ロナファルニブに関する資料

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表 5
2.6.6 毒性試験の概要文 7
2.6.6.1 まとめ 7
2.6.6.2 単回投与毒性試験 16
2.6.6.2.1 マウス単回経口投与毒性試験 16
2.6.6.2.2 マウス単回腹腔内投与毒性試験 17
2.6.6.2.3 ラット単回経口投与毒性試験 18
2.6.6.2.4 ラット単回腹腔内投与毒性試験 18
2.6.6.3 反復投与毒性試験 19
2.6.6.3.1 ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験 19
2.6.6.3.2 ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験 21
2.6.6.3.3 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試 22
2.6.6.3.4 サル 1 年間反復経口投与毒性試験 24
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 26
2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 28
2.6.6.4.3 マウス小核試験 29
2.6.6.5 がん原性 29
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 30
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 30
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 32
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 35
2.6.6.6.4 新生児を用いた毒性試験 36
2.6.6.7 局所刺激性試験 36
2.6.6.8 その他の毒性試験 36
2.6.6.8.1 抗原性試験 36
2.6.6.8.2 免疫毒性試験 36
2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験 36
2.6.6.8.4 依存性試験 39
2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験 39
2.6.6.8.6 不純物の毒性試験 39
2.6.6.8.7 その他の毒性試験 41
2.6.6.9 考察及び結論 41
2.6.6.9.1 死亡／瀕死の原因 41
2.6.6.9.2 標的臓器、組織及び臓器系 42
2.6.6.9.3 遺伝毒性 49
2.6.6.9.4 生殖発生毒性 49

2.6.6.9.5 不純物の毒性試験 50
2.6.6.9.6 結論 50
2.6.6.10 図表 54
2.6.6.11 参考文献一覧 55

表一覧

表 2.6.6.1-1 ロナファルニブの毒性試験プログラム.....7
表 2.6.6.8-1 ラットでの不純物の無毒性量と臨床用量中の不純物含量比較及び安全域.....41
表 2.6.6.9-1 標的臓器、組織及び臓器系における毒性所見まとめ.....43
表 2.6.6.9-2 ロナファルニブを投与した時の全身暴露量の比較.....52

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
A/G 比	Albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ADH	Antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{last}	Area under the concentration versus time curve from time zero until the last time-point measured	時間 0 から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration versus time curve from time zero over the dosing interval t (h)	時間 0 から投与間隔時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BFU-E	Burst forming unit erythroid	前期赤芽球系前駆細胞
BID	Twice daily	1 日 2 回
CFU-GM	Granulocyte-macrophage progenitor cells	顆粒球・マクロファージ系前駆細胞
CFU-Mk	Megakaryocytic progenitor cel	巨核球系前駆細胞
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CP	Cyclophospamide	シクロホスファミド
CYP	Cytochrome P	シトクロム P
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ERG	Electroretinogram	網膜電図
EFD	Embryo fetal development	胚・胎児発生に関する試験
GGT	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPBL	Human peripheral blood lymphocytes	ヒト末梢血リンパ球
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICR-191	2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl	2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl
LD_{50}	50% lethal dose	50%致死量
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MMC	Mitomycin C	マイトマイシン C
NCE	Normochromatic erythrocyte	正染性赤血球
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種

略語／用語	定義	日本語
TK	Toxicokinetics	トキスコキネティクス
PCE	Polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
S9 mix	Metabolic activation system	代謝活性化系

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ロナファルニブの安全性を評価するために、包括的な一連の非臨床毒性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。マウス、ラット、ウサギ及びサルは、薬理作用及び薬物動態プロファイルに基づいて、ロナファルニブの非臨床試験プログラムに用いるのに適切な動物種であると判断された。ロナファルニブの毒性は、マウス及びラットを用いた単回投与試験、ラットで最長 6 箇月間、サルで最長 1 年間の反復投与試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で評価した。生殖発生毒性は、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験で評価した。加えて、その他の毒性試験として、*in vitro* の骨髄抑制試験、並びに *in vivo* のラットを用いた腎毒性試験及びサルを用いた眼毒性試験を実施した。また、不純物の毒性は、ロナファルニブの不純物である Compound W、 不純物A* 及び 不純物B* について、遺伝毒性試験及びラットを用いた反復投与試験により評価した。経口及び腹腔内投与毒性試験における溶媒は、0.4% w/v メチルセルロース水溶液であった。ラット、ウサギ及びサルを用いた試験において、時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）について言及している場合は、それらを算出した。

表 2.6.6.1-1 ロナファルニブの毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	動物種等	投与経路	GLP 適用	試験番号
単回投与毒性試験				
単回投与	マウス（CD-1）	経口（強制）	適	SN 97266
単回投与	マウス（CD-1）	経口（強制）	適	SN 96027
単回投与	マウス（CD-1）	腹腔内投与	適	SN 96028
単回投与	マウス（CD-1）	腹腔内投与	適	SN 97267[a]
単回投与	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 96025
単回投与	ラット（Sprague Dawley）	腹腔内投与	適	SN 96026
反復投与毒性試験				
3 箇月間	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 96030
6 箇月間	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 96034
3 箇月間	サル（カニクイ）	経口（強制）	適	SN 96612
1 年間	サル（カニクイ）	経口（強制）	適	SN 96036

***新薬承認情報提供時に置き換え**

試験の種類及び期間	動物種等	投与経路	GLP適用	試験番号
遺伝毒性試験				
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、A1535）大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	不適	SN 95146
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、A1535）大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	不適	SN 98556
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、A1535）大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	適	SN 96032
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、A1535）大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	適	SN 97526
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535）大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	適	SN 97527
染色体異常試験	HPBL	*In vitro*	不適	SN 96210
染色体異常試験	HPBL	*In vitro*	適	SN 96033
小核試験	マウス（CD-1）	腹腔内投与	適	SN 96049
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（予備試験）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	不適	SN 96041
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 02293
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 02295
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	不適	SN 98080
胚・胎児発生に関する試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 02292
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ（NZW）	経口（強制）	不適	SN 98079
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ（NZW）	経口（強制）	適	SN 96046

試験の種類及び期間	動物種等	投与経路	GLP適用	試験番号
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 96047
毒性発現の機序に関する試験				
骨髄毒性 [a]	サル骨髄前駆細胞	*In vitro*	不適	SN 97192
骨髄毒性 [a]	ヒト骨髄前駆細胞	*In vitro*	不適	SN 97191
腎毒性 [b] 1箇月間反復投与	雌性ラット （Sprague Dawley）	経口（強制）	不適	SN 98190
眼毒性 [c] 3箇月間反復投与	サル （カニクイ）	経鼻胃管強制投与	適	SN 97263
不純物の毒性試験				
細菌を用いる 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 （TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*Iin vitro*	適	SN 96032[a]
細菌を用いる 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 （TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*Iin vitro*	適	SN 97526[a]
細菌を用いる 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、 TA98、TA100、TA102、 TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*Iin vitro*	適	SN 97527[a]
染色体異常試験	HPBL	*In vitro*	適	SN 96033
小核試験 [d]	マウス（CD-1）	腹腔内投与	適	SN 02270
小核試験	マウス（CD-1）	腹腔内投与	適	SN 96049
28日間反復投与 [e]	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	適	SN 2555-15001

