	0	1770	2378	9853	10251	11472	16547
C_{max} (ng/mL) Day 1	0	0	331	407	2026	2044	4410	5209
C_{max} (ng/mL) Day 91	0	0	271	478	1876	2359	4703	5751
C_{max} (ng/mL) Day 182	0	0	296	481	1709	2350	2792	3825
C_{max} (ng/mL) Day 273	0	0	318	432	1422	1613	1549	2049

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/34**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings – after 13 weeks								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	2 [b]	0
Clinical Observations [c]	+	+	+	+	+	+	++	++
Body Weight (kg) [d]	3.3	3.3	3.3	3.0	3.2	3.0*	3.2	2.8**
Hematology								
Red blood cell count ($\times 10^{12}$/L)	5.33	5.20	5.10	5.14	5.14	4.97	4.78 **	4.01 **
Hemoglobin (g/L)	131	127	128	126	128	126	116 **	100 **
Hematocrit (L/L)	0.40	0.40	0.39	0.39	0.39	0.38	0.35 **	0.30 **
Red cell distribution width (%)	13.1	13.3	13.8	13.5	13.8	12.9	14.2 **	15.8 **
Hemoglobin distribution width (g/L)	21.5	20.7	20.9	21.0	21.7	20.7	24.1 **	30.1 **
Platelets ($\times 10^9$/L)	432	432	507	389	418	395	567 **	637
Plateletcrit (L/L)	0.003	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.005 **	0.005 *
Neutrophils (%)	44.3	53.8	46.3	53.2	48.0	55.3	69.6 **	69.7 *
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	6.09	5.26	7.31	4.86	6.05	4.24	3.25 **	2.93 *
(%)	49.5	40.5	48.2	40.9	46.2	39.6	25.6 **	26.7 *
Monocytes (%)	3.4	3.7	3.2	3.8	3.2	3.4	3.2	2.4 **
Reticulocytes ($\times 10^9$/L)	54.5	57.9	53.1	51.8	56.7	58.4	67.1	94.5 *
(%)	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.2	1.4	2.5 **
Serum Chemistry								
ALT (U/L)	54	57	48	52	50	62	72 *	73
ALP (U/L)	570	280	609	326	647	268	399 **	187
Cholesterol (mmol/L)	3.19	2.98	2.99	3.46	3.10	3.24	3.69	3.70 *
Histopathology								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	1	1	2	3
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	2	2	—	—	—	—	2	2
Noteworthy Findings	NF	NF	—	—	—	—	NF	NF

Dose (mg/kg/day)	**0**		**5**		**17**		**60/34**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy Findings – after 39 weeks								
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	13.89	12.35	13.40	10.44	15.52	13.06	23.62 **	16.14
Hemoglobin (g/L)	137	128	132	129	127	129	120 *	123
Neutrophils ($\times 10^9$/L)	5.64	6.03	6.46	5.27	8.75	7.84	18.95 **	11.33
(%)	39.5	49.7	47.3	51.4	55.2	59.8	80.4 **	68.4
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	7.43	5.65	6.19	4.62	6.05	4.62	3.77	4.09
(%)	54.7	44.8	47.0	43.5	40.0	35.8	15.8 **	26.6
Histopathology								
Number examined	4	4	4	4	4	4	3	4
Femur and marrow: hematopoietic hypocellularity	0	0	0	0	0	0	0	2
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	2	2	—	—	—	—	1	2
Noteworthy Findings	NF	NF	—	—	—	—	NF	NF

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p \leq 0.05$;** = $p \leq 0.01$; Analysis conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's).

a: Samples for R788 concentration were analyzed up to the 6-hour time point only. Results indicated rapid conversion of R788 to R406 after oral administration.

b: Includes 2 males from 39 week part of study terminated early on Days 69 or 87 due to poor clinical condition.

c: Clinical signs of soft, loose and liquid feces noted throughout the first 13 weeks of treatment, with higher incidence in the 60 mg/kg/day animals particularly during Weeks 10 to 13. Pallor and/or hunched back posture in a few 60 mg/kg/day animals toward the end of the 13 week phase.

d: At end of dosing period (Day 85).

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 R788：細菌を用いる復帰突然変異試験

				Test Article:	R788
Report Title:	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R788 Sodium Salt				
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	2	**Study No.:**	G-935788-0009
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	**No of replicate cultures:**	2 (Assay 1) 3 (Assay 2)	**Testing Facility:**	[redacted], US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO for 2-nitrofluorene, 2- aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide	**Lot No.:**	[redacted]
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours. Assay 2 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Assay 1), [redacted] 20[redacted] (Assay 2)
Cytotoxic effects:	None	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	17 (7)	8 (2)	14 (4)	139 (8)	13 (0)
	R788	1.5	13 (4)	6 (3)	16 (1)	143 (5)	20 (11)
		5.0	16 (3)	7 (5)	9 (4)	142 (11)	20 (4)
		15	19 (2)	8 (3)	18 (8)	119 (21)	20 (3)
		50	15 (4)	9 (1)	11 (2)	130 (2)	17 (4)
		150	17 (1)	10 (1)	13 (4)	120 (18)	18 (2)
		500	16 (4)	10 (4)	16 (1)	140 (5)	17 (1) [P]
		1500	16 (4) [P]	7 (1) [P]	19 (5) [P]	151 (15) [P]	14 (4) [P]
		5000	18 (1) [P]	7 (0) [P]	10 (3) [P]	150 (30) [P]	17 (4) [P]
	Sodium Azide	1.0	158 (1)	NS	NS	451 (38)	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	970 (80)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	1.0	NS	NS	142 (32)	NS	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	109 (1)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	11 (1)	9 (1)	20 (3)	136 (25)	15 (1)
	R788	1.5	13 (2)	7 (2)	20 (1)	142 (1)	14 (2)
		5.0	17 (1)	8 (0)	24 (4)	137 (18)	15 (1)
		15	11 (4)	9 (0)	25 (2)	151 (21)	15 (2)
		50	12 (1)	7 (1)	25 (2)	172 (8)	20 (4)
		150	12 (1)	5 (2)	33 (2)	146 (22)	18 (4)
		500	15 (3) [P]	7 (2) [P]	28 (8) [P]	142 (16) [P]	17 (5) [P]
		1500	14 (3) [P]	8 (3) [P]	28 (6) [P]	147 (16) [P]	18 (2) [P]
		5000	16 (6) [PL]	9 (3) [PL]	29 (2) [PL]	159 (1) [PL]	17 (1) [PL]
	2-Aminoanthracene	1.0	75 (5)	67 (6)	163 (4)	438 (9)	NS
		10	NS	NS	NS	NS	250 (2)

P: Precipitate observed
NS = not selected for analysis
L: Lawn obscured by precipitate

Assay 2:			**Revertant Colony Counts, Mean (SD)**				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	24 (2)	12 (2)	14 (4)	104 (10)	14 (3)
	R788	50	19 (7)	17 (5)	12 (3)	99 (15)	7 (3)
		150	18 (2)	17 (3)	9 (3)	91 (5)	10 (6)
		500	20 (2)	19 (6)	14 (4)	101 (11)	12 (1)
		1500	16 (6)	17 (2)	13 (3)	111 (17)	8 (3)
		5000	18 (1) [P]	21 (4) [P]	12 (5) [P]	112 (7) [P]	5 (3) [P]
	Sodium Azide	1.0	256 (21)	NS	NS	325 (10)	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	38 (2)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	1.0	NS	NS	89 (10)	NS	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	62 (11)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	13 (5)	16 (6)	18 (6)	98 (6)	12 (3)
	R788	50	11 (2)	13 (0)	21 (4)	122 (19)	14 (4)
		150	19 (7)	15 (2)	19 (3)	104 (8)	10 (2)
		500	13 (1)	12 (4)	19 (5) [P]	96 (8) [P]	11 (2) [P]
		1500	12 (7) [P]	14 (3) [P]	18 (2) [P]	113 (13) [P]	12 (2) [P]
		5000	13 (1) [P]	17 (4) [P]	20(8) [P]	126 (5)[P]	8 (2) [P]
	2-Aminoanthracene	1.0	64 (12)	70 (18)	129 (25)	308 (22)	NS
		10	NS	NS	NS	NS	43 (3)

P: Precipitate observed
NS = not selected for analysis

2.6.7.8.2 ホスタマチニブカルシウム塩：細菌を用いる復帰突然変異試験

				Test Article:	Fostamatinib Ca salt
Report Title:	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R935788 Calcium Salt				
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	2	**Study No.:**	G-935788-0002
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	**No of replicate cultures:**	2 (Assay 1) 3 (Assay 2)	**Testing Facility:**	[redacted], US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO for 2-nitrofluorene, 2- aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide	**Lot No.:**	[redacted]
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours. Assay 2 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours.			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Assay 1), [redacted] 20[redacted] (Assay 2)
Cytotoxic effects:	None	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1:			**Revertant Colony Counts, Mean (SD)**				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	19 (8)	9 (4)	22 (5)	137 [a]	20 (3)
	Fostamatinib Ca salt	1.5	22 (6)	10 (1)	16 (4)	120 (16)	23 (6)
		5.0	24 (5)	9 (1)	14 (2)	113 (7)	13 (1)
		15	15 (1)	7 (1)	17 (4)	122 (30)	16 (7)
		50	13 (5)	8 (1)	10 [a]	124 (12)	19 (5)
		150	21 (8)	6 (1)	19 (4)	122 (27)	18 (4)
		500	19 (1) [P]	5 (4) [P]	17 (1) [P]	116 (4) [P]	16 (3) [P]
		1500	20 (1) [P]	6 (2) [P]	15 (1) [P]	132 (28) [P]	12 (1) [P]
		5000	18 (7) [P]	7 (3) [P]	13 (5) [P]	110 (1) [P]	16 (1) [P]
	Sodium Azide	1.0	344 (4)	NS	NS	446 (30)	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	225 (34)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	1.0	NS	NS	163 (36)	NS	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	149 (28)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	12 (2)	9 (2)	22 (10)	138 (17)	18 (1)
	Fostamatinib Ca salt	1.5	9 (1)	5 (4)	26 (5)	113 (6)	15 (3)
		5.0	13 (3)	8 (1)	20 (6)	157 (13)	19 (4)
		15	12 (4)	4 (2)	21 (8)	127 (11)	16 (3)
		50	9 (2)	8 (3)	21 (1)	139 (20)	13 (1)
		150	12 (1)	5 (3)	23 (4)	151 (23)	23 (8)
		500	9 (6) [P]	6 (3) [P]	18 (4) [P]	138 (23) [P]	17 (4) [P]
		1500	12 (4) [P]	5 (1) [P]	24 (2) [P]	137 (2) [P]	16 (1) [P]
		5000	13 (1) [P]	10 (2) [P]	27 (1) [P]	151 (5) [P]	18 (4) [P]
	2-Aminoanthracene	1.0	90 (17)	59 (23)	374 (76)	586 (124)	NS
		10	NS	NS	NS	NS	400 (83)

P: Precipitate observed
NS = not selected for analysis.
a: One plate only scored – other lost due to contamination.

Assay 2			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	17 (2)	4 (1)	24 (1)	120 (8)	13 (1)
	Fostamatinib Ca salt	50	18 (4)	5 (3)	19 (6)	109 (12)	14 (5)
		150	17 (2)	5 (3)	20 (4)	95 (4)	15 (1)
		500	17 (6) [P]	7 (4) [P]	20 (3) [P]	115 (12) [P]	16 (2) [P]
		1500	11 (3) [P]	7 (4) [P]	32 (3) [P]	111 (16) [P]	15 (7) [P]
		5000	14 (5) [P]	5 (5) [P]	28 (4) [P]	120 (15) [P]	16 (7) [P]
	Sodium Azide	1.0	368 (13)	NS	NS	842 (44)	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	444 (86)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	1.0	NS	NS	443 (106)	NS	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	160 (15)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	9 (5)	6 (2)	23 (3)	114 (21)	16 (7)
	Fostamatinib Ca salt	50	12 (5)	8 (2)	22 (6)	114 (9)	18 (2)
		150	12 (0)	6 (1)	24 (4)	105 (7)	15 (3)
		500	15 (6) [P]	6 (2) [P]	21 (8) [P]	134 (23) [P]	17 (1) [P]
		1500	15 (5) [P]	5 (2) [P]	18 (3) [P]	111 (13) [P]	16 (4) [P]
		5000	15 (7) [P]	7 (1) [P]	19 (2) [P]	138 (20) [P]	15 (3) [P]
	2-Aminoanthracene	1.0	110 (10)	45 (3)	554 (109)	584 (69)	NS
		10	NS	NS	NS	NS	468 (60)

P: Precipitate observed
NS = not selected for analysis.

