フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.6　非臨床概要

2.6.6　毒性試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 3
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
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 4
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 4
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 4
2.6.6.6.4 幼若動物を用いた毒性試験 4
2.6.6.6.4.1 幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験 4
2.6.6.6.4.2 幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 6
2.6.6.8 その他の毒性試験 6
2.6.6.9 考察及び結論 7
2.6.6.10 図表 7

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の成人における痛風、高尿酸血症適応での初回製造販売承認申請時に、TEI-6720 の毒性試験として、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等の試験成績を提出した。

今般、「痛風、高尿酸血症」の小児の用法・用量を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり、フェブキソスタットの毒性試験として、幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験並びに幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験の試験成績を提出する［表 2.6.6-1］。当該試験では、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因した無定形物質／結石の形成及びそれに伴う二次的な変化が腎臓及び膀胱にみられた。幼若ラットにおける無毒性量は、雄では 1 mg/kg/日、雌では 3 mg/kg/日であった。

以上、幼若ラットにおいて、成熟ラットと同様の毒性変化が腎臓及び膀胱にみられた。新たな毒性変化及び毒性の増強は認められなかった。また、幼若ラット及び成熟ラットにおいて、投与量と血中薬物濃度との関係に明らかな差は認められなかった［2.6.7.3 項］。

表 2.6.6-1　毒性試験一覧

試験の種類	被験物質	投与経路	動物種	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用
生殖発生毒性試験					
用量設定試験： 幼若動物を用いた毒性試験	フェブキソスタット	経口	ラット／SD 系	0, 3, 12, 48	適
本試験： 幼若動物を用いた毒性試験	フェブキソスタット	経口	ラット／SD 系	0, 1, 3, 10, 30	適

2.6.6.2　単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.3　反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.4　遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた毒性試験

2.6.6.6.4.1 幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験

［概要表 2.6.7.15.1；報告書 4.2.3.5.4-1（試験番号 KIV0001）］

フェブキソスタットを幼若ラット（Crl:CD(SD)、雌雄、投与開始時 21 日齢）の各群 6 例/性に 0（0.5 w/v%メチルセルロース溶液）、3、12 及び 48 mg/kg/日（5 mL/kg、1 日 1 回）の投与量で 4 週間経口投与した。検査項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（血清中フェブキソスタット濃度測定）を実施した。

死亡例は認められなかった。一般状態では、フェブキソスタット投与による影響は認められなかった。

3 mg/kg/日群では、フェブキソスタット投与に起因した主な変化として、1）尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶（雄 1 例、雌 3 例）、2）腎臓の淡色領域（雄 1 例））及び 3）閉塞性腎症（腎臓の淡色領域がみられた雄 1 例）がみられた。

12 mg/kg 以上の群では、フェブキソスタット投与に起因した主な変化として、1）血漿中尿素及びクレアチニンの増加（雄；12 mg/kg 以上の群、雌；48 mg/kg/日群）、2）尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶（12 mg/kg/日群；雄 5 例、雌 3 例、48 mg/kg/日群；雄 4 例、雌 5 例）、3）腎臓重量の増加、4）腎臓の淡色領域、蒼白、腫大、表面の顆粒状変化又は斑状変化（12 mg/kg/日群；雄 3 例、雌 2 例、48 mg/kg/日群；全例）並びに 5）閉塞性腎症（軽微～重度、12 mg/kg/日群；雄 5 例、雌 5 例、48 mg/kg/日群；全例）がみられた。

48 mg/kg/日群では上述の変化に加えて、フェブキソスタット投与に起因した他の変化として、1）体重増加量の減少（雄）、2）摂餌量の減少及び 3）ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の低値がみられた。

トキシコキネティクスでは、C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 値は用量依存的に増加した。投与 1 日目と投与 29 日目の C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 値に明らかな差異は認められなかった。C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 値では、明らかな性差は認められなかった。t_{max} は 0.5～4.0 時間であった。

以上、当該試験では、フェブキソスタット投与に起因した腎臓の変化が、雄では 3 mg/kg/日以上の用量、雌では 10 mg/kg/日以上の用量でみられた。したがって、当該試験の無毒性量は、雄では 3 mg/kg/日未満、雌では 3 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.4.2 幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