[a] ラット及びサルの3箇月間反復経口投与毒性試験（試験番号はそれぞれSN 96030及びSN96612）で認められた骨髄抑制をさらに評価するために実施した。

[b] ラットを用いた3箇月間反復経口投与試験（SN 96030）及び6箇月間反復経口投与試験（SN96034）で認められた腎臓の変化をさらに評価するために実施した。

[c] サルを用いた3箇月間反復経口投与試験（SN 96612）及び1年間反復経口投与試験（SN 96036）で観察された網膜の杆体又は錐体細胞の単細胞壊死をさらに評価するために実施した。

[d] 1%の Compound W（ロナファルニブの不純物）を添加したロナファルニブを用いて実施した。

[e] 3種類のロナファルニブの不純物（Compound W、 不純物A* 及び 不純物B* ）の混合物を用いて実施した。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

単回投与毒性試験

- げっ歯類における単回投与毒性試験では、全般的に経口投与後にロナファルニブに対する忍容性は良好で、投与と関連した毒性は全般的に雌で大きかった。
- マウスにおいて、経口又は腹腔内投与後に死亡した個体では概して死亡前に活動性低下、運動失調、振戦、努力呼吸、冷触感、虚脱、便量減少、無便及び体重増加量の減少等の毒性徴候が認められた。50%致死量（LD_{50}）は、経口投与では、雄で 1980 mg/kg 以上、雌で 1868 mg/kg 以上、腹腔内投与では、雄で 489 mg/kg 以上、雌で 375 mg/kg 以上であった。
- ラットでの経口投与において、雄では 2000 mg/kg（検討した最高用量）まで、雌では 1000 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。なお、経口又は腹腔内投与後の死亡の前に毒性徴候が認められ、腹腔内投与後では、マウスで観察されたものと概ね同様であったが、経口投与後では便量減少及び軟便のみが認められた。また、いずれの投与経路でも投与に関連した体重増加量の減少が認められた。LD_{50}は、経口投与では、雄で 2000 mg/kg を超える量、雌で 2197 mg/kg、腹腔内投与では、雄で 591 mg/kg、雌で 500 mg/kg であった。

反復投与毒性試験

ラット

- 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、180 mg/kg/日の Week 3（雌 1 匹）及び Week 12（雌 1 匹）で死亡例が認められた。いずれの個体も削痩し、色素鼻漏が認められた。Week 12 に死亡が確認された雌では、貧血及びそれに伴う肝臓の小葉中心性低酸素症と一致する所見として、中等度の小葉中心性肝細胞壊死、軽度の肝細胞有糸分裂像の増加及び軽度の小葉中心性色素沈着が認められた。また、30 mg/kg/日以上で一過性の流涎が用量依存的に認められ、180 mg/kg/日の雌では色素鼻漏及び便量減少が認められた。一方で、6箇月間反復経口投与毒性試験では、死亡例は認められなかった。3 箇月間反復経口投与毒性試験の 90 mg/kg/日以上及び 6 箇月間反復経口投与毒性試験の 30 mg/kg/日以上で、体重減少及び／又は体重増加量の減少、摂餌量の減少（Week 1 のみ）が、雄及び／又は雌で認められた。
- ロナファルニブを 1 日 1 回最長 6 箇月間経口投与した反復経口投与毒性試験で得られた所見より、標的器官／組織は、肝臓、リンパ器官又は組織、骨髄、生殖器、腎臓及び副甲状腺であると考えられた。
    - 3箇月間反復経口投与毒性試験では、30 mg/kg/日以上で認められた肝臓所見は、雌雄の肝酵素誘導及び雌の肝酵素阻害等であった。90 mg/kg/日以上で認められた肝臓所見は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び／又は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の活性の軽微な上昇、肝臓の相対重量の増加、並びに小葉中心性肥大及び空胞化の病理組織学的所見等であった。6 箇月間反復経口投与毒性試験で観察された肝臓の所見は、軽度の ALP 値上昇（30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の雄、15 mg/kg/日以上の雌）及び肝細胞の細胞質空胞化の病理組織学的所見（30 mg/kg/日以上の雌雄）のみであった。

- 3 箇月間反復経口投与毒性試験で観察されたリンパ器官／組織の所見は、胸腺及び脾臓重量の減少（90 mg/kg/日以上）、胸腺及び腸間膜リンパ節の萎縮（180 mg/kg/日の雌）、胸腺及び脾臓（30 mg/kg/日の雌 2 匹）並びにリンパ器官（30 mg/kg/日群の雌雄）のリンパ球密度低下であった。180 mg/kg/日の雌における胸腺重量の減少、並びに胸腺及び腸間膜リンパ節の病理組織学的所見は、休薬期間終了時まで持続して認められた。また、血液学的所見（主に 90 mg/kg/日以上の用量群で観察）は概して骨髄抑制に関連した変化であり、90 mg/kg/日以上ではこれに対応する骨髄の病理組織学的所見として細胞密度低下及び巨核球増加が認められた。6 箇月間反復経口投与毒性試験でリンパ器官／組織に観察された所見は、胸腺重量の減少（60 mg/kg/日の雌）、並びに胸腺のリンパ球密度低下及び有糸分裂像増加の病理組織学的所見（30 mg/kg/日以上の雌）のみであった。
- 3 箇月間反復経口投与毒性試験で生殖器に所見が認められ、その内訳は精巣及び精巣上体重量の減少（180 mg/kg/日の雄 4 匹、このうち雄 2 匹で休薬期間終了時まで持続）、精巣における無精液、精子形成の変化及び精原細胞残屑、精巣上体における精子減少及び精子残屑の病理組織学的所見（90 mg/kg/日以上、休薬期間終了時まで持続）、並びに休薬期間後に認められた精巣の萎縮及び軟化（180 mg/kg/日の雄 2 匹）であった。6 箇月間反復経口投与毒性試験では、観察された生殖器に関連する所見は子宮重量の減少（60 mg/kg/日の雌）のみであった。
- 3 箇月間及び 6 箇月間反復経口投与毒性試験における腎臓の所見は、90 mg/kg/日以上の雌における尿細管の鉱質沈着及び好塩基性尿細管（3 箇月間反復経口投与毒性試験）、並びに 30 mg/kg/日の雌及び 60 mg/kg/日の雌雄における髄質間質の鉱質沈着及び壊死（6 箇月間反復経口投与毒性試験）の病理組織学的所見のみであった。
- 3 箇月間及び 6 箇月間反復経口投与毒性試験で認められた副甲状腺所見は、雌にのみ認められ、90 mg/kg/日以上（3 箇月間反復経口投与毒性試験）で認められた不可逆的な細胞質空胞化及び 30 mg/kg/日以上（6 箇月間反復経口投与毒性試験）で認められた主細胞の細胞質空胞化の病理組織学的所見のみであった。