2.6.7.8.3 R406 ベシル酸塩：細菌を用いる復帰突然変異試験

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R940406 Besylate				
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	2	**Study No.:**	G-940406-0006
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	**No of replicate cultures:**	2 (Assay 1) 3 (Assay 2)	**Testing Facility:**	[redacted], US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO for 2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide	**Lot No.:**	[redacted]
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours Assay 2 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted] (Assay 1), [redacted] 20[redacted] (Assay 2)
Cytotoxic effects:	None	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	50 µL/plate	20 (1)	7 (1)	13 (2)	141 (3)	15 (2)
	R406 besylate	1.5	18 (2)	5 (2)	13 (2)	147 (2)	14 (2)
		5.0	22 (8)	9 [a]	17 (1)	140 (16)	11 (3)
		15	26 (7)	3 (1)	13 (2)	141 (8)	16 (2)
		50	27 (11)	7 (3)	9 (1)	151 (8)	16 (1)
		150	25 (3)	7 (1)	18 (4)	140 (8)	11 (4)
		500	24 (8) [P]	6 (1) [P]	22 (3) [P]	124 (12) [P]	13 (0) [P]
		1500	17 (4) [P]	5 (3) [P]	11 (0) [P]	131 (1) [P]	17 (6) [P]
		5000	24 (8) [PL]	5 (4) [PL]	12 (4) [PL]	151 (13) [PL]	6 (0) [PL]
	Sodium Azide	1.0	351 (4)	NS	NS	435 (15)	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	671 (10)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	1.0	NS	NS	173 (29)	NS	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	129 (18)
With Activation	DMSO	50 µL/plate	13 (2)	10 (1)	21 (7)	110 (12)	13 (1)
	R406 besylate	1.5	10 (1)	12 (4)	20 (5)	126 (33)	15 (0)
		5.0	15 (4)	11 (6)	18 (1)	123 (1)	17 (6)
		15	11 (1)	7 (6)	20 (8)	122 (15)	22 (2)
		50	13 (2)	6 (1)	20 (1)	149 (4)	17 (5)
		150	18 (4)	8 (1)	24 (3)	126 (11)	15 (1)
		500	17 (4) [P]	7 (2) [P]	21 (4) [P]	100 (14) [P]	13 (6) [P]
		1500	13 (1) [P]	8 (3) [P]	27 (4) [P]	108 (11) [P]	17 (7) [P]
		5000	13 (4) [PL]	5 (3) [PL]	26 (10) [PL]	140 (16) [PL]	11 (1) [PL]
	2-Aminoanthracene	1.0	136 (2)	79 (13)	606 (104)	572 (40)	NS
		10	NS	NS	NS	NS	541 (83)

P: Precipitate observed
NS = not selected for analysis.
a: One plate only scored – other lost due to contamination.
L: Lawn obscured by precipitate.

Assay 2			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	50 µL/plate	30 (8)	9 (2)	12 (0)	185 (9)	13 (4)
	R406 besylate	50	29 (4)	7 (1)	19 (3)	175 (6)	14 (2)
		150	25 (2)	5 (3)	14 (5)	187 (6)	15 (4)
		500	34 (9) [P]	7 (3) [P]	13 (2) [P]	163 (15) [P]	12 (2) [P]
		1500	28 (4) [P]	7 (1) [P]	12 (3) [P]	182 (22) [P]	12 (3) [P]
		5000	29 (7) [PL]	4 (2) [PL]	11 (1) [PL]	166 (7) [PL]	11 (2) [PL]
	Sodium Azide	1.0	586 (8)	NS	NS	751 (54)	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	1079 (145)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	1.0	NS	NS	243 (19)	NS	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	127 (11)
With Activation	DMSO	50 µL/plate	18 (3)	8 (3)	32 (3)	178 (14)	15 (5)
	R406 besylate	50	19 (2)	9 (2)	31 (4)	160 (6)	14 (3)
		150	15 (4)	10 (3)	27 (3)	165 (7)	14 (4)
		500	20 (7) [P]	7 (2) [P]	24 (2) [P]	161 (15) [P]	16 (2) [P]
		1500	19 (2) [P]	5 (2) [P]	29 (9) [P]	163 (20) [P]	11 (5) [P]
		5000	18 (3) [PL]	6 (2) [PL]	25 (2) [PL]	132 (11) [PL]	13 (2) [PL]
	2-Aminoanthracene	1.0	177 (13)	155 (11)	1224 (91)	1270 (43)	NS
		10	NS	NS	NS	NS	896 (91)

P: Precipitate observed
NS = not selected for analysis.
L: Lawn obscured by precipitate.

2.6.7.8.4 R406 ベシル酸塩：*in vitro* 染色体異常試験

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	GLP *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test of R940406 Besylate				
Test for induction of:	Chromosome aberrations	**No of independent assays:**	2	**Study No.:**	G-940406-0007
Test System:	Human peripheral blood lymphocytes	**No of replicate cultures:**	2	**Testing Facility:**	[redacted], US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	100 for solvent control and test compound concentrations or at least 25 (positive controls)	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	Water	**Lot No.:**	[redacted]
Treatment:	Assay 1, pulse treatment for 4 hour with 16 hour recovery in the presence and absence of S9. Assay 2, continuous treatment for 20 hour in the absence of S9.			**Date of treatment:**	[redacted] 20
Cytotoxic effects:	At least 50% reduction in mitotic index at doses ≥400 µg/mL	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1						
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/mL)**	**Cytotoxicity[a] (% of control)**	**Aberrant cells Mean %[b]**	**Aberrations/cell[b]**	**Polyploid cells/ 100 metaphases**
Without Activation	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0
	R406 besylate	50	NS	NS	NS	NS
		100	98.0	0.0	0.000	0
		200	94.1	0.0	0.000	0
		400 P	46.5	0.0	0.000	0
		420 P, 440 P, 460 P, 480 P, 500 P	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.6	80.2	14.0 **	0.140	0
With Activation	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0
	R406 besylate	50	NS	NS	NS	NS
		100	91.5	0.0	0.000	0
		200	85.8	0.0	0.000	0
		400 P	47.2	0.0	0.000	0
		420 P, 440 P, 460 P, 480 P, 500 P	NS	NS	NS	NS
	Cyclophosphamide	20	78.3	15.0 **	0.170	0

P: Precipitate observed
Statistically significant increase, Fisher's Exact Test: * P<0.05, ** P < 0.01, NS = Not selected for analysis.
a: Based on mitotic indices.
b: Excluding gaps.

Assay 2						
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/mL)**	**Cytotoxicity [a] (% of control)**	**Aberrant cells Mean % [b]**	**Aberrations/cell [b]**	**Total polyploid cells**
Without Activation	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0
	R406 besylate	50	NS	NS	NS	NS
		100	92.4	0.0	0.000	0
		200	94.3	0.0	0.000	0
		400 [P]	46.7	0.0	0.000	0
		420 [P], 440 [P], 460 [P], 480 [P], 500 [P]	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.3	79.0	8.5 **	0.085	0

P: Precipitate observed
Statistically significant increase, Fisher's Exact Test: * P<0.05, ** P < 0.01, NS = Not selected for analysis.
a: Based on mitotic indices.
b: Excluding gaps.

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 R406 ベシル酸塩：マウスの骨髄小核試験

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test with R940406 Besylate				
Test for induction of:	Bone-marrow micronuclei	**Treatment schedule:**	Single dose	**Study No.:**	G-940406-0008
Species/strains:	Mouse / ICR	**Sampling time:**	24 or 48 hours after dosing	**Testing Facility:**	[redacted], US
Age:	6 to 8 weeks	**Method of administration:**	Oral (gavage)	**GLP compliance:**	Yes
Cells evaluated:	Polychromatic erythrocytes (PCEs)	**Vehicle/formulation:**	40% TPGS and 60% PG	**Lot No.:**	[redacted]
				Date of dosing:	[redacted] 20
Number of cells analysed/animal:	2000				
Toxic/cytotoxic effects:	animals exhibited adverse clinical signs at doses in excess of 200 mg/kg				
Cytotoxic effects:	None		**Evidence of exposure:**	Not reported	

Sampling Time	Test Article	Dose mg/kg	Number of Animals	PCE/Total Erythrocytes Mean (−/+ SD)	Mean MN per 1000 PCEs (−/+ SD)
24 Hour	Vehicle	20 mL/kg	5 M 5 F	0.537 (0.03) 0.578 (0.10)	0.1 (0.22) 0.6 (0.42)
	R406 besylate	20	5 M 5 F	0.569 (0.07) 0.603 (0.06)	0.5 (0.35) 0.3 (0.45)
		60	5 M 5 F	0.546 (0.06) 0.532 (0.07)	0.2 (0.27) 0.3 (0.67)
		200	5 M 5 F	0.477 (0.04) 0.546 (0.05)	0.8 (0.27) [a] 0.3 (0.27)
	Cyclophosphamide	50	5 M 5 F	0.371 (0.04) 0.386 (0.04)	23.3 (5.23) * 23.4 (3.86) *
48 Hour	Vehicle	20 mL/kg	5 M 5 F	0.588 (0.06) 0.557 (0.05)	0.5 (0.35) 0.5 (0.35)
	R406 besylate	200	5 M 5 F	0.421 (0.07) 0.530 (0.06)	0.6 (0.65) 0.3 (0.27)

Statistically significant increase: * P<0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables).
a: statistically significant increase, P<0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables), but not biologically relevant.
M: male, F: female

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 R788：マウス 104 週間がん原性試験

				Test Article:	R788
Species/strain:	Mouse / CD1 (ICR)	**Duration of dosing:**	up to 104 weeks (52 weeks for TK animals)	**Study No.:**	G-935788-0015
Initial age:	approximately 9 weeks	**Method of administration:**	Oral (gavage), *bid*	**GLP compliance:**	Yes
				Lot No.:	[redacted], [redacted], [redacted]
Date of first dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/formulation:**	0.1% CMC sodium, 0.1% methylparaben sodium and 0.02% propylparaben sodium in purified water (w/w)	**Treatment of controls:**	Water or 0.1% CMC sodium, 0.1% methylparaben sodium and 0.02% propylparaben sodium in purified water (w/w)
Basis for high-dose selection:	The high dose of 1200 mg/kg/day was expected to hit a target AUC of ~600000 ng•h/mL. This exposure was considered to represent the maximum exposure that can be given. Higher doses were not expected to exceed this target AUC by much. As a clear MTD was not reached during previous 4 and 13-week range-finding studies in mice at dose levels of 600 and 300 mg/kg/day, respectively, this high dose was included to satisfy the criteria of having saturated the level of exposure. There was the likelihood that this dose would not be tolerated over an extended period of time without having to reduce dose due to untoward effects.				
Conclusion:	Administration of R788 to male and female mice did not result in an increased number of neoplastic lesions when administered by oral gavage at doses of 50, 150, and 500/250 mg/kg/day for up to 2 years (as survival allowed). The males and females at 1200 mg/kg/day were terminated early (Day 14 for males and Day 44 for females) and thus were not able to be evaluated for neoplastic lesions. The animals in the 500 mg/kg/day group had the dose reduced to 250 mg/kg/day on Day 352. R788-related non-neoplastic microscopic findings were limited to expected/typical findings of inhibitors of angiogenesis. Therefore, R788 did not produce any evidence of a carcinogenic effect in this study.				