［概要表 2.6.7.15.2；報告書 4.2.3.5.4-2（試験番号 KIV0005）］

フェブキソスタット を幼若ラット（Crl:CD(SD)、雌雄、投与開始時 21 日齢）の各群 12 例/性に 0（0.5 w/v%メチルセルロース溶液）、1、3、10 及び 30 mg/kg/日（5 mL/kg、1 日 1 回）の投与量で 4 週間経口投与した。投与量は幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験の結果より設定した。検査項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、尺骨長測定（成長の評価）、神経行動学的評価（運動機能、聴覚性驚愕反応、モリス水迷路）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（血清中フェブキソスタット濃度測定）を実施した。また、各群 6 例/性の回復群を設けて 6 週間の休薬による回復性を検討した。

フェブキソスタット投与に起因した死亡例は認められなかった。

一般状態、摂餌量、尺骨長測定、性成熟及び神経行動学的評価（運動機能、聴覚性驚愕反応、モリス水迷路）では、フェブキソスタット投与による影響は認められなかった。

1 mg/kg/日群の雌雄では、全ての検査項目でフェブキソスタット投与に起因した毒性変化は認められなかった。なお、1 mg/kg/日以上の雌でヘマトクリットの軽微な低値がみられたが、施設背景値の範囲内であることから、毒性学的に意味のある変化ではないと考えられた。

3 mg/kg/日群では、雌では全ての検査項目でフェブキソスタット投与に起因した毒性変化は認められなかった。雄では、フェブキソスタット投与に起因した毒性変化として、1）尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶（1 例）及び尿中の血色素（1 例）並びに 2）腎臓における病理組織学的変化として、尿細管拡張（軽微）を伴った皮質／髄質における軽微な好塩基性尿細管（2 例）がみられた。尿沈渣でみられた結晶は、フェブキソスタットの薬理作用に起因した変化と考えられた。

10 mg/kg/日以上の群では、フェブキソスタット投与に起因した毒性変化として、1）血漿中尿素及びクレアチニンの増加（雄；10 mg/kg/日以上の群、雌；30 mg/kg/日群）、2）尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶（10 mg/kg/日群；雄 9 例、雌 5 例、30 mg/kg/日群；雌雄各 6 例）及び尿中の血色素（10 mg/kg/日群；雄 3 例、30 mg/kg/日群；雌雄各 4 例）、3）腎臓における剖検所見として、淡色領域、蒼白、表面の顆粒状変化、異常内容物、腫大、腎盂の拡張又は陥凹状変化（10 mg/kg/日群；雄 9 例、雌 4 例、30 mg/kg/日群；全例）並びに 4）腎臓における病理組織学的変化として、閉塞性腎症（軽微～重度、10 mg/kg/日群；雄 9 例、雌 4 例、30 mg/kg/日群；雄 12 例、雌 10 例）がみられた。当該試験でみられた閉塞性腎症は、尿細管拡張、好塩基性尿細管、間質の炎症と無

定形物質で構成された皮髄境界部位おける種々の程度の線状変化として特徴付けられた。閉塞性腎症では、髄質領域の尿細管／集合管における無定形物質（軽微又は軽度）、乳頭先端部上皮の過形成／空胞化（軽微又は軽度）、乳頭上皮の過形成（軽微～中等度）、乳頭の炎症性細胞浸潤（軽微又は軽度）を伴う例もみられた。上記変化は、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因した無定形物質の形成によって引き起こされた二次的な変化と考えられた。なお、10 mg/kg/日以上の群では、赤血球数の低値（雌のみ）、血漿中無機リンの高値（雄；10 mg/kg/日以上の群、雌；30 mg/kg/日群）並びに血漿中鉄（雌のみ）及び総鉄結合能（雄のみ）の低値がみられたが、いずれも軽微又は施設背景値の範囲内であることから、毒性学的に意味のある変化ではないと考えられた。