- 6 箇月間反復経口投与毒性試験では、NOAEL は 15 mg/kg/日と判断した（Day 176 におけるロナファルニブの AUC_{last} 及び C_{max} は、雄でそれぞれ 2.31 μg·h/mL 及び 0.509 μg/mL、雌でそれぞれ 14.1 μg·h/mL 及び 1.64 μg/mL であった）。15 mg/kg/日における AUC_{last} 及び C_{max} は、ヒトに 150 mg/m^2 BID での投与時の曝露量のそれぞれ 0.06～0.34 倍及び 0.19～0.62 倍に相当する。

サル

- 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、60 mg/kg/日で剖検前の Day 17 及び Day 58 に雄各 1 匹を安楽死させた。いずれの個体も摂餌量減少及び中等度の体重減少、軟便及び／又は泥状便、重度の胸腺萎縮、軽度の脾臓萎縮、並びに軽度から中等度のリンパ節萎縮が認められ

た。これら個体の急性症状は、失血（多臓器の出血）、血液量減少及びストレスによるものであった。瀕死状態となったこれらの個体の臨床病理所見及び剖検所見は、概して脱水、下痢、失血、滲出性体液欠乏及びストレスで予想される所見と一致していた。3 箇月間及び 1 年間反復経口投与毒性試験で観察された投与に関連した毒性徴候は概して便に関連した所見（すなわち、軟便、泥状便、下痢、液状便及び無形便）であり、嘔吐（3 箇月間経口投与毒性試験のみ）及び摂餌量減少も認められた。

- ロナファルニブをサルに最長 1 年間反復経口投与試験で得られた所見より、標的器官／組織は、肝臓、リンパ系器官／組織、骨髄、生殖器、眼、消化器系並びに副腎であると考えられた。
  - 3 箇月間反復経口投与毒性試験では 15 mg/kg/日以上で肝臓の所見が認められ、観察された所見は肝重量の増加及び生化学的バイオマーカーの阻害／誘導であった。肝重量の増加は、1 年間反復経口投与毒性試験でも 10 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌で認められたが、それに対応する病理組織学的所見は認められなかった。
  - 3箇月間反復経口投与毒性試験では、骨髄を含むリンパ器官／組織において、60 mg/kg/日で骨髄造血の抑制が認められ、これに対応する所見として、30 mg/kg/日以上で軽微から軽度の骨髄細胞密度の低下が認められた。30 mg/kg/日以上では、軽微から中等度の胸腺リンパ組織細胞密度の低下も認められた。1 年間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/日以上で脾臓及び胸腺重量の減少が認められた。また、対照群及びロナファルニブの全用量群で胸腺のリンパ球萎縮が認められ、20 mg/kg/日以上の用量群（雄）でその発現頻度及び重症度がわずかに増加した。
  - 生殖器の所見は 1 年間反復経口投与毒性試験のみで認められ、観察された所見は、精巣及び精巣上体（10 mg/kg/日以上）、前立腺（40 mg/kg/日）、並びに卵巣（20 mg/kg/日以上）の重量減少であった。病理組織学的所見は、20 mg/kg/日以上で精巣（軽度から重度の精細管萎縮）及び精巣上体（無精液）に認められ、40 mg/kg/日では前立腺及び精嚢（軽微から軽度の萎縮）にも認められた。
  - 眼の所見として、60 mg/kg/日（3 箇月間反復経口投与毒性試験）及び 40 mg/kg/日の 2 匹（1 年間反復経口投与毒性試験）で杆体錐体層における網膜視細胞の単細胞壊死が認められた。
  - 3箇月間反復経口投与毒性試験における消化管所見として、30 mg/kg/日以上で腸内容物の軟化又は水様化、15 mg/kg/日以上で用量依存的な軟便、60 mg/kg/日のすべてのサル及び 30 mg/kg/日で散発的に泥状便等が認められた。1 年間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌で、小腸粘膜固有層に組織球の軽微な蓄積が認められた。
  - 1年間反復経口投与毒性試験で認められた副腎の所見は、40 mg/kg/日の副腎重量の増加及び 40 mg/kg/日の雄における束状帯の空胞化の減少のみであった。
- 1 年間反復経口投与毒性試験では、NOAEL は 10 mg/kg/日未満と判断した（Day 363 におけ

るロナファルニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、雄でそれぞれ 25.2 μg·h/mL 及び 1.63 μg/mL、雌でそれぞれ 13.0 μg·h/mL 及び 1.31 μg/mL であった）。10 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、ヒトに 150 mg/m^2 BID での投与時の曝露量のそれぞれ 0.32～0.61 倍及び 0.50～0.62 倍に相当する。

遺伝毒性試験

- ロナファルニブの遺伝毒性を、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験、並びにロナファルニブを投与したマウスを用いた *in vivo* 小核形成試験等の一連の標準的な試験で評価した。全ての試験で結果は陰性であり、ロナファルニブの遺伝毒性を有する可能性は低いことが示された。

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

- ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の予備試験において、雄では 30 mg/kg/日以上で投与に関連した糞便関連の所見が認められ、90 mg/kg/日以上で用量依存的な体重減少（Week 1 のみ）、180 mg/kg/日で両側精巣重量の減少が認められた。90 mg/kg/日以上の雌は、投与開始から 2 週間以内に死亡が確認されたか、瀕死状態となったために安楽死させ、残っていた 180 mg/kg/日の雌は、17 回の投与後（Day 23）に顕著な体重減少及び過度の糞便関連の一般状態の変化が認められたために安楽死させた。90 mg/kg/日以上では、同様の体重減少及び糞便に関連する一般状態の変化が認められたが、影響の重症度は低かった。90 mg/kg/日以上では血液学的検査項目に、120 mg/kg/日以上では血液生化学検査項目に、投与に関連した変化が認められた。180 mg/kg/日では、骨髄抑制（病理組織学的評価に基づく細胞密度低下）と一致した血液学的検査所見が認められた。180 mg/kg/日では、副甲状腺、胸腺、骨髄及び腎臓に、投与に関連した病理組織学的検査所見の変化が認められた。90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日で黄体数が減少し、120 mg/kg/日で着床前胚損失率が上昇し、90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日で着床後胚損失率が上昇した。親動物の一般毒性に関する NOAEL は、雄で 30 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日未満、親動物の生殖機能に関する NOAEL は、雄で 180 mg/kg/日以上、雌で 120 mg/kg/日、初期胚発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。
- ラットを用いた雌の受胎能及び初期胚発生に関する試験の GLP 試験では、30 mg/kg/日以上で交配前投与期間中の体重及び摂餌量の減少、並びに着床前及び着床後の胚損失率の上昇が認められた。交配能力及び受胎能に関して、投与と関連した所見は認められなかった。母動物の一般毒性及び初期胚発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。また、母動物の生殖機能に関する NOAEL は 60 mg/kg/日以上と判断した。
- ラットを用いた雄の受胎能及び初期胚発生に関する試験の GLP 試験では、90 mg/kg/日以上の雄に一般状態の変化が認められ、180 mg/kg/日の雌雄に体重増加量の減少が認められ