Dose (mg/kg/day)	**Water**		**0**		**50**		**150**		**500/250**		**1200**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Toxicokinetics of R406:												
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)												
Day 1	0	0	0	0	6207	1328	28624	13745	218793	66636	314512	274325
Day 28	0	0	0	0	10558	1173	24469	14964	63568	150480	—[a]	—[a]
Day 91	0	0	0	0	9259	693	77704	14380	147638	59223	—[a]	—[a]
Day 364	0	0	0	0	8559	1756	21851	76346	—[b]	—[b]	—[a]	—[a]
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	0	0	0	0	2785	534	9558	6563	15516	11659	19636	17928
Day 28	0	0	0	0	3809	626	8881	6529	14467	12772	—[a]	—[a]
Day 91	0	0	0	0	4296	310	6771	6802	11614	15363	—[a]	—[a]
Day 364	0	0	0	0	3410	880	5998	8032	7733	8661	—[a]	—[a]

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250		1200	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy findings												
Number of animals:												
At start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Died/sacrificed moribund	34	37	28	37	33	33	38	28	60[c]	60[c]	60[c]	60[c]
Terminal sacrifice	26	23	32	23	27	27	22	32	—	—	—	—
Survival (%)	43	38	53	38	45	45	37	53	0	0	0	0
Clinical observations [d]	NF	NF	NF	NF	NF	NF	+	+	++	++	NA	NA
Body weight (% [e]) (g)												
Day 6	31.71	24.12	31.35	23.95	+0.8	+2.3	+2.0	+3.2*	+3.6*	+3.9**	+0.9	+2.3
Day 41	35.56	28.15	35.65	28.91	−1.0	−0.7	−0.5	0	+0.8	+0.9	—	−3.0*
Day 91	38.40	29.69	38.24	31.05	−0.2	−0.3	−0.5	+0.2	+0.1	−3.5*	—	—
Day 455	42.69	35.70	42.62	36.26	0	−2.5	−6.9**	−5.4*	−12.0**	−16.6**	—	—
Day 546	41.69	35.78	42.47	35.84	−1.4	−1.6	−7.8**	−3.9	−13.7**	—	—	—
Day 728	40.32	35.25	40.36	35.14	0	+2.7	−9.9**	−4.7	—	—	—	—
Food consumption (% [e]) (g/animal/day)												
Week 13	5.22	5.12	4.99	5.21	+4.4	−2.3	+5.4	−3.3	+12.0	+12.5	—	—
Week 64	4.98	4.85	4.81	4.92	+10.8*	0	+2.9	−1.0	−7.7**	−20.9**	—	—
Week 76	5.56	5.59	5.11	5.45	+1.0	−8.1	−5.1**	−8.6	−11.4**	—	—	—
Week 104	4.86	4.50	4.59	4.78	+0.4	−4.2	−5.9**	−6.3	—	—	—	—

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Number Evaluated [f]	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Number of animals with neoplastic lesions:										
Adrenal glands:										
Cortical adenoma [P, B]	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Subcapsular cell adenoma [P, B]	2	1	3	1	2	0	1	0	0	0
Bone marrow, femur:										
Stromal sarcoma [S, M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Bone marrow, sternum:										
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Mast cell tumor [P, M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Bone, sternum:										
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Brain:										
Astrocytoma [P, M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Cavity, abdominal:										
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Liposarcoma [P, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Stromal sarcoma [S, M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Cavity, thoracic:										
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0
Gall bladder:										
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Harderian glands:										
Adenoma [P, B]	11	6	5	7	8	2	8	4	5	2
Heart:										
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Kidneys:										
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Larynx:										
Papilloma [P, B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Liver:										
Hepatocellular adenoma [P, B]	11	2	4	0	3	1	4	0	1	0
Hepatocellular carcinoma [P, M]	3	0	2	1	0	1	1	0	0	0
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lung:										
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Bronchiolar alveolar adenoma [P, B]	18	6	12	7	9	9	6	5	2	1
Bronchiolar alveolar carcinoma [P, M]	5	0	6	1	8	1	2	2	1	0
Fibrosarcoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Leiomyosarcoma [S, M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymph node, axillary:										
Sarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph node, iliac:										
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph node, mediastinal:										
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Sarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Lymph node, mesenteric:										
Islet cell carcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Mammary gland:										
Adenoacanthoma [P, M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma [P, M]	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
Multicentric neoplasm:										
Granulocytic leukemia [MC, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangioma [MC, B]	0	1	0	1	0	3	1	0	0	2
Hemangiosarcoma [MC, M]	8	6	3	9	1	5	2	4	0	0
Histiocytic sarcoma [MC, M]	1	3	0	2	0	1	0	0	0	0
Large granular lymphocyte leukemia [MC, M]	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
Lymphoma [MC, M]	9	16	7	12	4	8	9	9	4	4
Nose, level b:										
Adenoma [P, B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ovaries:	NA		NA		NA		NA		NA	
Cystadenocarcinoma [P, M]		0		0		0		1		0
Cystadenoma [P, B]		1		1		3		0		0
Leiomyosarcoma [S, M]		0		1		0		0		0
Liposarcoma [S, M]		0		0		1		0		0
Sex-cord/stromal tumor [P, B]		0		1		1		1		0
Oviducts:	NA		NA		NA		NA		NA	
Adenocarcinoma [P, M]		0		0		0		1		0
Liposarcoma [S, M]		0		0		1		0		0
Pancreas:										
Islet cell adenoma [P, B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Islet cell carcinoma [P, M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Pituitary gland:										
Adenoma, pars distalis [P, B]	0	0	0	4	1	3	0	0	0	0
Adenoma, pars intermedia [P, B]	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
Prostate gland:		NA		NA		NA		NA		NA
Adenoma [P, B]	0		0		1		0		0	
Skin:										
Fibroma [P, B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Skin, subcutis:										
Fibrosarcoma [P, M]	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma [P, M]	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0

Dose (mg/kg/day)	**Water**		**0**		**50**		**150**		**500/250**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Small intestine, ileum:										
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Spleen:										
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Stomach, glandular:										
Adenoma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Tail:										
Fibroma [P, B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Testes:		NA		NA		NA		NA		NA
Interstitial cell adenoma [P, B]	2		2		1		0		0	
Thymus:										
Bronchiolar alveolar carcinoma [S, M]	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
Liposarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Tongue:										
Squamous cell carcinoma [P, M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Uterus with cervix:	NA		NA		NA		NA		NA	
Adenocarcinoma [P, M]		0		1		0		0		0
Glandular polyp [P, B]		3		2		1		0		0
Granular cell tumor [P, B]		0		0		1		0		0
Leiomyoma [P, B]		1		0		1		3		0
Leiomyosarcoma [P, M]		2		2		2		1		0
Liposarcoma [S, M]		0		0		1		0		0
Stromal polyp [P, B]		3		2		6		3		2
Stromal sarcoma [P, M]		4		4		2		1		1
Vagina:	NA		NA		NA		NA		NA	
Polyp [P, B]		2		1		0		0		0
Stromal sarcoma [S, M]		0		0		1		0		1
Zymbal’s gland:										
Carcinoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy findings:										
Gross pathology										
Bone:										
Deformity/malformation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bone, sternum:										
Deformity/malformation	0	0	0	0	0	0	2	2	6	3
Irregular surface	0	0	1	0	0	0	9	5	12	16
Bone, vertebra:										
Deformity/malformation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Irregular surface	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Histopathology - non-neoplastic lesions										
Bone, femur:										
Thickening, growth plate	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Bone, femur (proximal with head):										
Thickening, growth plate	0	4	0	2	0	1	0	1	17	33
Bone, sternum:										
Thickening, growth plate	13	16	16	13	22	15	35	26	38	40
Bone, vertebra:										
Thickening, growth plate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4

NF = No noteworthy findings. + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked; B = Benign; M = Malignant; MC = Multicentric; P = Primary; S = Secondary. NA = Not Applicable

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$ Analysis of body weights and food consumption conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's). Tumor incidence data was analyzed using both survival adjusted and unadjusted tests. The unadjusted tests were based on the incidence and number of sites examined for each tumor type. The Cochran-Armitage trend test was calculated and Fisher's exact test used to compare each treatment group with the water and vehicle control groups. The survival- adjusted test was conducted according to Peto's prevalence/mortality methods. Statistical analysis of gross findings and non-neoplastic lesions not presented in report.

a: The 1200 mg/kg/day animals were terminated on Days 14 (males) or 44 (females) with no TK sample collection from this group after Day 1.

b: TK samples from 250 mg/kg/day animals were only collected on Day 364 up to 2 or 6 hours (females/males respectively), therefore $AUC_{0\text{-last}}$ was not determined.

c: Includes animals terminated early. Dosing of animals at 1200 mg/kg/day ceased on Days 7 (males) or 20 (females), and animals were terminated early on Days 14/44 (males/females) without any end of study or post-mortem evaluations. Dosing at 250 mg/kg/day was stopped due to survival levels on Days 449 (females) or 515 (males), and animals were subsequently necropsied on Days 494 or 555 (females/males).

d: Increased incidences of hunched posture seen in both sexes at 150 mg/kg/day and above. Increased incidences of limb functional impairment, body rigid and thinness seen at 500/250 mg/kg/day.

e: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

f: Tissues/organs were not always available from all animals for histopathological examination.

2.6.7.10.2 R788：ラット 104 週間がん原性試験

				Test Article:	R788
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	**Duration of dosing:**	up to 104 weeks	**Study No.:**	G-935788-0013
Initial age:	approximately 8 weeks	**Method of administration:**	Oral (gavage), *bid*	**GLP compliance:**	Yes
				Lot No.:	[redacted], [redacted],
Date of first dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/formulation:**	0.1% CMC Sodium, 0.1% Methylparaben Sodium and 0.02% Propylparaben Sodium in Purified Water (w/w)	**Treatment of controls:**	0.1% CMC Sodium, 0.1% Methylparaben Sodium and 0.02% Propylparaben Sodium in Purified Water (w/w)
Basis for high-dose selection:	Dose levels were approved by the CDER Carcinogenicity Assessment Committee (CAC) as per response to carcinogenicity special protocol assessment.				
Conclusion:	Administration of R788 to male and female rats did not result in an increased number of neoplastic lesions when administered by oral gavage at doses of 10, 25, and 45 mg/kg/day (males) or 5, 12, 24, and 40 mg/kg/day (females) for up to 2 years (as survival allowed). Males at 10 and 25 mg/kg/day and females at 5 and 12 mg/kg/day attained the full 2 years of dosing (104 weeks), while males at 45 mg/kg/day and females at 24 mg/kg/day attained dosing into Weeks 88 and 89 respectively, which are considered sufficient durations for evaluation. Females at 40 mg/kg/day on the other hand attained dosing into Week 59 only, which is not considered a sufficient or optimal duration. In addition, the males at 80 mg/kg/day were terminated early on Day 95 and thus were not evaluated for neoplastic lesions. Test article-related non-neoplastic microscopic findings were limited to expected/typical findings of inhibitors of angiogenesis and/or kinase inhibition. Therefore, R788 did not produce any evidence of a carcinogenic effect in this study.					

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**80**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Toxicokinetics of R406:										
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)										
Day 1	0	0	2291	1277	6729	4038	13709	11024	27519	21926
Day 28	0	0	3129	1572	9573	5373	15473	13066	29757	19349
Day 91	0	0	3583	2005	9180	5710	16432	15244	27059	20580
Day 182	0	0	2221	1746	5930	5370	12096	12733	—[a]	18404
Day 364	0	0	2433	1677	3804	6273	8118	12066	—[a]	14818
Day 546	0	0	2758	2027	6096	6475	11379	14929	—[a]	—[b]
Day 728	0	0	2937	2385	7859	4815	—[a]	—[b]	—[a]	—[b]
C_{max} (ng/mL)										
Day 1	0	0	636	320	2082	1026	3329	2852	5110	4751
Day 28	0	0	733	442	1901	1258	3408	3115	6869	3604
Day 91	0	0	774	408	1914	1246	3559	3643	6617	5148
Day 182	0	0	510	569	1564	1209	2475	3555	—[a]	4727
Day 364	0	0	514	418	1042	1304	1746	2269	—[a]	3839
Day 546	0	0	654	386	1432	1212	2005	4107	—[a]	—[b]
Day 728	0	0	678	1317	1774	911	—[a]	—[b]	—[a]	—[b]

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**80**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Noteworthy findings										
Number of animals:										
At start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Died/sacrificed moribund	38	44	41	28	35	32	44	44	60	45
Terminal sacrifice	22	16	19	32	25	28	16	16	0	15
Survival (%)	37	27	32	53	42	47	27	27	0	25
Clinical observations [c]	NF	NF	+	NF	+	NF	++	NF	NA	++
Body weight (%[d]) (g)										
Day 91	570.5	309.4	−0.5	−0.2	−2.5	+0.1	−6.1**	−0.2	−14.0 **	−3.7
Day 406	790.7	431.5	−1.5	−0.6	−3.1	−0.3	12.1**	−4.8	—[a]	−25.0 **
Day 609	842.0	446.4	−5.9	+4.5	−7.0 *	+8.3	−20.3 **	−3.0	—[a]	−17.2 *
Day 728	835.5	468.5	−7.1	−1.4	−12.7 **	+2.6	−22.5 **	−9.6	—[a]	−19.9 **
Food consumption (% [d]) (g/animal/day)										
Week 13	26.73	18.05	−0.5	−1.6	−3.3	−2.5	−3.3	+0.3	−8.6 **	+2.2
Week 58	27.24	21.93	−0.7	−3.1	−4.2	−9.0 **	−8.6 **	−9.8 **	—[a]	−24.5 **
Week 86	26.43	21.35	−1.0	– 1.3	−2.3	−5.5	−15.7 **	−10.3	—[a]	−10.9
Week 104	29.33	20.96	−13.1	−8.1	−27.9 **	−6.7	−28.0 **	−13.4	—[a]	−12.6