30 mg/kg/日群では上述の変化に加えて、フェブキソスタット投与に起因した他の毒性変化として、1）軽微な体重増加量の減少（雄のみ）、2）腎臓重量の増加並びに 3）膀胱における剖検所見としての粘膜肥厚及び病理組織学的変化としての移行上皮細胞の過形成と無定形結石（雌雄で各 2 例まで）がみられた。なお、30 mg/kg/日群では、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、平均赤血球容積（雄のみ）、網赤血球数（雄のみ）、好中球数及び好酸球数（雄のみ）並びに血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（雌のみ）、グルコース（雄のみ）、総コレステロール（雄のみ）及び塩素（雄のみ）の軽微な変動がみられたが、いずれも施設背景値の範囲内であることから、毒性学的に意味のある変化ではないと考えられた。また、30 mg/kg/日群の雌では甲状腺の相対重量の高値がみられたが、関連する病理組織学的変化はみられなかった。

6 週間の休薬期間による回復性試験では、上記変化の大部分は完全に回復した。30 mg/kg の回復群の雄では、血漿中尿素及びクレアチニンが対照群と比較して高値を呈したが、対照群比増減率でみると、回復傾向が認められた。また、30 mg/kg の回復群では、幾つかの腎臓の肉眼的変化及び病理組織学的変化がみられたが、投与期間終了時と比較して、その頻度と重篤度は低減した。

トキシコキネティクスでは、C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 値は用量依存的に増加した。投与 1 日目と投与 29 日目の C_{max} 値に明らかな差異は認められなかった。$AUC_{0\text{-}24h}$ 値は反復投与後に減少がみられ、蓄積性がないことが示唆された。C_{max} 値及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 値では、明らかな性差は認められなかった。t_{max} は 0.5～4.0 時間であった。

以上、幼若ラットにおいて、フェブキソスタット投与に起因した毒性変化が、雄では 3 mg/kg/日以上の用量、雌では 10 mg/kg/日以上の用量で腎臓にみられた。したがって、無毒性量は、雄では 1 mg/kg/日、雌では 3 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当資料なし

2.6.6.9　考察及び結論

フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の成人における痛風、高尿酸血症適応での初回製造販売承認申請時に、フェブキソスタットの毒性試験として、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等の試験成績を提出し、フェブキソスタットの毒性学的特性はすでに審査され、評価済みである。

小児の用法・用量の追加に関する製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり、フェブキソスタットの毒性試験として、幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験並びに幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験の試験成績を併せて評価し、フェブキソスタットの安全性を考察した。

成熟ラットを用いた反復投与毒性試験結果（フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の成人における痛風、高尿酸血症適応での初回製造販売承認申請時に提出した試験）及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験結果を以下に示す。

成熟ラットを用いた反復投与毒性試験結果（フェブリク錠®10 mg、20 mg、40 mg の成人における痛風、高尿酸血症適応での初回製造販売承認申請時に提出した試験）：

成熟ラットを用いた反復投与毒性試験では、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因したキサンチンの結晶沈着・結石生成（尿沈渣中に球状顆粒／花弁状顆粒としてみられる）及びそれに起因する二次的な変化が腎臓及び膀胱にみられた。当該試験の病理組織学的検査において、結晶沈着・結石生成がみられない用量は 3 mg/kg/日であった。

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験結果：

幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験では、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因した無定形物質／結石の形成及びそれに伴う二次的な変化が腎臓及び膀胱にみられた。具体的には、3 mg/kg/日群の雄では、尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶及び軽微な尿細管拡張を伴った皮質／髄質における好塩基性尿細管が低頻度にみられた。また、10 mg/kg/日以上の群では、無定形物質の形成に伴う二次的な変化と考えられる閉塞性腎症がみられた。更に、30 mg/kg/日群では、膀胱に移行上皮細胞の過形成と無定形結石がみられた。したがって、幼若ラットにおける無毒性量は、雄では 1 mg/kg/日、雌では 3 mg/kg/日と考えられた。

以上、幼若ラットにおいて、成熟ラットと同様の毒性変化が腎臓及び膀胱にみられた。新たな毒性変化及び毒性の増強は認められなかった。また、幼若ラット及び成熟ラットにおいて、投与量と血中薬物濃度の関係に明らかな差は認められなかった［2.6.7.3 項］。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に示した。