た。180 mg/kg/日では、精巣上体及び精巣において臓器重量の減少及び肉眼所見が認められた。90 mg/kg/日以上では雄受胎率の用量依存的な低下が認められた。投与と関連した着床前の胚損失率の上昇が 90 mg/kg/日で認められ、着床後の胚損失率の上昇が 180 mg/kg/日で認められた。また、90 mg/kg/日以上では胚損失により母動物あたりの着床数が減少した。雄親動物の一般毒性、雄の生殖機能及び初期胚発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。

胚・胎児発生に関する試験

- ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の予備試験では、30 mg/kg/日以上で母動物の体重及び体重増加量に用量依存的な減少が認められ、60 mg/kg/日以上で一般状態の変化（赤色の膣分泌物、ケージ受け皿の赤色の汚れ、糞粒の大きさ及び／又は数の減少）が認められた。30 mg/kg/日では妊娠子宮重量は対照群より少なかった。60 mg/kg 及び 120 mg/kg の用量では早期吸収率が 100%となり、30 mg/kg/日でみられた吸収についてはロナファルニブとの関連は不明であった。母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。
- ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の GLP 試験では、30 mg/kg/日で、投与に関連した母動物での体重減少（着床後胚損失率の上昇及び胎児数の減少に起因）、胎盤の所見、並びに胎児体重減少が認められた。母動物の一般毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日以上、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 15 mg/kg/日と判断した。
- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の予備試験では、180 mg/kg/日の雌 2 匹が流産し、この群のすべてのウサギは、ケージ受け皿に血液が認められたために妊娠 21 日目又は妊娠 22 日目に安楽死させた。30 mg/kg/日以上で、吸収数の増加により被験物質に関連した着床後胚損失率の上昇が認められ、90 mg/kg/日で認められた後期胚吸収 1 例を除き、すべての吸収胚は早期吸収であることが明らかになった。母動物の一般毒性に関する NOAEL は 90 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日未満と判断した。
- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の GLP 試験では、母動物での毒性所見として 120 mg/kg/日で流産、ケージ受け皿内の赤色物質、尿の変色及び体重減少が認められた。また、40 mg/kg/日以上で、膣周囲の赤色又は赤褐色の物質、及び糞粒数の減少も認められた。120 mg/kg/日では着床後胚損失率の上昇（主として早期吸収に起因）及び胎児体重の減少が認められ、10 mg/kg/日で胎児骨格の奇形及び変異の発現頻度が上昇した。母動物の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日未満と判断した。なお、妊娠 19 日目で認められたロナファルニブの $AUC_{0\text{-}24}$（11.7 μg·h/mL）及び C_{max}（1.87μg/mL）は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ 0.28 倍及び 0.71 倍に相当する。

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

- ラットを用いた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の GLP 試験では、20 mg/kg/日で F0 母動物の体重増加抑制のみが一般毒性として認められ、出生前及び出生後の発生及び母体の機能に対する毒性は認められなかった。F0 母動物に対する一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日、次世代の発生に関する NOAEL は 20 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断した。

毒性発現の機序に関する試験

- サル又はヒトの造血前駆細胞におけるロナファルニブ（50 μmol/L まで）が骨髄毒性作用を示す可能性を 2 つの *in vitro* 試験で評価した。ロナファルニブにより、サル及びヒト骨髄培養中の顆粒球・マクロファージ系前駆細胞（CFU-GM）、巨核球系前駆細胞（CFU-Mk）、前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）に用量と関連した増殖抑制が誘発された。CFU-Mk はサル骨髄培養で CFU-GM 及び BFU-E よりも感受性が高かったが、BFU-E はヒト培養で CFU-GM 及び CFU-Mk よりも感受性が高かった。

- ラットを用いた 1 箇月間反復経口投与による腎毒性試験で認められた臨床病理学的変化は、カルシウム恒常性の変化と一致しており、腎臓及び副甲状腺に病理組織学的変化が認められた。所見は、細胞表面のカルシウム感受性受容体の活性化と一致しているように思われた。

- サルを用いた 3 箇月間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験では、15 mg/kg/日以上で投与に関連する ERG の変化が認められた。60 mg/kg/日では暗順応 ERG 振幅の大幅な低下が認められ（Week 2 に最大）、網膜の導電率への影響から、杆体細胞の機能が軽度の暗視障害を引き起こすと予想される程度まで低下する可能性が示唆された。60 mg/kg/日では、消化管障害を示唆する一般状態所見及び造血を示唆する血液学的パラメータの低下もより顕著に認められた。

不純物の毒性試験

- 遺伝毒性試験として実施した細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験、並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験において不純物の毒性を評価した。全ての試験で結果は陰性であった。

- 1%の Compound W（ロナファルニブの不純物）を添加したロナファルニブの遺伝毒性を評価したマウス小核試験において、雄では全用量群で、雌では 40 mg/kg/日以下で骨髄中 PCE の増加は認められなかった。80 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日の雌に骨髄 PCE のわずかな増加が認められたが、これらの増加は投与と関連なしと判断された。

- ロナファルニブの 3 種の不純物を最高用量として 0.613/0.131/1.758 mg/kg（Compound W／不純物 A* ／ 不純物 B* ）で投与した時、死亡例はなく、身体検査、ケージサイドでの観察、体重、体重変化量、摂餌量、臨床病理検査値（血液生化学検査、血液学的検査、

***新薬承認情報提供時に置き換え**

凝固検査及び尿検査)、剖検、絶対及び相対臓器重量、又は病理組織学的検査での変化は認められなかった。したがって、この試験の条件下では、Sprague Dawley ラットに最長 28 日間反復経口投与した時のロナファルニブ原薬の 3 種の不純物の混合物の無毒性量は投与した最高用量であった。この試験における最高用量は、400 mg のロナファルニブ中に存在する 3 種の不純物の安全性を確認するのに十分な用量であった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス単回経口投与毒性試験

GLP 下で実施した単回経口投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液)、300、1000、1500 又は 2000 mg/kg の用量で、雌雄 CD-1 マウス（対照群は雌雄各 2 匹、被験物質投与群は雌雄各 5 匹）に経口投与（10～20 mL/kg）した（SN 97266)。なお、Day 14 ですべての個体を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重及び摂餌量等とした。

その結果、2000 mg/kg の投与後約 24 時間以内（雄 2 匹及び雌 1 匹）及び Day 3（雄 1 匹及び雌 1 匹）で死亡例が認められた。また、1500 mg/kg の投与後約 24 時間（雌 1 匹）及び Day 3（雌 1 匹）で死亡例が認められた。2000 mg/kg（雌雄）及び 1500 mg/kg（雌 1 匹）での死亡前に観察された一般状態の変化は、活動性低下、運動失調、振戦、努力呼吸、冷触感及び／又は虚脱であった。2000 mg/kg の雄及び 1000 mg/kg 以上の雌で便量減少が認められ、2000 mg/kg の雌 1 匹で投与後 24 時間の時点で無便であった。また、2000 mg/kg の雄で体重増加量が対照群と比較して減少した。Day 4 より後の時点では投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。なお、摂餌量に投与と関連した影響は認められなかった。