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Number Evaluated [e]	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Number of animals with neoplastic lesions:									
Adipose tissue, brown:									
Hibernoma [P, B]	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Hibernoma [P, M]	2	1	0	1	1	2	0	1	0
Adrenal glands:									
Cortical adenoma [P, B]	1	1	1	0	0	1	0	1	0
Cortical carcinoma [P, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma [P, B]	8	0	4	2	12	3	3	1	0
Pheochromocytoma [P, M]	0	0	3	1	0	0	0	0	0
Bone:									
Osteosarcoma [P, M]	2	0	1	0	0	0	0	0	1
Bone marrow, femur:									
Hemangioma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Bone marrow, sternum:									
Hemangiosarcoma [P, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain:									
Astrocytoma [P, M]	4	1	5	0	1	0	1	0	1
Carcinoma, pars distalis [S, M]	0	3	0	5	0	5	1	2	3
Granular cell tumor [P, B]	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Mixed glioma [P, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Cavity, abdominal:									
Acinar cell carcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Islet cell carcinoma [S, M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lipoma [P, B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Liposarcoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [P, M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Cavity, thoracic:									
Osteosarcoma [S, M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clitoral glands:									
Squamous cell carcinoma [P, M]		0		0		0		1	1
Hard palate:									
Squamous cell carcinoma [P, M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Squamous cell papilloma [P, B]	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Head:									
Squamous cell carcinoma [P, M]	0	0	0	0	1	0	0	0	1

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Heart:									
Osteosarcoma [S, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Kidneys:									
Acinar cell carcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Tubular cell adenoma [P, B]	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Tubular cell carcinoma [P, M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Liver:									
Cholangiocarcinoma [P, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholangioma [P, B]	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Hepatocellular adenoma [P, B]	1	0	1	0	1	0	5	1	0
Hepatocellular carcinoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Islet cell carcinoma [S, M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Lung:									
Acinar cell carcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bronchiolar alveolar adenoma [P, B]	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Chordoma [P, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Hibernoma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma [S, M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Stromal sarcoma [S, M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymph node, iliac:									
Liposarcoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymph node, inguinal:									
Osteosarcoma [S, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymph node, mandibular:									
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sebaceous cell carcinoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma [S, M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph node, mesenteric:									
Hemangiosarcoma [P, M]	3	0	2	1	0	0	0	0	0
Mammary gland:									
Adenocarcinoma [P, M]	0	14	0	16	0	16	0	1***	5*
Adenoma [P, B]	0	3	0	1	0	2	0	1	0
Fibroadenoma [P, B]	1	22	0	21	0	17	0	0***	4***

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Multicentric neoplasm:									
Granulocytic leukemia [MC, M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma [MC, M]	1	0	3	0	0	1	0	0	0
Lymphoma [MC, M]	2	2	1	0	1	0	0	0	0
Nose, level a:									
Adenocarcinoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Adenoma [P, B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Nose, level c:									
Chondroma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Nose, level d:									
Osteoma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sebaceous cell adenoma [P, B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ovaries:	NA		NA		NA		NA		
Granulosa cell tumor [P, B]		0		2		0		0	1
Theoma [P, M]		0		1		0		0	0
Pancreas:									
Acinar cell adenoma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Acinar cell carcinoma [P, M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Acinar-islet cell adenoma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Islet cell adenoma [P, B]	5	0	8	2	3	2	2	1	0
Islet cell carcinoma [P, M]	1	2	2	0	1	1	2	0	1
Osteosarcoma [S, M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Parathyroid glands:									
Adenoma [P, B]	2	0	2	0	3	1	0	0	0
Pituitary gland:									
Adenoma, pars distalis [P, B]	38	45	34	45	29	47	21**	27**	16***
Adenoma, pars intermedia [P, B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, pars distalis [P, M]	0	3	0	5	0	5	1	2	3
Craniopharyngioma [P, B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Preputial glands:		NA		NA		NA		NA	NA
Squamous cell carcinoma [P, M]	1		0		0		0		
Squamous cell papilloma [P, B]	0		0		1		0		
Prostate gland:		NA		NA		NA		NA	NA
Adenoma [P, B]	1		0		2		1		
Salivary gland, mandibular:									
Adenocarcinoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Salivary gland, parotid:									
Adenocarcinoma [P, M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Skeletal muscle:									
Hemangiosarcoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Skin:									
Basal cell adenoma [P, B]	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Hair follicle tumor [P, B]	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Keratoacanthoma [P, B]	6	0	5	0	7	1	1	0	0
Sebaceous cell adenoma [P, B]	1	0	0	0	1	0	1	0	0
Sebaceous cell carcinoma [P, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma [P, M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Squamous cell papilloma [P, B]	4	0	1	1	0	0	0	0	0
Skin, subcutis:									
Fibroma [P, B]	2	2	2	0	2	0	0	0	0
Fibrosarcoma [P, M]	2	1	0	0	0	1	3	0	0
Fibrous histiocytoma [P, M]	0	1	1	1	0	1	1	0	0
Lipoma [P, B]	1	1	3	0	0	1	0	0	0
Schwannoma [P, M]	0	1	1	1	2	0	0	0	0
Small intestine, jejunum:									
Adenocarcinoma [S, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Leiomyoma [P, B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Spinal cord, cervical:									
Astrocytoma [P, M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Mixed glioma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Spinal cord, lumbar:									
Mixed glioma [P, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Spinal cord, thoracic:									
Mixed glioma [S, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen:									
Islet cell carcinoma [S, M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma [S, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomach, glandular:									
Adenocarcinoma [P, M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Testes:		NA		NA		NA		NA	NA
Interstitial cell adenoma [P, B]	1		2		1		1		
Thyroid gland:									
C-cell adenoma [P, B]	11	10	8	9	6	6	4	4	0**
C-cell carcinoma [P, M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Follicular cell adenoma [P, B]	3	0	2	0	0	0	0	0	0
Follicular cell carcinoma [P, M]	1	1	0	1	0	1	0	0	0

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**	**5**	**25**	**12**	**45**	**24**	**40**
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Uterus with cervix:	NA		NA		NA		NA		
Adenocarcinoma [P, M]		0		0		0		0	1
Adenoma [P, B]		0		1		0		0	0
Granular cell tumor [P, B]		4		1		1		1	0
Leiomyoma [P, B]		1		0		0		0	0
Stromal polyp [P, B]		8		10		2		1*	1*
Stromal sarcoma [P, M]		1		0		1		1	0
Vagina:	NA		NA		NA		NA		
Granular cell tumor [P, B]		2		1		0		2	0
Leiomyoma [P, B]		0		1		0		0	0
Leiomyosarcoma [P, M]		0		0		0		1	0
Polyp [P, B]		0		0		1		0	0
Stromal sarcoma [S, M]		1		0		0		0	0
Zymbal’s gland:									
Sebaceous cell carcinoma [P, M]	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Squamous cell carcinoma [P, M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Dose (mg/kg/day)	0		10	5	25	12	45	24	40
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Noteworthy findings:									
Gross pathology									
Adrenal glands:									
Enlarged	4	11	3	25	5	30	4	32	24
Tooth/teeth, incisor:									
Absent, portion	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Absent / broken / malocclusion / overgrown	0	1	3	1	3	0	1	1	3
Discolouration, white	0	0	0	0	1	0	4	3	3
Histopathology - non-neoplastic lesions									
Adrenal glands: [f]									
Angiectasis/cystic degeneration, focal cortical									
(total)	(18)	(54)	(24)	(60)	(28)	(58)	(28)	(58)	(56)
minimal	11	10	12	7	11	1	9	2	8
mild	6	16	7	15	7	9	7	8	11
moderate	1	28	4	31	7	35	10	19	21
severe	0	0	1	7	3	13	2	29	16
Bone, femur:									
Thickening, growth plate	0	0	0	0	1	0	2	0	8
Bone, femur, head:									
Degenerative joint disease	0	0	0	0	0	0	7	0	0
Thickening, growth plate	0	0	0	0	0	0	1	0	6
Bone, sternum:									
Thickening, growth plate	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Kidneys:									
Nephropathy, mesangial matrix	0	0	0	0	0	0	0	6	5
Lymph node, mandibular:									
Generalised lymphoid depletion	1	0	0	0	1	0	1	2	5
Lymph node, mesenteric:									
Generalised lymphoid depletion	2	3	2	0	2	0	13	11	22
Spleen:									
Generalised lymphoid depletion	3	3	4	1	7	1	21	20	27

Dose (mg/kg/day)	0		10	5	25	12	45	24	40
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Female**
Tooth/teeth, incisor:[f]									
Odontodysplasia (total)	(2)	(6)	(12)	(7)	(14)	(6)	(29)	(13)	(43)
minimal	0	0	4	0	2	0	8	2	13
mild	1	0	2	2	3	3	6	2	9
moderate	1	6	6	5	9	3	15	9	21
Thymus: [f]									
Generalised lymphoid depletion (total)	(57)	(56)	(56)	(57)	(57)	(57)	(58)	(58)	(56)
minimal	0	0	0	0	1	0	0	0	0
mild	2	1	0	1	0	0	2	2	0
moderate	36	38	33	46	25	46	22	20	12
severe	19	17	23	10	31	11	34	36	44

NF = No noteworthy findings. + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked; B = Benign; M = Malignant; MC = Multicentric; P = Primary; S = Secondary. NA = Not Applicable

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$, Analysis of body weights and food consumption conducted using group pair-wise comparisons (ANOVA-Dunnett's). Tumor incidence data was analyzed using both survival adjusted and unadjusted tests. The unadjusted tests were based on the incidence and number of sites examined for each tumor type. The Cochran-Armitage trend test was calculated and Fisher's exact test used to compare each treatment group with the control group. The survival-adjusted test was conducted according to Peto's prevalence/mortality methods. Statistical analysis of gross findings and non-neoplastic lesions not presented in report.

a: The 80 mg/kg/day animals were terminated on Day 95 with no TK sample collection from this group after Day 91. Dosing at 45 mg/kg/day was halted on Day 612, with limited/no TK sample collection from this group after Day 364.

b: Dosing at 40 mg/kg/day was halted on Day 410 with limited/no TK sample collection from this group after Day 364. Dosing at 24 mg/kg/day was halted on Day 619 with limited/no TK sample collection from this group after Day 546.

c: Increased incidences of teeth broken, teeth cut, and malocclusion seen in males at 10 mg/kg/day and above and in females at 40 mg/kg/day. Increased incidences of limb functional impairment seen in males at 45 mg/kg/day and in females at 40 mg/kg/day.

d: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

e: Tissues/organs were not always available from all animals for histopathological examination.

f: Treatment-related effect was in degree of severity rather than/as well as incidence of lesion.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 ホスタマチニブカルシウム塩：ラット生殖発生毒性検討試験

Test Article: Fostamatinib Ca salt

Study Title (Study Number)	Study Design	Doses (mg/kg/day)	Based on R406 concentration AUC_{0-t} (ng•h/mL)		Noteworthy Findings
			Day 6	Day 17	
Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity Study with R935788 Ca in Rats (N-935788-0006) [a]	6 time-mated female rats per group dosed	5 12.5 31.5 80	1190 4061 11006 54903	1655 6044 24070 35005	Based on the findings in this dose range finding study, the recommended high dose of R788 for the definitive study would be <31.5 mg/kg/day due to the high incidence of post-implantation loss observed at 31.5 mg/kg/day. A dose of 12.5 mg/kg/day was considered a NOEL for maternal effects and/or embryo/fetal development to the extent studied.

a: Pivotal study summarized in 2.6.7.13.1

2.6.7.11.2 ホスタマチニブカルシウム塩：ウサギ生殖発生毒性検討試験

Test Article: Fostamatinib Ca salt

Study Title (Study Number)	Study Design	Doses (mg/kg/day)	Based on R406 concentration AUC_{0-t} (ng•h/mL)		Noteworthy Findings
			Day 7	Day 19	
R935788 Ca: Pilot Embryo -Fetal Developmental Study in Rabbits via Oral Administration (N-935788-0005) [a]	6 time-mated female rabbits per group dosed	5 12.5 25 40	8966 22191 47375 68085	11595 22447 46540 73813	No maternal or developmental toxicity was observed at 40 mg/kg/day, the highest dose evaluated. A dose of 40 mg/kg/day was considered a no-observed effect level (NOEL) for assessments undertaken.