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.6　非臨床概要

2.6.7　毒性試験概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 4
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 5
2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 7
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 7
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 7
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 7
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 8
2.6.7.10 がん原性試験 8
2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 8
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 8
2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 8
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 8
2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験 9
2.6.7.15.1 フェブキソスタットの幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験 9
2.6.7.15.2 フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 10
2.6.7.16 局所刺激性試験 16
2.6.7.17 その他の毒性試験 16

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：　一覧表

一覧表　　被験物質：フェブキソスタット

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
生殖発生毒性試験								
用量設定試験：幼若動物を用いた毒性試験	ラット/SD 系	経口	4 週間	0, 3, 12, 48	適	[redacted]a	KIV0001	[4.2.3.5.4-1]
本試験：幼若動物を用いた毒性試験	ラット/SD 系	経口	4 週間	0, 1, 3, 10, 30	適	[redacted]a	KIV0005	[4.2.3.5.4-2]

a - [redacted]

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

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：フェブキソスタット

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
用量設定試験：幼若動物を用いた毒性試験	ラット/SD 系	経口	4 週間	0, 3, 12, 48	適	[redacted]a	KIV0001	[4.2.3.5.4-1]
本試験：幼若動物を用いた毒性試験	ラット/SD 系	経口	4 週間	0, 1, 3, 10, 30	適	[redacted]a	KIV0005	[4.2.3.5.4-2]

a - [redacted]

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

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：フェブキソスタット

投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）				$C_{max, ss}$（ng/mL）
	幼若ラット		成熟ラット		ヒト（小児）[d]
	雄	雌	雄	雌	
1	434[a]	697[a]	-	-	20 mg（体重 40 kg 未満）：855 40 mg（体重 40 kg 以上）：1427
3	1850[a] 2000[b]	2250[a] 4030[b]	2543.1[c]	3746.1[c]	
10	6770[a]	9520[a]	-	-	
12	13300[b]	15300[b]	10229.1[c]	16651.9[c]	
30	20500[a]	26900[a]	-	-	
48	33300[b]	46400[b]	42660.6[c]	54790.0[c]	

a - 試験番号 KIV0005　幼若ラット 4 週間投与試験、投与 29 日目
b - 試験番号 KIV0001　幼若ラット 4 週間投与用量設定試験、投与 29 日目
c - 試験番号 S054C3R100、投与 26 週
d - 母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析の結果（Module 2.7.2.3 項）参照」

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

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：フェブキソスタット

投与量（mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）				$AUC_{\tau, ss}$（ng･h/mL）
	幼若ラット		成熟ラット		ヒト（小児）[d]
	雄	雌	雄	雌	
1	2410[a]	3250[a]	-	-	20 mg（体重 40 kg 未満）：5026 40 mg（体重 40 kg 以上）：7056
3	8710[a] 12961[b]	11900[a] 16384[b]	12828.2[c]	16363.9[c]	
10	30200[a]	51600[a]	-	-	
12	74674[b]	83615[b]	52895.8[c]	86190.7[c]	
30	178000[a]	157000[a]	-	-	
48	376848[b]	338375[b]	238483.8[c]	305194.0[c]	

a - 試験番号 KIV0005　幼若ラット 4 週間投与試験、投与 29 日目
b - 試験番号 KIV0001　幼若ラット 4 週間投与用量設定試験、投与 29 日目
c - 試験番号 S054C3R100、投与 26 週
d - 母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析の結果（Module 2.7.2.3 項）参照」

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

使用ロット　　被験物質：フェブキソスタット

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（含有%）								試験番号	試験の種類
		I	II	III	IV	V	VI	VII	その他		
申請規格	98.0~102.0[a]	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10		
201207120270	101.2[a]	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	KIV0001	幼若動物を用いた毒性試験（用量設定試験）
										KIV0005	幼若動物を用いた毒性試験（本試験）

a- 液体クロマトグラフ法

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

該当資料なし

2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10　がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