以上より、ロナファルニブをマウスに単回経口投与した時の 50%致死量（LD_{50}）は、雄で 1980 mg/kg、雌で 2008 mg/kg であった。

さらに、GLP 下で実施した単回投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液)、300、1000、1500 又は 2000 mg/kg の用量で、雌雄 CD-1 マウス（対照群は雌雄各 2 匹、被験物質投与群は雌雄各 5 匹）に経口投与（10～20 mL/kg）した（SN 96027)。なお、Day 14 ですべての個体を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重及び摂餌量等とした。その結果、2000 mg/kg の投与後約 24 時間以内（雄 1 匹及び雌 1 匹）及び Day 3（雄 1 匹及び雌 2 匹）で死亡例が認められた。また、1500 mg/kg の投与後約 24 時間（雌 1 匹）で死亡例が認められた。1500 mg/kg 以上で死亡前（投与後 5～約 24 時間）に認められた一般状態の変化は、活動性低下、振戦及び便量減少（2000 mg/kg のみ）であった。また、1000 mg/kg の雄 1 匹において、Day 2 及び Day 3 に便量減少が認められた。Day 3 より後の時点では投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。また、体重及び摂餌量に投与と関連した影響は認められなかった。

以上より、ロナファルニブをマウスに単回経口投与した時の LD_{50} は、雄で 2022 mg/kg、雌で 1868 mg/kg であった。

2.6.6.2.2 マウス単回腹腔内投与毒性試験

GLP 下で実施した単回腹腔内投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、100、200、400、600 又は 1000 mg/kg の用量で、雌雄 CD-1 マウス（対照群は雌雄各 2 匹、被験物質投与群は雌雄各 5 匹）に単回腹腔内投与（10 mL/kg）した（SN 96028）。なお、Day 14 ですべての個体を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重及び摂餌量等とした。その結果、1000 mg/kg の投与後約 5 時間（雄 1 匹及び雌 2 匹）、24 時間（雄 2 匹及び雌 1 匹）及び Day 3（雄 1 匹）、600 mg/kg の投与後約 24 時間（雄 1 匹及び雌 1 匹）及び Day 3（雄 1 匹及び雌 1 匹）並びに 400 mg/kg の Day 4（雌 1 匹）で死亡例が認められた。1000 mg/kg では、投与後 15 分から約 24 時間以内で活動性低下、振戦、冷触感、便量減少の一般状態の変化が認められた。600 mg/kg 群では、同様の一般状態の変化が Day 2 で認められた（その後 Day 3 で雄 1 匹及び雌 1 匹が死亡）。なお、活動性低下は、400 mg/kg でも認められた。600 mg/kg の雄 1 例で Day 8 から Day 11 までに認められた腹部膨満を除き、Day 4 より後の時点では投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。600 mg/kg の雄で Day 1 から Day 8 までの体重増加量が対照群と比較して減少し、生存していた 1000 mg/kg の雄では Day 9 から Day 15 まで体重が減少した。なお、体重（雌）及び摂餌量（雌雄）に投与と関連した影響は認められなかった。

以上より、ロナファルニブをマウスに単回腹腔内投与した時の LD_{50} 値は、雄で 716 mg/kg、雌で 772 mg/kg であった。

さらに、GLP 下で実施した単回腹腔内投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、100、400、600 又は 1000 mg/kg の用量で、雌雄 CD-1 マウス（対照群は雌雄各 2 匹、被験物質投与群は雌雄各 5 匹）に単回腹腔内投与（10 mL/kg）した（SN 97267）。なお、Day 14 ですべての個体を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重及び摂餌量等とした。その結果、1000 mg/kg のすべての個体が投与後 5 時間までに死亡した。また、600 mg/kg の投与後 5 時間（雌 1 匹）、24 時間（雄 1 匹、雌 3 匹）、並びに Day 3（雄 3 匹）、400 mg/kg の投与後約 24 時間（雌 1 匹）、Day 4（雌 2 匹）、並びに Day 5（雄 1 匹）で死亡例が認められた。1000 mg/kg で死亡に伴って認められた一般状態の変化は、活動性低下、振戦、運動失調、努力呼吸及び痙攣であった。600 mg/kg 以下で死亡前に認められた一般状態の変化は、1000 mg/kg で認められたものと概ね同様であったが、症状が現れるタイミングは遅かった（投与後 5～24 時間）。600 mg/kg 以下で観察されたその他の一般状態の変化は、無便、軟便、便量減少、冷触感、泌尿生殖器周囲の黄染及び腹部膨満であった。Day 6 より後の時点では、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。600 mg/kg 及び 400 mg/kg の Day 1 から Day 8 までの体重増加量が対照群と比較した減少したが、Day 9 から Day 15 では体重増加量に投与と関連した変化は認められなかった。また、摂餌量に投与と関連した変化は認められなかった。

以上より、ロナファルニブをマウスに単回腹腔内投与した時の LD_{50} 値は、雄で 489 mg/kg、雌で 375 mg/kg であった。

2.6.6.2.3 ラット単回経口投与毒性試験

GLP 下で実施した単回経口投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、300、1000 又は 2000 mg/kg の用量で、雌雄の Sprague Dawley ラット（対照群は雌雄各 2 匹、被験物質投与群は雌雄各 5 匹）に経口投与（10～20 mL/kg）した（SN 96025）。Day 14 ですべての個体を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重及び摂餌量等とした。その結果、2000 mg/kg の Day 5（雌 1 匹）で死亡例が認められた。一般状態の変化は、1000 mg/kg 以上で便量減少（雌のみ）、2000 mg/kg の Day 4 で雄 1 匹に軟便が認められた。2000 mg/kg の Day 1 から Day 8 まで、対照群と比較して体重増加量の減少が認められたが、Day 9 から Day 15 まではいずれの投与群でも投与に関連した体重増加量の変化は認められなかった。また、摂餌量に投与と関連した変化は認められなかった。