a: Pivotal study summarized in 2.6.7.13.2

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

2.6.7.12.1 R788：ラットの受胎能及び一般生殖能試験

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	**Duration of dosing:**	Males for 28 days prior to pairing, females for 15 days. Male dosing continued until day before termination, females until Day 7 of presumed gestation.	**Study No.:**	G-935788-0008
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	**Day of mating:**	Day 0	**Testing facility:**	[redacted] US
Initial age:	approximately 69 days	**Day of C-section:**	Day 13	**GLP compliance:**	Yes
Date of first dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of**	Oral (gavage), *bid*	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/formulation:	0.1% CMC Na - 0.1% Methylparaben Na - 0.02% Propylparaben Na - H_2O (w/w)				
NOAEL:	F_0 Males: 40 mg/kg/day, F_0 Females: 25 mg/kg/day, F_1 Litters: 11 mg/kg/day				
Conclusion:	• The NOAEL for general toxicity of R788 was 40 mg/kg/day for the male rats and 25 mg/kg/day for the female rats respectively. • The number of pregnancies in the highest dosage group was significantly reduced, but still within the Historical Control range of the Testing Facility. • The design of the study (mating of treated animals with treated animals) makes it difficult to establish if the effect on pregnancy was due to an effect in only one sex, but since there were no adverse effects on any male reproductive parameters (eg, time to mating, number of females inseminated, sperm assessments – number and motility, male reproductive organ weights), the weight-of-evidence for effects on fertility would exclude the male but not the female. • The number of female rats that were pregnant was decreased and the number of nonviable embryos was increased in the 25 mg/kg/day dosage group. • The reproductive NOAEL for the male rats is 40 mg/kg/day and 11 mg/kg/day for female rats.				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**5**	**14**	**40**
Males				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	4	4	4	4
Toxicokinetics: R406 (ng/mL)				
Day1 [a]	BQL	112	450	3257
Day 49 [a]	BQL	150	689	3613
Number evaluated	25	25	25	25
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Terminal Body weight (% [b])	514.2 g	+0.1	+0.9	−2.3
Food consumption (% [b])	27.5 g/animal/day	−0.4	+0.7	+2.2
Mean number of days prior to mating	2.2	2.3	2.4	2.1
Number of males that mated	24[c]	25	25	25
Number of fertile males	24	25	25	25

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	5	11	25
Females				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	4	4	4	4
Toxicokinetics: R406 (ng/mL)				
Day 1 [a]	BQL	167	629	2136
Day 7 [a]	BQL	245	503	2359
Number evaluated	24 [c]	25	25	25
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Premating body weight (% [b])	272.4 g	−0.2	+0.4	+1.3
Gestation body weight gain (% [b]) (Days 0-13)	59.0 g	−7.5	−1.9	−8.0
Premating food consumption (% [b]) (Days 1-15)	18.1 g/animal/day	+2.2	+0.6	+8.8**
Gestation food consumption (% [b]) (Days 0-13)	23.4 g/animal/day	−2.1	+0.9	+1.7
Mean number Oestrous cycles/14 days	3.2	3.1	3.2	3.1
Mean number of days prior to mating	2.2	2.3	2.4	2.1
Number of females sperm positive	24	25	25	25
Number of pregnant females	24	25	24	20**
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean number of corpora lutea	16.0	17.0	17.0	17.2
Mean number of implantations	15.7	16.0	15.7	16.4
Mean % pre-implantation loss	2.0	5.6	7.6**	4.3
Mean number of live conceptuses	14.1	15.3	14.2	14.0
Mean number of resorptions	0	0	0	0
Number dead conceptuses	1.5	0.7	1.4	2.4
Mean % post-implantation loss	10.0	4.2	9.2	14.4

NF = No noteworthy findings, BQL = Below the lower limit of quantification level

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; Statistical analysis conducted using Dunnett's Test or the Kruskal-Wallis Test, as appropriate.

a: Due to limited number of samples, AUC and C_{max} could not be calculated. Mean plasma concentration of R406 shown for samples taken 2 hours after second daily dose on Day 49 (males) or presumed Gestation Day 7 (females). Levels of R788 were below quantifiable limit in all samples irrespective of dose. Plasma concentrations based on R406 ng/mL.

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: Exclude value for one rat; cohort female was sacrificed on Day 17 of study due to fractured hard palate.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 R788：ラットの胚・胎児発生に関する試験

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of dosing:**	Main: GD6 to 17 TK: GD6 to 17, and 1 additional dose on Day 21.	**Study No.:**	G-935788-0007
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	**Day of mating:**	Day 0	**Testing facility:**	[redacted] US
Initial age:	approximately 11 weeks	**Day of C-section:**	Day 20	**GLP compliance:**	Yes
Date of first dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of administration:**	Oral (gavage)	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/formulation:	0.1% CMC Sodium salt, 0.1% Methylparaben Na, 0.02% Propylparaben Na in water (w/w)				
NOAEL:	F_0 Females: 12.5 mg/kg/day , F_1 Litters: 5 mg/kg/day				
Conclusion:	• A dose of 12.5 mg/kg/day of R788 was considered the NOAEL for maternal effects. • The NOAEL for embryo/fetal viability was 12.5 mg/kg/day based on the increase in post-implantation loss observed at a dose of 25 mg/kg/day. There was a decrease in mean covariate-adjusted fetal weights at a dose of 25 mg/kg/day. •A dose of 5 mg/kg/day was considered to be the NOAEL for developmental toxicity. •A dose of 25 mg/kg/day promoted evidence for both maternal toxicity (reduced body weight and/or food consumption) and for developmental toxicity as evidenced by an increase in post-implantation loss (increased resorption), growth retardation (lower fetal weights) and fetal findings (variations and malformations).				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**5**	**12.5**	**25**
Dams:				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	6	6	6	6
Toxicokinetics: R406 [a]				
Day 6				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	NC	943	3396	8336
C_{max} (ng/mL)	NC	388	1503	2529
Day 17				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	NC	992	3763	10505
C_{max} (ng/mL)	NC	323	1416	3741
Day 21				
Maternal 1 hour exposure (ng/mL)	BQL	302	802	1610
Fetal 1 hour exposure (ng/mL)	BQL	50	129	206

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	5	12.5	25
Dams:				
Number pregnant	25	24	22	23
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Clinical observation	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Body weight (% [b])	379.6 g	−1.6	−0.1	−6.1** [c]
Gravid uterus weight (% [b])	81.35 g	−2.9	−5.5	−22.5**
Food consumption (% [b])	34.1 g/animal/day	−3.8	+0.3	−7.9*
Mean number of corpora lutea	15.4	15.7	15.7	16.3
Mean number of implantations	13.9	13.8	14.1	14.2
Mean % pre-implantation loss	9.5	11.6	10.1	11.4
Litters:				
Number of litters evaluated	25	24	22	23
Number of live fetuses	334	320	289	277
Mean number of resorptions				
(Total)	(0.6)	(0.5)	(1.0)	(2.2)
Early	0.5	0.5	0.9	2.1
Late	0.0	0.0	0.0	0.1
Number of litters with dead fetuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	3.9	3.3	6.8	15.1
Mean fetal body weight (g)	3.86	3.75	3.73	3.26**
Fetal sex ratios (Male:Female)	53:47	50:50	52:48	51:49
Fetal anomalies:				
Gross external malformations	0	0	0	6**
Visceral malformations	0	1	0	37**
Cranial malformations	1	0	1	1
Skeletal malformations	1	2	4	7*
Total affected fetuses (litters)	2 (2)	3 (3)	5 (5)	48 (20)

NF = No noteworthy findings, NC = Not calculated, BQL = below the lower limit of quantification level

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$. Statistical analysis of litter data conducted using Fisher's 'exact' test, other data analyzed using Dunnett's test.

a: Levels of R788 were below quantifiable limit in all samples irrespective of dose.

b: At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: When body weight was adjusted for gravid uterus weight, there was no significant difference between the control and 25 mg/kg/day animals.

2.6.7.13.2 R788：ウサギの胚・胎児発生に関する試験

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of dosing:**	Main: GD7 to 19. TK: GD7 to 19, and 1 additional dose on GD29	**Study No.:**	G-935788-0006
Species/strain:	Rabbit / New Zealand White	**Day of mating:**	Day 0	**Testing facility:**	[redacted], US
Initial age:	approximately 5 to 5.5 months	**Day of C-section:**	Day 29	**GLP compliance:**	Yes
Date of first dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of administration:**	Oral (gavage), *bid*, approximately 6 hours apart	**Lot No.:**	[redacted]
Vehicle/formulation:	0.1% CMC Na, 0.1% Methylparaben Na, 0.02% Propylparaben Na in water (w/w)				
NOEL:	F_0 Females: 22 mg/kg/day, F_1 Litters: 10 mg/kg/day				
Conclusion:	• Total daily dose levels of 0, 10, 22, 50 mg/kg/day were administered. Animals were treated from Gestation Day 7 to 19. • NOEL for maternal toxicity was 22 mg/kg/day. - At 50 mg/kg/day, one female died during the treatment period, and two females delivered on Gestation Day 29, prior to euthanasia. • No other maternal toxicity was evident. • NOEL for developmental toxicity was 10 mg/kg/day. -At 22 mg/kg/day, developmental toxicity was limited to a slight increase in fetal malformation. -Developmental toxicity at the high dose level was evident from an increase in post-implantation loss, lower fetal weights and increase in fetal malformation.				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**10**	**22**	**50**
Dams:				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	4	4	4	4
Toxicokinetics: R406 [a]				
Day 7				
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	NC	36613	92919	161095
C_{max} (ng/mL)	NC	3985	8825	19121
Day 19				
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	NC	38228	111105	248369
C_{max} (ng/mL)	NC	4336	9663	26901
Day 29				
Maternal 1 hour exposure (ng/mL)	BQL	1693	2638	3703
Fetal 1 hour exposure (ng/mL)	BQL	223	397	1070

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	10	22	50
Dams:				
Number pregnant	23	23	23	23
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	2
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Number early deliveries	0	0	0	2
Clinical observation	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Body weight (% [b])	3.493 kg	+0.7	+2.3	+1.7
Food consumption (% [b])	147.3 g/animal/day	+0.6	+3.6	+1.6
Mean number of corpora lutea	10.1	10.1	10.2	10.7
Mean number of implantations	8.9	9.5	9.6	9.6
Mean % pre-implantation loss	11.33	5.76	6.45	9.94
Litters:				
Number of litters evaluated	23	23	23	19
Number of live fetuses	197	206	210	142
Mean number of resorptions	0.3	0.5	0.4	2.2**
Number of litters with dead fetuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	4.09	5.61	4.20	22.34**
Mean fetal body weight (g)	40.58	39.83	41.09	34.92**
Fetal sex ratios (% Males)	55.8	46.9	52.4	58.5
Fetal anomalies:				
Gross external malformations	1	0	1	0
Visceral malformations	3	1	4	29
Skeletal malformations	3	5	8	11
Total affected fetuses (litters)	7 (7)	6 (4)	10 (9)	36 (15)

NF = No noteworthy findings, NC: Not calculated, BQL = below the lower limit of quantification level
* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$. Statistical analysis conducted Levene's/ANOVA Dunnett's/Welch's tests.
a: Levels of R788 were below quantifiable limit in most samples irrespective of dose.
b: At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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

2.6.7.14.1 R788：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（出生後の行動/機能及び発達免疫毒性評価を含む）

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	**Duration of dosing:**	GD7 to DL20	**Study Number:**	G-935788-0014
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	**Day of mating:**	GD0	**Testing facility:**	[redacted] US
Initial age:	approximately 65 days	**Method of administration:**	Oral (gavage), *bid*	**GLP compliance:**	Yes
Date of first dose:	[redacted] 20	**Vehicle/formulation:**	0.1% CMC Na, 0.1% Methylparaben Na, 0.02% Propylparaben Na in water (w/w)		
Lot No.:	[redacted]				
Special features:	Behavioral/Functional and Immunotoxicity evaluation conducted on F_1 adult rats			**Litters culled/not culled:**	Not culled
NOAEL:	F_0 females: 12.5 mg/kg/day, F_1 males: 2.5 mg/kg/day, F_1 females: 2.5 mg/kg/day				
Conclusion:	• NOAEL for maternal and reproductive toxicity of R788 was 12.5 mg/kg/day. • An F_0 generation maternal dosage of 25 mg/kg/day caused reductions in body weight gains and feed consumption values during the gestation and lactation periods. • An F_0 generation maternal dosage of 2.5 mg/kg/day was considered to be the NOAEL for viability and growth in the F_1 generation offspring. • Maternal dosages ≥12.5 mg/kg/day caused increased F_1 generation neonatal mortality during the pre-weaning period and reductions in pup body weights that persisted into the post-weaning period, coupled with urogenital malformations and associated delays in sexual maturation in F_1 generation progeny at a F_0 generation maternal dosage of 25 mg/kg/day. • There were no adverse neurobehavioral, immunotoxicological or fertility effects in the F_1 generation progeny. • All untoward findings in the F_1 generation were attributed to in utero exposure of the F_1 generation rats to R788. • There were no latent, untoward effects observed in the F_2 generation fetuses.				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**2.5**	**12.5**	**25**
F_0 females:				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	4	4	4	4
Toxicokinetics: R406 Concentration (ng/mL) [a]				
in plasma	BQL	32	255	1150
in milk	BQL	312	1566	6462
Number pregnant	26	29	28	26
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	1
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Gestation body weight [b] (% [c]) Day 21	392.2 g	−1.1	−2.8	−12.9**
Lactation body weight [b] (% [c]) Day 28	280.5 g	−1.2	+0.2	+2.4 [d]
Gestation food consumption [b] (% [c]) Day 18 – 20	26.6 g/animal/day	−1.1	−8.3**	−19.5**
Lactation food consumption [b] (% [c]) Day 10 – 14 [e]	62.7 g/animal/day	−4.5	−7.7	28.2** [d]
Mean duration of gestation (days)	22.6	22.5	22.4	22.6
Abnormal parturition	NF	NF	NF	NF