2.6.7.15　幼若動物を用いた毒性試験

2.6.7.15.1　フェブキソスタットの幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験

被験物質：フェブキソスタット

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ラット/SD 系[a]	経口（0.5 w/v％メチルセルロース溶液）	4 週間	0, 3, 12, 48	6M 6F	3 mg/kg/日群では、尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶、腎臓の淡色領域及び軽微な閉塞性腎症（雄 1 例）がみられた。 12 mg/kg 以上の群では、血漿中尿素及びクレアチニンの増加、尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶、腎臓重量の増加、腎臓の淡色領域、蒼白、腫大、表面の顆粒状変化又は斑状変化並びに閉塞性腎症がみられた。 48 mg/kg/日群では上述の変化に加えて、1）体重増加量の減少（雄）、2）摂餌量の減少、3）ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の低値がみられた。 当該試験の無毒性量は、雄では 3 mg/kg/日未満、雌では 3 mg/kg/日と考えられた。	KIV0001

M：雄、F：雌

a - 投与開始時 21 日齢

2.6.7.15.2　フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

報告書の題名：フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験　　被験物質：フェブキソスタット

動物種/系統：	ラット／Crl:CD(SD)	投与期間：	4 週間	試験番号.	KIV0005
試験開始週齢：	21 日齢(投与開始時)	休薬期間：	6 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.4-2
初回投与年月日：	2014 年 10 月 21 日	投与方法：	経口投与	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5 w/v%メチルセルロース溶液		
特記事項：	なし				
無毒性量：	雄；1 mg/kg/日、雌；3 mg/kg/日				

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**1**		**3**		**10**		**30**	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
トキシコキネティクス（n=3）										
C_{max}（ng/mL）										
投与 1 日目	NE	NE	599	580	1400	1870	10300	12300	37600	48500
投与 29 日目	NE	NE	434	697	1850	2250	6770	9520	20500	26900
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）										
投与 1 日目	NE	NE	4810	4950	13200	16900	84400	82500	291000	266000
投与 29 日目	NE	NE	2410	3250	8710	11900	30200	51600	178000	157000
特記すべき所見										
死亡及び途中解剖動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量：投与 1~29 日目	222	143	222	149	226	147	229	145	207*	139
摂餌量：投与 1~29 日目	21	17	21	17	22	17	22	17	20	17

-：特記すべき所見なし、NE：実施せず、M：雄、F：雌

* $p<0.05$（Williams' test）

2.6.7.15.2　フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**1**		**3**		**10**		**30**	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
尺骨長測定	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
性成熟	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経行動学的評価（運動機能、聴覚性驚愕反応、モリス水迷路）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査										
赤血球数（$x10^{12}$/L）	7.13	7.43	7.19	7.23	7.18	7.26	6.98	7.17*	6.94	7.12*
ヘモグロビン量（g/dL）	14.4	14.6	14.2	14.2	14.4	14.3	14.1	14.3	13.8*	14.0*
ヘマトクリット（L/L）	0.459	0.454	0.455	0.440*	0.456	0.443*	0.448	0.441*	0.437**	0.433**
MCV（fL）	64.4	61.2	63.2	61.0	63.5	61.1	64.2	61.5	62.9*	60.8
網赤血球数（$x10^{12}$/L）	0.387	0.240	0.378	0.238	0.371	0.253	0.355	0.237	0.331**	0.265
好中球数（$x10^{9}$/L）	0.88	0.69	1.43	0.74	0.93	0.69	1.07	0.87	1.63*	1.37**
好酸球数（$x10^{9}$/L）	0.07	0.08	0.09	0.08	0.08	0.09	0.08	0.09	0.10*	0.10
血液生化学的検査										
尿素（mmol/L）	3.63	4.75	3.73	4.77	3.91	4.76	4.47*#	4.91	8.22**#	8.03**
クレアチニン（μmol/L）	17	21	18	23	19	23	21*	23	32**	32**
無機リン（mmol/L）	3.03	2.65	3.00	2.56	2.98	2.47	3.21*	2.61	3.30*	2.84*
鉄（μmol/L）	19	41	24	36	24	32	20	28*	18	26**
総鉄結合能（μmol/L）	83	97	79	79	92	82	76*#	84	76*#	83
AST（U/L）	76	65	76	70	76	70	74	70	75	72*
グルコース（mmol/L）	5.91	7.28	6.07	7.06	6.37	7.04	6.18	7.13	6.65*	7.20
総コレステロール（mmol/L）	1.91	2.28	1.97	1.96	1.98	2.17	1.99	2.15	2.30*	2.31
塩素（mmol/L）	101	100	100	100	100	101	100	100	99**	100