以上より、ロナファルニブをラットに単回経口投与した時の LD_{50} 値は、雄で 2000 mg/kg を超える量、雌で 2197 mg/kg であった。

2.6.6.2.4 ラット単回腹腔内投与毒性試験

GLP 下で実施した単回腹腔内投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、30、100、200、400 又は 600 mg/kg の用量で、雌雄の Sprague Dawley ラット（対照群は雌雄各 2 匹、被験物質投与群は雌雄各 5 匹）に単回腹腔内投与（10 mL/kg）した（SN 96026）。なお、Day 14 ですべての個体を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重及び摂餌量等とした。その結果、600 mg/kg の投与後約 6 時間（雌 2 匹）及び 24 時間（雄 3 匹及び雌 1 匹）、400 mg/kg の Day 2（雌 2 匹）で死亡例が認められた。400 mg/kg 以上で死亡に伴って認められた一般状態の変化は、冷触感、虚脱、努力呼吸、チアノーゼ及び泌尿生殖器周囲の黄染であった。400 mg/kg の雌 2 匹では、死亡直前に振戦も認められた。投与に関連した一般状態の変化として、活動性低下（30 mg/kg 以上）、運動失調（100 mg/kg 以上）、円背位（200 mg/kg 以上）も認められた。600 mg/kg のほとんどの個体では、投与後 15～30 分以内に活動性低下及び円背位が認められた点に注意すべきである。概して、これらの所見は投与後 5 時間まで持続したが、400 mg/kg の雌 1 匹は Day 2 の死亡前に活動性低下が認められた。400 mg/kg 以上では軟便、400 mg/kg の雄 1 匹では Day 4 まで便量減少も認められた。400 mg/kg の雄 1 例で認められた持続性の腹部膨満を除き、Day 4 より後の時点では投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。200 mg/kg 以上では、雄で Day 1 から Day 8 まで対照群（雄）と比較して体重増加量の減少が認められた。Day 9 から Day 15 までにいずれの投与群でも投与に関連した体重増加量の変化は認められなかった。試験期間を通じて投与に関連した摂餌量の変化はなかった。

以上より、ロナファルニブをラットに単回腹腔内投与した時の LD_{50} 値は、雄で 591 mg/kg、雌で 500 mg/kg であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験

GLP 下で実施した反復経口投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、30、90 又は 180 mg/kg の用量で、雌雄の Sprague Dawley ラット（各群雌雄各 15 匹）に 1 日 1 回、91～93 日間、経口投与（5 mL/kg）した（SN 96030）。また、回復性を評価するため対照群及び 180 mg/kg/日投与群には 3 箇月間の投与期間終了後に 5 週間の休薬期間を設けた（各群雌雄各 5 匹）。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、生化学検査（肝臓）、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、尿検査）、臓器重量、並びに肉眼検査及び病理組織学的検査とした。TK の評価は、Day 1 及び Day 57 に採取した血漿試料を用いてサテライト動物（各群雌雄各 10 匹）で実施した。その結果、180 mg/kg/日の Week 3（雌 1 匹）及び Week 12（雌 1 匹）で死亡例が認められた。剖検では、両個体ともに削痩し、色素鼻漏が認められた。Week 3 に死亡が確認された雌の死因は明らかではなかった。Week 12 に死亡が確認された雌は Week 9 に眼が蒼白となり、貧血に続発したと考えられる両側性眼底蒼白化が認められた。病理組織学的検査では、ラットに中等度の小葉中心性肝細胞壊死、肝細胞有糸分裂の軽度の増加及び軽度の小葉中心性色素沈着が認められた。これらの変化は貧血及びそれに伴う肝臓の小葉中心性低酸素状態と一致していた。なお、30 mg/kg/日及び 90 mg/kg/日でも死亡例（いずれも雌 1 匹）が認められたが、実験手技による人為的な影響によるもので、被験物質の投与に起因するものではなかった。

30 mg/kg/日以上で一過性の流涎が認められ、その発現及び発現率は用量依存的であった。試験の最後の 2 週間に、180 mg/kg/日の雌で色素鼻漏及び便量減少が認められ、この用量群で投与を継続しても忍容性が不良であることが示唆された。90 mg/kg/日以上の群では、対照群と比較して体重増加率が低下したことにより、投与に関連した体重の減少（7%～15%）が認められた。Week 1 では 180 mg/kg/日で摂餌量の一過性の絶対的減少（雄で 9%、雌で 23%）及び相対的減少（雄で 7%、雌で 21%）が認められたが、その後の投与期間中に投与と関連した摂餌量の変化は認められなかった。90 mg/kg/日以上の雄では、絶対及び相対摂水量の時間及び用量依存的な増加が認められた。休薬期間終了時に、投与に関連した一般状態の変化及び体重の変化は認められなかったが、180 mg/kg/日の雌における絶対及び相対摂水量は対照群よりそれぞれ 18%及び 30%大きかった。なお、投与と関連した眼科学的検査所見の変化は認められなかった。

肝ミクロソームの生化学的評価では、雌雄において、30 mg/kg/日以上でベンズフェタミン N-脱メチル化酵素（CYP2B）、7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素（CYP1A1、1A2、2B）、7-ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素（CYP3A）、並びに 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素（CYP1A1）について投与と関連した肝酵素の誘導が示唆された。また、30 mg/kg/日及び 90 mg/kg/日の雌では酵素阻害の可能性が示された。これらの作用は 5 週間の休薬期間後に可逆性を示した。

血液学的検査所見は概ね骨髄抑制と関連しており、90 mg/kg/日以上で雌雄に軽微から重度、30 mg/kg/日で雌に軽微の白血球数減少が、90 mg/kg/日以上の雌及び 180 mg/kg/日の雄に軽微から重度の血小板数減少が、並びに Week 5 及び Week 13 に 90 mg/kg/日以上の雌雄に赤血球パラメー

タ（ヘマトクリット、赤血球数、ヘモグロビン）に対する軽微から軽度の影響がみられた。また、180 mg/kg/日の個体では平均赤血球血色素量（MCH）及び平均赤血球容積（MCV）の軽微な減少が認められ、180 mg/kg/日の雌では平均赤血球血色素濃度（MCHC）の軽微な低下が認められた。Week 13 の骨髄評価は血液学的検査の結果と一致していた。休薬期間終了時には、180 mg/kg/日の個体の血液学的パラメータ並びに骨髄細胞学的検査及び病理組織学的検査結果は、対照群と同程度であるか、対照群と軽微から軽度の差であったことから、造血系への影響は可逆的であることが示唆された。

凝固パラメータに対する投与と関連した影響は、180 mg/kg/日の雌雄におけるプロトロンビン時間及び／又は活性化部分トロンボプラスチン時間の軽微から軽度の短縮のみであった。休薬期間後に凝固作用は可逆性を示した。

血液生化学検査値の変化としては、Week 5 及び Week 13 に、90 mg/kg/日及び／又は 180 mg/kg/日の雄及び／又は雌において、対照群と比較してアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性、アルカリホスファターゼ（ALP）活性及び／又は γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）活性の軽微な上昇が認められた。血液生化学検査値の変化から肝酵素活性の上昇が示され、酵素の誘導が示唆された。対照群と比較して、90 mg/kg/日以上で血清タンパク濃度の低下が認められ、90 mg/kg/日（雌のみ）及び 180 mg/kg/日（雌雄）でトリグリセリド濃度の低下が認められた。180 mg/kg/日の雄では対照群と比較して血清リン濃度が低下していたことから、カルシウム又はリンの代謝、再吸収及び／又は排泄の変化が示唆された。対照群と比較して、90 mg/kg/日以上で雌雄ともにカルシウム尿の軽微から顕著な増加が認められた。対照群と比較して、30 mg/kg/日以上の雄及び 90 mg/kg/日以上の雌雄で、尿中リン排泄量の軽微な減少が認められた。90 mg/kg/日以上では、雌雄ともに尿量増加とそれに伴う尿浸透圧低下も認められた。これらの所見を総合すると、雄の血液生化学検査値の変化及び雌雄の尿検査所見から、カルシウム又はリンの代謝、再吸収及び／又は排泄の変化が示唆された。180 mg/kg/日の雌 1 匹における GGT 活性の上昇を除き、血液生化学検査及び尿検査に認められた影響は休薬期間終了時に可逆性を示した。