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	2.5	12.5	25
F_1 litters (pre-weaning):				
Number litters evaluated	26	29	28	24[f]
Mean number of implantations	14.6	14.7	14.2	14.8
Mean number pups /litter	13.9	13.8	13.7	10.2**
Mean number liveborn pups /litter	13.8	13.8	13.6	10.0
Number of litters with stillborn pups	1	1	1	2
Post-natal survival to DL4 (%)	98.9	99.2	97.9	74.3**
Post-natal survival to weaning (%)	99.4	99.0	94.4*	86.6**
Number of total litter losses	0	0	0	1
Change in pup body weights DL1 to DL21 (g)	36.1	33.2	31.6*	28.4**
Pup sex ratios (% males) DL1	46.3	51.2	44.7	52.2
Pup clinical signs	NF	NF	+ [g]	++ [g]
Pup necropsy observations	NF	NF	NF	++ [h]
F_1 males (post-weaning):				
Number evaluated	26	29	27	25
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	1
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	++ [i]
Body weight change [j] (g)	481.6	467.5	449.3*	419.4**
Food consumption [k] (% [c]) Day 71 – 78	30.3 g/animal/day	−1.7	−6.9**	−8.6**
Preputial separation (days)	45.5	45.5	45.7	48.3**
Sensory function	NF	NF	NF	NF
Motor activity	NF	NF	NF	NF
Learning and memory	NF	NF	NF	NF
Immunotoxicity evaluation	NF	NF	NF	NF
Mean number of days prior to mating	2.8	2.8	3.2	3.
Number of males that mated	26	29	26	24
Number of fertile males	23	26	22	19
F_1 females (post-weaning):				
Number evaluated	26	29	28	25
Number died or sacrificed moribund	1 [l]	0	0	0
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	++ [i]
Pre-mating body-weight change [j] (g)	235.0	238.6	234.3	216.7*
Gestation body-weight change (g)	180.6	181.7	174.1	150.4**

Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**2.5**	**12.5**	**25**
Pre-mating food consumption [b] (% [c])	20.1 g/animal/day	−1.0	−4.0	−5.5
Gestation food consumption [b] (% [c])	27.6 g/animal/day	+6.5	−1.8	−7.2
Mean age of vaginal patency (days)	33.5	33.7	34.8	36.2**
Sensory function	NF	NF	NF	NF
Motor activity	NF	NF	NF	NF
Learning and memory	NF	NF	NF	NF
Immunotoxicity evaluation	NF	NF	NF	NF
Mean number days prior to mating	2.8	2.8	3.2	3.6
Number of females sperm positive	26	29	28	24
Number of pregnant females	23	26	23	20
Mean number corpora lutea	15.8	16.8	15.8	13.0**
Mean number implantations	14.5	15.8	14.1	11.4**
Mean % pre-implantation loss	9.8	5.5	11.2	15.2
F2 litters:				
Mean number live conceptuses/litter	13.9	14.3	13.3	10.8**
Mean number resorptions	0.6	1.5	0.8	0.6
Number of litters with dead conceptuses	0	0	0	0
Number dead conceptuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	6.1	9.5	5.9	9.3
Fetal body weights (g)	5.33	5.32	5.39	5.61**
Fetal sex ratios (% males)	47.8	51.3	49.2	45.4
Fetal anomalies	NF	NF	NF	NF

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked, BQL = below the lower limit of quantification level

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$. Statistical analysis conducted using Dunnett's Test or the Kruskal-Wallis Test, as appropriate., GD = gestation day, DL = lactation day.

a: Samples collected 2 hours after 2nd daily dose on DL14 and analyzed for R406 concentration.

b: At end of gestation, lactation or pre-mating period (as appropriate).

c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d: Excludes values for one dam sacrificed due to no surviving pups.

e: Values at DL14: as pups began to consume maternal feed after DL14, no further values were tabulated after this day.

f: Excludes values for one dam, which was observed delivering but all conceptuses were presumed cannibalized.

g: Slight increase in signs of dehydration noted in pups from dams dosed at 12.5 mg/kg/day. Significant signs of edema (generalized or specific to a body region), white, purple or generalized discoloration (to one/more body regions), whole body pale, dehydration and cold to touch, and individual observations of abdominal distention and/or lower midline swollen and decreased motor activity in pups from dams dosed at 25 mg/kg/day.

h: 13/53 pups from the 25 mg/kg/day dosage group either stillborn or found dead were lacking one/both kidneys, other findings in these 53 pups were no milk in stomach, whole body edema, white substance in intestines, white discoloration of the lower midline, kidney dilation and large or pale kidney(s). Significantly fewer pups in this dose group appeared normal at scheduled necropsy on DL21. Findings included absent left kidney, extreme dilation of the pelvis of one/both kidneys and marked dilation of the ureter.

i: Unilateral agenesis of key organs in the urogenital system. Significantly fewer animals appeared normal at necropsy.

j: From weaning to premating.

k: At end of postweaning period.

l: Includes one dam sacrificed on GD11 due to delivery. The mating date was incorrectly identified.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 R788：幼若ウサギ反復投与検討試験

					Test Article: R788
			R406 / Day 10		
Study Title (Study Number)	**Study Design**	**Doses (mg/kg *bid*)**	**C_{max} (ng/mL) Male/Female**	**AUC_{0-24} (ng•h/mL) Male/Female**	**Noteworthy Findings**
Fostamatinib Disodium (R935788): Oral Dose Range Finding Toxicity Study in the Juvenile Rabbit (0305[redacted])[a]	1 male + 1 female juvenile rabbits per group dosed for 14 days	5	5630/3990	25000/29800	• No treatment-related clinical observations • No necropsy observations • No notable differences between body weight gain or food and water consumption between the groups
		10	9390/8310	75100/67900	
		20	19200/17700	184000/162000	
		30	22800/23500	210000/220000	

a: Pivotal study summarized in 2.6.7.15.2

2.6.7.15.2 R788：幼若ウサギを用いた 4 週間投与試験

Report Title:	Fostamatinib Disodium (R935788): One Month Toxicity Study in the Juvenile Rabbit				
Species/Strain/Age:	Rabbit, New Zealand White, 9 weeks old	**Duration of Dosing:**	28 day	**Study No.:**	0306[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage), *bid*	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicle/Formulation:	Water containing 0.1% CMC Sodium, 0.1% Methylparaben Sodium and 0.02% Propylparaben Sodium.			**Lot No.:**	[redacted]
Brief Conclusion:	• Growth plate dysplasia in the proximal femur and femoro-tibial joint and reduced bone marrow cellularity in the femur and sternum were observed at 15 and 30 mg/kg *bid*. • All dose levels: -Increased degenerate/necrotic follicles -Altered clinical chemistry liver parameters • Males: 30 mg.kg *bid*: Decreased bodyweight gain • Females: -Reduced lymphocytes (30 mg/kg *bid*) -Decreased spleen and thymus weights (15 and 30 mg/kg *bid*) -Decreased adrenals weights (all dose levels) •The growth plate, bone marrow, and ovarian changes are consistent with an anti-angiogenic effect. •No NOEL was identified for this study.				
NOAEL:	NOAEL was not identified for this study.				

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**60**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
No. of Animals, Toxicokinetics	3	3	3	3	3	3	3	3
R406								
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	NC		23600 [a]		85300		175000	
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 28	NC		36200 [b]		120000		272000	
C_{max} (ng/mL) Day 1	BQL		3420		10600		20300	
C_{max} (ng/mL) Day 28	BQL		4640		12600		26700	

Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**60**	
Gender	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Number of Animals for Body Weight Gain	11	9	10	10	8	10	9	10
Body Weight Gain (g)	126	38	91	75*	103	112**	33***	80**
Number of Animals for Hematology	6	8	6	7	6	4	3	6
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	2.89	2.72	—	—	—	—	1.67*	1.26**
Red cell distribution width (%)	14.2	13.7	14.7	13.9	15.1*	15.5**	17.2**	16.7***
Platelets ($\times 10^9$/L)	410	470	420	389	539**	446	587*	475
Number of Animals for Serum Chemistry	11	9	10	10	9	10	10	10
Urea (mmol/L)	5.6	5.3	5.9	5.9	6.4	6.3*	6.2	6.4*
ALP (IU/L)	195	174	230	217*	290***	247***	266***	248**
ALT (IU/L)	35	30	36	34	43	31	49*	46**
GLDH (IU/L)	6	4	15	5	7	5	7	8*
AST (IU/L)	20	14	32	15	23	16	18	17
Total Bilirubin (µmol/L)	1	1	3***	3***	4***	5***	5***	4***
Phosphate (mmol/L)	1.99	1.93	1.90	1.98	2.00	1.89	1.82*	1.92
Number of Animals for Relative Organ Weight (g)	11	9	10	10	8	10	9	10
Spleen	1.21	1.48	1.07	1.46	0.92*	1.50	0.85**	1.00##
Adrenal Glands	0.181	0.242	0.158	0.189	0.155	0.188	0.188	0.166#
Thymus	3.75	4.15	3.68	3.93	3.42	3.31	2.66##	2.60**

Note: Body Weight Gain (grams) from Day 25 to 29 for the males and Day 22 to 25 for the females (Day number relative to start date) – Table shows values that reached statistically significant.
NC: Not calculated, BQL: Below the lower limit of quantification level
Significance levels *=p<0.05 **=p<0.01 ***=p<0.001; DUNN'S test at 5% (#) or 1% (##) level.
a: Use combined male and female $AUC_{0\text{-}12}$ values.
b: Use combined male $AUC_{0\text{-}12}$ and female $AUC_{0\text{-}24}$ values.

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 光毒性試験

2.6.7.17.1.1 R406 ベシル酸塩：BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞のニュートラルレッド取り込みによる *in vitro* 光毒性試験

				Test Article:	R406 besylate
Test System	**Method of Administration**	**Doses (mg/L)**	**Noteworthy Findings**	**Testing Facility**	**Study Number**
Evaluation of *in vitro* phototoxicity on BALB/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red Uptake Assay	*In vitro* – direct addition of 100 mcL per well of each test article dilution to the cell cultures in a 96-well plate.	0.06 to 10.0	No reductions in viability of BALB/c 3T3 mouse fibroblasts indicative of phototoxic potential.	[redacted], US	G-940406-0009 **Lot No.** [redacted]

2.6.7.17.2 免疫毒性試験

2.6.7.17.2.1 R788：連鎖球菌宿主抵抗性マウスモデル

					Test Article: R788	
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses [a] (mg/kg)**	**Gender and Number per Group**	**Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mice/ BALB/c	Oral (gavage) 0.1% CMC Na, 0.1% methylparaben and 0.02% propylparaben	0, 20, 50, 80 mg/kg/day (0, 10, 25, 40 mg/kg/dose, *bid*)	160 females	80 mg/kg/day	R788 did not have an immunotoxic effect in the Streptococcus host resistance model. There was an increase in the plasma levels of R406 with increase in the dose.	N-935788-0009

a: All dose levels are expressed as mg of active moiety per kg of body weight per day.

2.6.7.17.2.2 R788：インフルエンザウイルス宿主抵抗性マウスモデル

					Test Article: R788	
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses [a] (mg/kg)**	**Gender and Number per Group**	**Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mice/ BALB/c	Oral (gavage) 0.1% CMC Na, 0.1% methylparaben and 0.02% propylparaben	0, 20, 50, 80 mg/kg/day (0, 10, 25, 40 mg/kg/dose, *bid*)	260 females	80 mg/kg/day	R788 at 20 and 50 mg/kg/day had no effect on viral clearance. 80 mg/kg/day appeared to promote a very slight but significant increase in viral titers on Day 6 but not on Day 8. There was an increase in the plasma levels of R406 with the increase in the dose.	N-935788-0013

a: All dose levels are expressed as mg of active moiety per kg of body weight per day.