-：特記すべき所見なし、M：雄、F：雌、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

* $p<0.05$, ** $p<0.01$（Williams' test, #は Shirley's test）

2.6.7.15.2　フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**1**		**3**		**10**		**30**	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
尿検査										
球状顆粒／花弁状結晶	0/11	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	9/12	5/12	6/12	6/12
潜血	0/11	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	3/12	0/12	4/12	4/12
器官重量										
腎臓[a]（g）	2.39	1.85	2.42	1.77	2.37	1.72	2.49	1.80	2.79**	2.02
甲状腺[a]（g）	0.015	0.013	0.015	0.014	0.014	0.013	0.014	0.013	0.015	0.016**
剖検										
腎臓：淡色領域	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	8/12	4/12	11/12	12/12
腎臓：蒼白	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	2/12	0/12
腎臓：表面の顆粒状変化	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12
腎臓：表面粗造	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	1/12
腎臓：異常内容物	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12
腎臓：腫大	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12
腎臓：腎盂の拡張	0/11	0/12	1/12	2/12	0/12	1/12	2/12	1/12	2/12	2/12
腎臓：陥凹状変化	0/11	0/12	2/12	2/12	2/12	1/12	3/12	1/12	4/12	2/12
膀胱：粘膜の肥厚	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	1/12

M：雄、F：雌

** p<0.01（Williams' test）

a - 剖検日の体重を基に補正した重量

2.6.7.15.2　フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**1**		**3**		**10**		**30**	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査										
腎臓：閉塞性腎症										
軽微	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	5/12	3/12	1/12	3/12
軽度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	4/12	1/12	5/12	1/12
中等度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	4/12	5/12
重度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	1/12
腎臓：髄質領域の尿細管／集合管における無定形物質										
軽微	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	6/12	0/12	10/12	7/12
軽度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	2/12
腎臓：乳頭先端部上皮の過形成／空胞化										
軽微	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	3/12	0/12	1/12	1/12
軽度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	4/12
腎臓：乳頭上皮の過形成										
軽微	0/11	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	7/12	2/12
軽度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12
中等度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12
腎臓：乳頭の炎症性細胞浸潤										
軽微	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	7/12	8/12
軽度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	4/12	1/12
腎臓：尿細管拡張を伴った皮質／髄質における好塩基性尿細管										
軽微	0/11	0/12	0/12	0/12	2/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12

M：雄、F：雌

2.6.7.15.2　フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**1**		**3**		**10**		**30**	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査										
膀胱：移行上皮細胞の過形成										
軽度	0/11	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12
膀胱：無定形結石										
軽微	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	0/12
中等度	0/11	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12

M：雄、F：雌

2.6.7.15.2　フェブキソスタットの幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**1**		**3**		**10**		**30**	
回復性の評価										
動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
血液生化学的検査										
尿素（mmol/L）	4.48	5.28	4.69	5.68	5.83**	6.06	5.72**	5.19	6.54**	5.88
クレアチニン（μmol/L）	28	33	27	36	40**	38	36**	31	41**	35
剖検										
腎臓：淡色領域	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6	0/6
腎臓：表面の顆粒状変化	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6
腎臓：腎盂の拡張	1/6	0/6	0/6	1/6	1/6	1/6	2/6	0/6	2/6	1/6
腎臓：陥凹状変化	1/6	0/6	1/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	5/6	4/6
腎臓：小型	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6
病理組織学的検査										
腎臓：閉塞性腎症										
軽微	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6
軽度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	1/6
中等度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6
腎臓：腎乳頭における尿細管拡張										
軽微	1/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6	0/6	1/6	3/6
軽度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6

M：雄、F：雌

** p<0.01（Williams' test）

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当資料なし