90 mg/kg/日以上では、対照群と比較して相対肝重量の高値（雄で 18%～40%、雌で 23%～60%）及び相対胸腺重量の低値（雄で 19%～37%、雌で 48%～60%）が認められた。脾臓の相対重量の減少が、90 mg/kg/日及び 180 mg/kg/日の雌（両用量とも 15%）及び 180 mg/kg/日の雄（28%）で認められた。臓器重量の変化は概して雌でより顕著であった。180 mg/kg/日の雄 4 匹では、精巣及び精巣上体重量の減少が認められた。休薬期間終了時には、180 mg/kg/日の雌で胸腺重量の低値が持続し、180 mg/kg/日の雄 2 匹で精巣及び精巣上体重量の低値が認められた。

Week 14 に認められた投与に関連した肉眼所見は、180 mg/kg/日の雌における胸腺及び腸間膜リンパ節の萎縮のみであった。休薬期間後、180 mg/kg/日の雄 2 匹で精巣の萎縮及び軟化が認められた。30 mg/kg/日での病理組織学的検査では、雌 2 匹の胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球密度低下のみであった。90 mg/kg/日以上では、病理組織学的所見が雌雄の肝臓（小葉中心性肥大及び空胞化）、骨髄（抑制：細胞密度低下及び巨核球増加）及びリンパ器官（リンパ球密度低下）、雄の精巣（無精液症、精子形成の変化、精原細胞残屑）及び精巣上体（精子減少及び精子残屑）、雌の副甲状腺（空胞化）、腎臓（尿細管の鉱質沈着及び好塩基性尿細管）、並びに膵

臓（単細胞壊死）に認められた。雄の精巣及び精巣上体並びに雌の副甲状腺（細胞質空胞化）、胸腺、腎臓、膵臓及び腸間膜リンパ節における所見は、休薬期間中も持続した。

Day 1 及び 57 に 30～180 mg/kg/日の用量増加に伴って、ロナファルニブ曝露量（AUC_{0-24} に基づく）が全般的に増加した。Day 1 では、この増加は 30～90 mg/kg/日の用量範囲では雌雄ともに用量と比例した水準を上回っていたが、90～180 mg/kg/日の用量範囲では、雄では用量と比例した水準を下回り、雌では用量と比例していた。Day 57 では、曝露量の増加は雌雄ともに用量と比例した水準を上回っていた。Day 1 及び Day 57 では全用量で雌の方が曝露量が大きかった（Day 1 で 2.1～6.0 倍、Day 57 で 2.1～2.5 倍）。全般的に曝露量は Day 1 より Day 57 でわずかに大きく、30 mg/kg/日の雄（AUC_{0-24}：3.8 倍）を除き、ロナファルニブ蓄積は認められなかった（蓄積比 <2）。TK 評価の詳細をモジュール 2.6.4（2.6.4.3.3.1 項）に示す。

以上より、全身毒性は 30 mg/kg/日で認められ、観察された所見は、投与後の一過性の流涎、摂水量の増加、尿中リン排泄量の減少、肝酵素の誘導／阻害、リンパ球密度低下（胸腺及び脾臓）、並びに白血球数減少を伴う骨髄抑制（雌のみ）であった。90 mg/kg/日以上で標的器官を特定した（雌雄の肝臓、骨髄、リンパ器官、雄の精巣及び精巣上体、雌の副甲状腺及び腎臓）。以上より、NOAEL は雌雄ともに 30 mg/kg/日未満であった（Day 57 における 30 mg/kg/日でのロナファルニブの AUC_{0-24} 及び C_{max} は、雄でそれぞれ 17.1 μg·h/mL 及び 2.14 μg/mL、雌でそれぞれ 36.7 μg·h/mL 及び 3.78 μg/mL）。

2.6.6.3.2 ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験

GLP 下で実施した反復経口投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、15、30 又は 60 mg/kg の用量で、雌雄の Sprague Dawley ラット（各群雌雄各 15 匹）に 1 日 1 回 26 週間、経口投与（5 mL/kg）した（SN 96034）。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、尿検査）、臓器重量、並びに肉眼検査及び病理組織学的検査等とした。TK の評価は、Day 1 及び Day 176 に採取した血漿試料を用いてサテライト動物（各群雌雄各 15 匹）で実施した。その結果、死亡は認められず、一般状態、眼科学的検査、血液凝固検査及び肉眼検査に投与と関連した影響は認められなかった。30 mg/kg/日以上の雌及び／又は雄の体重及び体重増加量に、投与と関連した減少が認められた。60 mg/kg/日の雄及び雌の体重減少は、それぞれ Week 5 及び Week 6 から統計的に有意となり（$p \leqq 0.05$）、試験の残り期間を通じて持続した（Week 27 の雌を除く）。30 mg/kg/日の雌では、体重減少が Week 18～21 及び Week 23～25 に統計的に有意となった（$p \leqq 0.05$）。Week 1 では、60 mg/kg/日の雌に、投与と関連した統計的に有意な摂餌量の減少が認められた（$p \leqq 0.05$）。

血液学的検査項目に対する影響としては、15 mg/kg/日以上における雌雄の赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの軽微な増加、30 mg/kg/日以上の雌及び 60 mg/kg/日の雄における MCV の軽微から軽度の減少、30 mg/kg/日以上の雌における MCHC の軽度の低下、30 mg/kg/日以上の雄及び 60 mg/kg/日の雌における好酸球絶対数の減少が認められた。血液生化学検査項目における投与に関連した変化としては、60 mg/kg/日の雌雄における尿素窒素の軽微な増加、15 mg/kg/日以上の雌における総タンパク、アルブミン、A/G 比の軽度から中等度の低下、15 mg/kg/日以上の雄に

おけるグロブリンの軽微な上昇及び A/G 比の低下、15 mg/kg/日以上の雌におけるコレステロールの軽度の低下、30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の雄及び 15 mg/kg/日以上の雌における ALP の軽度の上昇、30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の雌における無機リンの軽度から中等度の増加、並びに 60 mg/kg/日の雌雄におけるクロライド値の軽微な低下が認められた。尿検査項目に対する投与と関連した影響として、60 mg/kg/日の雌における尿量の軽度の増加及び尿浸透圧の軽度の低下、15 mg/kg/日以上の雄における軽微から軽度の尿中カルシウム排泄量の増加、60 mg/kg/日の雌雄における尿中無機リン及び尿中カリウム排泄量の軽微から軽度の増加、並びに 30 mg/kg/日以上の雌雄における軽微から軽度の尿中ナトリウム及び尿中クロライド排泄量の増加が認められた。