2.6.7.17.2.3 R788：リステリア菌宿主抵抗性マウスモデル

					Test Article: R788	
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses [a] (mg/kg)**	**Gender and Number per Group**	**Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mice/ BALB/c	Oral (gavage) 0.1% CMC Na, 0.1% Methylparaben and 0.02% propylparaben	0, 10, 30, 60 mg/kg/day (0, 5, 15, 30 mg/kg/dose, *bid*)	168 females	60 mg/kg/day	R788 did not have an immunotoxic effect in the Listeria host resistance model. The plasma exposure of R406 was correlated with administered dose.	N-935788-0007

a: All dose levels are expressed as mg of active moiety per kg of body weight per day.

2.6.7.17.3 不純物に関する試験

2.6.7.17.3.1 不純物B# ：細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	不純物B# : Genetic Toxicity Evaluation using a Limited Bacterial Reverse Mutation Test			**Test Article:**	不純物B#
Test for induction of:	reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	[redacted] SN: 2590[redacted]
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*/pKM101)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	[redacted] England
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	No
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, sodium azide, 9-aminoacridine HCl, potassium dichromate)		
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours.			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic effects:	None				
Genotoxic effects:	• 不純物B# was mutagenic for *S. typhimurium* strain TA100 in the presence of S9 mix when tested up to a maximum dose of 5000 µg/plate. • It was not mutagenic for TA100 in the absence of S9 mix, nor for TA1535, TA1537, TA98 and *E. coli* WP2 *uvrA*/pKM101 in either the presence or absence of S9 mix.				

新薬承認情報提供時に置き換え

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Assay 1: Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA* /pKM101
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	15 (1)	11 (1)	27 (6)	127 (11)	207 (14)
	不純物B#	16	14 (2)	11 (2)	26 (7)	115 (5)	194 (42)
		50	15 (1)	12 (4)	27 (6)	130 (17)	189 (25)
		160	15 (2)	12 (2)	26 (6)	110 (5)	174 (12)
		500	15 (2)	12 (2)	27 (6)	114 (10)	192 (19)
		1600	14 (1) P	11 (2) P	24 (1) P	109 (1) P	187 (4) P
		5000	16 (3) P	10 (3) P	25 (4) P	106 (7) P	173 (12) P
	Sodium Azide	0.5	492 (31)	NS	NS	600 (5)	NS
	9-Aminoacridine HCl	50	NS	219 (50)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	0.5	NS	NS	217 (33)	NS	NS
	Potassium dichromate	25	NS	NS	NS	NS	975 (44)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	16 (2)	11 (2)	32 (2)	125 (10)	198 (18)
	不純物B#	16	17 (3)	13 (2)	33 (5)	155 (9)	221 (7)
		50	16 (1)	13 (2)	35 (6)	170 (14)	201 (14)
		160	13 (1)	13 (3)	42 (8)	258 (28)	223 (5)
		500	14 (1)	15 (2)	40 (10)	497 (10)	200 (23)
		1600	15 (2)P	14 (0) P	49 (6) P	406 (16) P	168 (8) P
		5000	15 (1) P	12 (2) P	48 (7) P	306 (29) P	192 (36) P
	2-Aminoanthracene	2	206 (20)	204 (9)	1116 (97)	1517 (114)	NS
		20	NS	NS	NS	NS	2080 (78)

P: Precipitate observed, NS = Not selected for analysis.

新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3.2 不純物D#：細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	不純物D# : Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test			**Test Article:**	不純物D#
Test for induction of:	reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	[redacted] SN: 2607[redacted]
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*/pKM101)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	[redacted] England
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene) and Water (sodium azide, 9-aminoacridine HCl, potassium dichromate)		
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours.			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic effects:	None	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1:			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA* /pKM101**
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	15 (1)	11 (2)	28 (1)	108 (4)	165 (6)
	不純物D#	0.5	17 (1)	11 (1)	29 (3)	123 (22)	166 (6)
		1.6	15 (2)	13 (1)	35 (8)	113 (11)	157 (10)
		5	14 (2)	10 (1)	26 (2)	108 (4)	177 (12)
		16	16 (1)	11 (1)	27 (4)	111 (16)	178 (10)
		50	15 (3)	12 (1)	30 (4)	111 (10)	174 (26)
		160	16 (2)	13 (2)	23 (4)	104 (2)	205 (23)
		500	14 (2) P	11 (1) P	24 (2) P	108 (10) P	196 (17) P
		1600	15 (2) P	10 (1) P	23 (5) P	114 (15) P	163 (19) P
		5000	14 (2) P	10 (3) P	31 (3) P	106 (3) P	151 (18) P
	Sodium Azide	0.5	419 (39)	NS	NS	595 (2)	NS
	9-Aminoacridine HCl	50	NS	540 (24)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	0.5	NS	NS	176 (14)	NS	NS
	Potassium dichromate	25	NS	NS	NS	NS	850 (71)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	16 (1)	15 (2)	29 (2)	116 (7)	198 (19)
	不純物D#	0.5	16 (2)	16 (3)	28 (6)	112 (5)	204 (6)
		1.6	16 (2)	16 (2)	34 (6)	109 (2)	202 (22)
		5	16 (2)	18 (3)	32 (7)	120 (3)	219 (15)
		16	19 (2)	16 (2)	35 (5)	121 (9)	210 (24)
		50	15 (1)	17 (2)	33 (5)	118 (10)	187 (38)
		160	15 (3)	13 (3)	37 (6)	113 (14)	204 (22)
		500	15 (1) P	13 (1) P	34 (7) P	114 (13) P	184 (4) P
		1600	16 (2) P	14 (2) P	37 (6) P	114 (8) P	156 (39) P
		5000	14 (1) P	11 (1) P	28 (7) P	110 (10) P	157 (48) P
	2-Aminoanthracene	2	209 (13)	132 (27)	776 (49)	1255 (69)	NS
		20	NS	NS	NS	NS	2201 (16)

P: Precipitate observed, NS = Not selected for analysis.

新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3.3 不純物E# ：細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	不純物E# : Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test			**Test Article:**	不純物E#
Test for induction of:	reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	[redacted] SN: 2923[redacted]
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*/pKM101)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	[redacted] England
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene) and Water (sodium azide, 9-aminoacridine HCl, potassium dichromate)		
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours			Date of treatment:	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic effects:	Evidence of cytotoxicity at dose levels of 500 µg/plate and above	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1:			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA* /pKM101**
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	17 (3)	12 (2)	26 (8)	114 (19)	176 (16)
	不純物E#	0.16	16 (1)	13 (2)	26 (7) C	126 (4)	159 (11)
		0.5	17 (2)	13 (2)	28 (5) C	112 (10)	154 (6)
		1.6	16 (4)	14 (1)	21 (2)	106 (8)	173 (13)
		5	17 (4)	11 (1)	15 (5)	106 (6)	168 (10)
		16	17 (1)	12 (1)	22 (5)	129 (12)	184 (7)
		50	15 (5)	13 (2)	40 (7)	115 (9)	177 (30)
		160	16 (2)	11 (1)	27 (13)	112 (6)	175 (17)
		500	16 (2) S,P	12 (1) S,P	21 (1) S,P	130 (14) S,P	195 (4) S,P
		1600	16 (1) R,P	13 (2) R,P	19 (9) R,P	109 (6) R,P	175 (15) R,P
		2300	16 (1) R,P	12 (1) R,P	25 (2) R,P	115 (9) R,P	183 (11) R,P
	Sodium Azide	0.5	411 (13)	NS	NS	520 (24)	NS
	9-Aminoacridine HCl	50	NS	331 (147)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	0.5	NS	NS	188 (13)	NS	NS
	Potassium dichromate	25	NS	NS	NS	NS	980 (29)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	17 (2)	15 (2)	46 (4)	114 (3)	197 (9)
	不純物E#	0.16	16 (2)	14 (1)	35 (8)	129 (23)	167 (3)
		0.5	17 (2)	14 (2)	33 (9)	110 (8)	179 (16)
		1.6	16 (3)	13 (1)	33 (8)	108 (9)	191 (10)
		5	17 (1)	15 (3)	40 (3)	126 (10)	169 (10)
		16	15 (2)	11 (2)	39 (7)	114 (8)	156 (16)
		50	18 (4)	14 (1)	37 (8)	113 (10)	162 (24)
		160	14 (1)	14 (1)	37 (7)	119 (8)	181 (29)
		500	16 (1) S,P	14 (2) S,P	36 (10) S,P	119 (4) S,P	157 (10) S,P
		1600	15 (1) R,P	14 (2) R,P	37 (8) R,P	126 (20) R,P	171 (17) R,P
		2300	15 (1) R,P	13 (3) R,P	40 (8) R,P	114 (3) R,P	170 (4) R,P
	2-Aminoanthracene	2	191 (10)	197 (26)	1259 (50)	1723 (165)	NS
		20	NS	NS	NS	NS	2071 (149)

C: One plate had an isolated contaminant colony which was excluded from the count, and therefore considered not to affect the validity of the study.
P: Precipitate observed, R: Reduced lawn, S: Slightly reduced lawn, NS = Not selected for analysis

新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3.4 不純物F#：細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	不純物F# : Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test			**Test Article:**	不純物F#
Test for induction of:	reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	[redacted] SN: 2924[redacted]
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 uvrA/pKM101)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	[redacted] England
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene) and Water (sodium azide, 9-aminoacridine HCl, potassium dichromate)		
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 72 hours			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic effects:	No evidence of cytotoxicity to the bacteria; however at the highest dose level tested (1600 µg/plate) the bacterial lawn could not be assessed due to heavy test item precipitate.				
Genotoxic effects:	None				

Assay 1:			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA* /pKM101**
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	16 (1)	12 (1)	31 (6)	106 (2)	172 (9)
	不純物F#	0.16	20 (2)	11 (1)	26 (3)	107 (4)	176 (8)
		0.5	16 (1)	13 (1)	30 (6)	114 (11)	157 (8)
		1.6	16 (1)	11 (2)	29 (3)	103 (2)	161 (18)
		5	19 (2)	14 (3)	27 (7)	112 (3)	161 (8)
		16	16 (3)	12 (3)	27 (7)	115 (9)	157 (2)
		50	15 (2)	11 (1)	24 (2)	105 (4)	168 (3)
		160	18 (2) [P]	11 (2) [P]	27 (4) [P]	112 (6) [P]	160 (9) [P]
		500	15 (1) [P]	12 (2) [P]	26 (3) [P]	104 (3) [P]	159 (11) [P]
		1600	17 (3) [L,P]	11 (1) [L,P]	26 (5) [L,P]	107 (9) [L,P]	166 (4) [L,P]
	Sodium Azide	0.5	390 (4)	NS	NS	516 (36)	NS
	9-Aminoacridine HCl	50	NS	298 (103)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	0.5	NS	NS	209 (25)	NS	NS
	Potassium dichromate	25	NS	NS	NS	NS	816 (28)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	18 (2)	14 (2)	32 (3)	110 (10)	194 (19)
	不純物F#	0.16	19 (3)	14 (3)	39 (7)	105 (5)	173 (31)
		0.5	16 (3)	13 (2)	36 (8)	121 (7)	158 (12)
		1.6	17 (3)	12 (2)	39 (2)	135 (14)	160 (14)
		5	19 (3)	13 (2)	36 (7)	109 (8)	169 (3)
		16	16 (2)	17 (1)	34 (2)	122 (17)	150 (14)
		50	16 (2)	15 (3)	41 (12)	124 (15)	162 (6)
		160	16 (1) [P]	15 (3) [P]	44 (11) [P]	127 (2) [P]	169 (13) [P]
		500	16 (2) [P]	14 (2) [P]	37 (12) [P]	122 (13) [P]	185 (16) [P]
		1600	18 (4) [L,P]	11 (1) [L,P]	25 (7) [L,P]	114 (10) [L,P]	177 (12) [L,P]
	2-Aminoanthracene	2	172 (23)	165 (24)	887 (17)	1063 (59)	NS
		20	NS	NS	NS	NS	2212 (159)

L: Lawn obscured by precipitate, P: Precipitate observed, NS = Not selected for analysis.

新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3.5　不純物G#　：細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	Bacterial Reverse Mutation Assay			**Test Article:**	不純物G#
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	G-935788-0017
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	[redacted], US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analysed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO for 2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide		
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 48 to 72 hours			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic effects:	None	**Genotoxic effects:**	None		

新薬承認情報提供時に置き換え

Assay 1:			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA98**	**TA100**	**T1535**	**TA1537**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	13 (2)	95 (19)	11 (3)	6 (1)	20 (5)
	不純物G#	10.0	11 (5)	96 (12)	11 (6)	5 (3)	20 (3)
		25.0	13 (4)	97 (16)	11 (4)	6 (1)	27 (5)
		50.0	14 (7)	84 (9)	14 (4)	6 (1)	19 (4)
		75.0	13 (4)	88 (4)	11 (6)	5 (1)	23 (8)
		150	10 (4)	78 (16)	17 (5)	8 (2)	22 (4)
		300	10 (4)	79 (13)	12 (5)	5 (2)	23 (3)
		600	15 (4)	84 (6)	11 (6)	5 (2)	22 (6)
		1200	13 (5)	68 (3)	10 (4)	5 (2)	19 (2)
		2500	6 (2) [P]	74 (8) [P]	11 (3) [P]	8 (3) [P]	20 (4) [P]
		5000	7 (1) [PL]	59 (8) [PL]	6 (1) [PL]	7 (4) [PL]	9 (4) [PL]
	2-Nitrofluorene	1.0	268 (231)	NS	NS	NS	NS
	Sodium Azide	1.0	NS	820 (19)	722 (68)	NS	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	NS	NS	744 (462)	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	320 (26)
With Activation	DMSO	100 µL/plate	21 (7)	88 (16)	12 (3)	7 (4)	29 (6)
	不純物G#	10.0	21 (12)	88 (7)	15 (4)	5 (2)	25 (8)
		25.0	14 (1)	94 (6)	11 (5)	9 (2)	33 (4)
		50.0	19 (4)	93 (9)	14 (5)	6 (1)	30 (5)
		75.0	18 (5)	64 (9)	13 (5)	7 (2)	19 (3)
		150	19 (3)	66 (10)	12 (5)	5 (2)	20 (7)
		300	21 (3)	73 (5)	12 (3)	9 (3)	21 (4)
		600	19 (5)	67 (12)	10 (3)	9 (2)	19 (2)
		1200	20 (3)	73 (10)	14 (5)	7 (1)	13 (4)
		2500	23 (5) [P]	53 (5) [P]	10 (5) [P]	5 (3) [P]	15 (4) [P]
		5000	14 (3) [PL]	53 (6) [PL]	10 (3) [PL]	4 (3) [PL]	8 (2) [PL]
	2-Aminoanthracene	1.0	612 (108)	NS	101 (31)	NS	NS
		2.0	NS	587 (188)	NS	58 (29)	NS
		15	NS	NS	NS	NS	413 (70)

P: Precipitate observed, NS = Not selected for analysis.
L: Lawn obscured by precipitate

新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3.6 不純物H# ：細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title:	Bacterial Reverse Mutation Assay			**Test Article:**	不純物H#
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	G-935788-0018
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	[redacted], US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO for 2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide		
Treatment:	Assay 1 (−/+ S9), plate incorporation for 48 to 72 hours			**Date of treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic effects:	None	**Genotoxic effects:**	None		

Assay 1:			Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration (µg/plate)**	**TA98**	**TA100**	**T1535**	**TA1537**	**WP2 *uvrA***
Without Activation	DMSO	50 µL/plate	21 (1)	84 (7)	6 (1)	5 (4)	24 (3)
	不純物H#	10.0	11 (2)	85 (16)	7 (2)	5 (0)	25 (2)
		25.0	12 (2)	86 (24)	11 (4)	3 (2)	22 (8)
		50.0	11 (4)	86 (20)	7 (4)	3 (2)	23 (2)
		75.0	16 (2)	105 (1)	9 (3)	3 (2)	25 (9)
		150	21 (6)	107 (3)	7 (4)	7 (3)	23 (1)
		300	36 (5)	105 (3)	7 (3)	7 (3)	30 (4)
		600	24 (4)	97 (26)	9 (5)	7 (5)	33 (3)
		1200	14 (4) [P]	112 (6) [P]	9 (1) [P]	3 (1) [P]	31 (4) [P]
		2500	18 (6) [P]	84 (22) [P]	8 (3) [P]	6 (3) [P]	29 (3) [P]
		5000	10 (4) [PL]	100 (24) [PL]	8 (1) [PL]	5 (4) [PL]	31 (2) [PL]
	2-Nitrofluorene	1.0	149 (53)	NS	NS	NS	NS
	Sodium Azide	1.0	NS	740 (119)	505 (111)	NS	NS
	9-Aminoacridine	75	NS	NS	NS	440 (94)	NS
	Methyl methanesulfonate	1000	NS	NS	NS	NS	236 (53)
With Activation	DMSO	50 µL/plate	17 (1)	92 (11)	11 (4)	6 (4)	25 (4)
	不純物H#	10.0	15 (5)	119 (12)	9 (1)	5 (1)	26 (5)
		25.0	19 (6)	107 (25)	10 (3)	5 (2)	25 (5)
		50.0	16 (6)	90 (3)	13 (5)	9 (1)	30 (5)
		75.0	17 (5)	87 (7)	9 (3)	5 (3)	23 (7)
		150	13 (3)	90 (1)	10 (1)	7 (5)	31 (2)
		300	25 (12)	91 (7)	10 (1)	5 (3)	31 (2)
		600	16 (6)	105 (1)	9 (4)	5 (1)	23 (1)
		1200	26 (9) [P]	89 (3) [P]	14 (3) [P]	11 (3) [P]	25 (5) [P]
		2500	21 (6) [P]	88 (4) [P]	12 (4) [P]	5 (4) [P]	27 (6) [P]
		5000	28 (6) [PL]	97 (11) [PL]	16 (5) [PL]	5 (2) [PL]	22 (1) [PL]
	2-Aminoanthracene	1.0	242 (105)	NS	180 (52)	NS	NS
		2.0	NS	731 (249)	NS	263 (39)	NS
		15	NS	NS	NS	NS	187 (65)

P: Precipitate observed, NS = Not selected for analysis.
L: Lawn obscured by precipitate

新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.4 その他の毒性試験

2.6.7.17.4.1 R788：APOE*3 Leiden マウスへのロスバスタチン併用投与試験

				Test Article:	R788
Report Title:	Investigating the cause of death after combination treatment with fostamatinib + rosuvastatin in APOE*3 Leiden mice				
Types of Study:	Statin in combination with R788				
Species/Strain:	ApoE3* Leiden Mouse	**Study No.:**	0934[redacted]	**GLP Compliance:**	No
Method of Administration:	Oral [Western Type Diet (WTD)]				
Doses and Groups:	Group 1: Chow control (n=25) Group 2: WTD control (n=25) Group 3: WTD + 0.3% (w/w) R788 + 0.0046% (w/w) rosuvastatin (n=25) Group 4: WTD + 0.3% (w/w) R788 (n=5) Group 5: WTD + 0.0046% (w/w) rosuvastatin (n=5) Compounds were administered by food admixture; 0.3% (w/w) R788 equals a dose of approximately 330 mg/kg/day. 0.0046% (w/w) rosuvastatin equals a dose of approximately 5 mg/kg/day. Starting from the day of intervention, mice were monitored twice daily for clinical signs. Additionally, body weight, and food intake were measured daily. After 2, 3, and 4 days, five animals in Groups 1–3 were sacrificed. At Day 5 of treatment, ten animals in Groups 1–3 were sacrificed, and all five mice in Groups 4–5 were sacrificed. At the day of sacrifice, blood was collected for PK analyses and for clinical chemistry. Liver and spleen were weighed and organs were collected for histopathological analyses. A liver sample was taken for compound analyses.				
Conclusion:	• Food intake was lower in all groups on the WTD as compared to the chow group. At Day 3 of treatment, the mice treated with R788 + rosuvastatin had a significantly lower food intake as compared to the WTD control (−22%), which decreased further at Day 4 and 5 of treatment. Data from the mono treatment groups were from one cage per group (with 5 mice), therefore no calculations could be made, but may indicate reduced food intake in the rosuvastatin group. • Body weight was not different between the chow groups and WTD group. WTD + R788 + rosuvastatin group had significantly reduced body weight as compared to the chow group and WTD group from Days 3 and 4 of treatment, respectively. At Day 5, the reduction was 12% as compared to the chow group and 10% as compared to the WTD group. Mono treatment with rosuvastatin reduced body weight at Day 5 as compared to the chow group (−6%). • Clinical signs were observed in mice from the WTD + R788 + rosuvastatin group from Day 4. In the other groups, no meaningful signs of discomfort were observed. • Spleen weight was not affected by the WTD as compared to the chow diet. After 2 days of combination treatment, spleen weight tended to be reduced by 26% as compared to the WTD. The reduction in spleen weight was significant from Day 3 of treatment (−20%) resulting in a 50% reduction at Day 5 as compared to WTD control. Five-day treatment with R788 alone reduced spleen weight by 33% as compared to WTD control. Rosuvastatin mono treatment did not affect spleen weight. Liver weight was not significantly affected by the WTD as compared to the chow diet. R788 + rosuvastatin significantly increased liver weight after 3 days by 30% as compared to the WTD. The liver weight further increased to 82% at Day 5 as compared to WTD control. R788 mono treatment did not affect liver weight. Five-day treatment with rosuvastatin alone increased liver weight by 39% as compared to WTD control. • Macroscopic aberrations were not observed in the chow group. The WTD resulted in pale livers in all mice at every time point. Macroscopic findings were found primarily in the WTD + R788 + rosuvastatin group and commonly included: enlarged livers, reduced spleen size, focal bleedings in the mesentery and yellow plasma. • Detailed histopathologic analyses revealed that the combination of R788 and rosuvastatin resulted in a number of treatment-related findings in the liver, spleen, thymus, mediastinal lymph nodes, mesenteric lymph nodes, bone marrow and maxillary salivary glands. Treatment with a western diet alone resulted in pale livers (gross findings), with hepatocellular hypertrophy, vacuolation and inflammatory cell infiltrates (microscopic findings). Both mono treatments only mildly affected liver (rosuvastatin) or spleen (R788).				

Conclusion: (continued)	• In the WTD + R788 + rosuvastatin group, the most significant findings, also considered to be the cause of death, were those in the liver. These changes consisted of a marked hepatocellular hypertrophy at Day 5, which was observed in all livers from this treatment group. In addition, minimal to marked hepatocellular single cell necrosis was noted, which often coincided with areas of congestion, hemorrhage and inflammation. This compared to only minimal, predominantly centrilobular, single cell necrosis in the livers of animals treated with the rosuvastatin/western type diet alone. The liver changes in the WTD + R788+ rosuvastatin group, correlated with the observed increase in organ size at necropsy and the changes in plasma levels of clinical chemistry parameters. In agreement with liver damage, plasma levels of ALP, AST, GGT, and bilirubin were significantly increased whereas plasma levels of albumin and glucose were significantly decreased. • Evaluation of plasma and liver exposure is uncertain because the compounds were administered in the western type diet and, consequently, the dose and the sampling time in relation to dose for the individual animal can only be approximately assessed from the recorded average food intake per cage and the sampling times. The plasma half-lives of R406 and rosuvastatin are short in mice (approximately 1 hour) and food intake was measured over 24-hour periods and not in direct connection to PK sampling. However, based on comparisons of average plasma concentrations normalized for average daily food intake, the results suggest that plasma exposure of R406 was not markedly affected for the combination treatment with R788 and rosuvastatin. The plasma exposure of rosuvastatin appeared to increase for the combination treatment compared to when given alone, suggesting decreased plasma clearance of rosuvastatin, or alternatively, an increase in oral bioavailability. This is supported by an observed increase over time of the rosuvastatin to R406 plasma concentration ratio in samples taken after combination treatment. When normalized for food intake, liver concentrations appeared to increase for both R406 and rosuvastatin after combination treatment compared to when each compound was given alone, but the change over time was variable. The increase in rosuvastatin liver concentration after five days combination treatment compared to when rosuvastatin was given alone for five days was approximately 3-fold versus approximately a 6-fold increase in rosuvastatin plasma concentration at the same time point, after normalizing for food intake. • The results of this study have shown that the cause of morbidity leading to death in the WTD + R788 + rosuvastatin treated group was functional hepatic failure which correlated with the significant changes in clinical chemistry parameters, increased organ (liver) weight, macroscopic observations and histopathology within the liver, primarily the consequence of increased systemic exposure to rosuvastatin. APOE*3 Leiden mice appear to be exquisitely sensitive to rosuvastatin hepatotoxicity. Further, R788 increases rosuvastatin levels significantly, presumably related to inhibition of breast cancer resistance protein (BCRP), a mediator of rosuvastatin elimination.