投与に関連した統計的に有意（$p \leqq 0.05$）な臓器重量の変化は、60 mg/kg/日の雌における下垂体、子宮及び胸腺の絶対及び相対重量の減少のみであった。

30 mg/kg/日以上で、腎臓の髄質間質の鉱質沈着及び壊死（雄及び／又は雌）、肝臓の肝細胞質空胞化（雌雄）、副甲状腺の主細胞質空胞化（雌のみ）、胸腺のリンパ球密度低下及び有糸分裂像の増加（雌のみ）等の所見が認められた。

ロナファルニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} に基づく）は、全般的に雌雄とも 15～60 mg/kg/日の範囲で用量と比例した水準を上回って増加した。血漿中ロナファルニブ濃度は雄より雌の方が高く、曝露量は雄より雌の方が 2～8 倍大きかった。血漿中ロナファルニブ濃度は Day 1 より Day 176 の方が高かったが、30 mg/kg/日を投与した雄（C_{max} 3.5 倍、AUC_{last} 4.7 倍）を除き、定量可能な蓄積は認められなかった（蓄積比は2未満）。TK 評価の詳細をモジュール 2.6.4（2.6.4.3.3.2 項）に示す。

以上より、投与に関連した臨床病理検査項目の変化がすべての用量群で認められたが、15 mg/kg/日ではこれらの変化の程度が軽微から軽度であったことに基づき、同用量で観察された臨床病理検査値への影響は毒性学的意義に乏しいと判断された。30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の個体で臨床病理検査値、臓器重量及び病理組織学的所見に毒性変化が認められたことに基づき、NOAEL は雌雄ともに 15 mg/kg/日と判断された（Day 176 における 15 mg/kg/日でのロナファルニブの AUC_{last} 及び C_{max} は、雄でそれぞれ 2.31 μg·h/mL 及び 0.509 μg/mL、雌ではそれぞれ 14.1 μg·h/mL 及び 1.64 μg/mL）。

2.6.6.3.3 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試

GLP 下で実施した反復経口投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、15、30 又は 60 mg/kg の用量で、雌雄のカニクイザル（各群雌雄各 4 匹）に 1 日 1 回 91～93 日間経口投与（5 mL/kg）した（SN 96612）。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査（ECG）、身体検査（Week 4 及び Week 12 の呼吸数を含む）、生化学検査、臨床病理検査（血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、尿検査）、臓器重量、並びに肉眼検査及び病理組織学的検査等とした。また、Day 1、57 及び 91 に採取した血漿試料で TK 解析を実施した（Day 91 については時点 0 から投与後 8 時間までの解析）。その結果、眼科学的検査、心電図、身体検査（心拍数、呼吸数、血圧又は体温）又は凝

固検査において、投与と関連した変化は認められなかった。60 mg/kg/日で剖検前の Day 17 及び Day 58 に雄各 1 匹を安楽死させた。いずれの個体も摂餌量が少なく、体重の中等度減少のほか、軟便及び／又は泥状便が認められた。Day 17 に安楽死させた雄は脱水状態で、口腔粘膜が蒼白となり、上唇に 2 箇所の粘膜出血が認められた。Day 58（Week 9）に安楽死させた雄も脱水状態であった。この個体の口腔粘膜、胸部、腹部、四肢に多数の赤色点状出血が認められた。いずれの個体にも重度の胸腺萎縮、軽度の脾臓萎縮、軽度から中等度のリンパ節萎縮が認められた。これら 2 匹の個体の急性の病的状態は、失血（多臓器の出血）、血液量減少及びストレスによるものであった。出血は重度の血小板減少症によるものであった。瀕死状態となったこれらの個体の臨床病理所見及び剖検所見は、概して脱水、下痢、失血及び滲出による喪失及びストレスで予想される所見と一致していた。

投与に関連した一般状態の変化は、軟便、泥状便及び嘔吐であった。軟便は全用量群で認められ、その発現率は用量依存的に上昇した。泥状便は 60 mg/kg/日のすべての個体で認められ、30 mg/kg/日でも散発的にみられた。泥状便は、15 mg/kg/日の雌 1 匹にも認められた。投与によって誘発された散発的な嘔吐が、60 mg/kg/日を投与した個体に Week 1、2、3、4、9 及び 12 に認められた。また、Week 9 に安楽死させた 60 mg/kg/日の雄では、身体検査時に下痢が認められた。

60 mg/kg/日の瀕死の個体 2 匹に生じた中等度の体重減少（0.3～0.5 kg）を除き、投与に関連した体重の変化は認められなかった。60 mg/kg/日を投与した個体の半数で摂餌量が約 25%～75%減少した。

肝ミクロソームの生化学的評価において、ロナファルニブ の 15 mg/kg/日以上で混合した誘導／阻害プロファイルが認められた。誘導は（全用量で）肝臓の絶対及び相対重量、ミクロソームタンパク質、CYP450 含量の増加、並びにベンズフェタミン N-脱メチル化酵素（CYP2B）及び 7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素活性（CYP1A1、1A2 及び 2B）の上昇として現れ、阻害は（全用量で）7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素（CYP1A1）及び 7-ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素（CYP3A）活性の低下として現れた。30 mg/kg/日以上でみられた血漿曝露量の減少は、CYP450 誘導及びそれに関連する肝重量増加の直接的な結果であった可能性が高い。臨床では、混合した誘導／阻害プロファイルは薬物相互作用の可能性を示唆している。

60 mg/kg/日で骨髄造血の抑制が認められた。この用量群では、白血球数、好中球数、リンパ球数及び／又は血小板数の減少、並びに赤血球数減少、ヘモグロビン濃度低下及びヘマトクリット値低下が認められ、様々な程度の再生又は無再生が認められた。これらの変化の程度は軽微から重度であった。60 mg/kg/日の瀕死の雄 2 匹では重度の骨髄抑制、並びに末梢血中の顆粒球、血小板及び／又は赤血球パラメータの低下が認められた。生存している個体では、Week 4 に血液学的パラメータが最も強く影響を受け、Week 13 に影響が弱まったが、これは、Week 9 及び Week 13 の全身曝露量の減少と関連している可能性が高い。

投与に関連した血液生化学検査値の変化が、15 mg/kg/日以上の雄及び 30 mg/kg/日以上の雌で認められた。Week 4 及び／又は Week 13 で 30 mg/kg/日以上の雌雄及び 15 mg/kg/日の雄でコレステロール濃度の軽微から顕著な低下が認められた。コレステロールの低下は、脂質の摂取吸収の減少、代謝の変化及び／又はコレステロール合成の減少を示唆している。60 mg/kg/日では、軽微か

ら中等度の総血清タンパク質濃度の低下が認められた。60 mg/kg/日のすべての雌及び 60 mg/kg/日の雄 2 匹において、Week 4 に軽微、軽度又は中等度の血清中無機リン濃度の低下が認められ、このうち 1 匹では Week 9 の安楽死させた時点でも血清中無機リン濃度の低下が持続していた。

尿検査所見は、60 mg/kg/日の雄 3 匹における尿中無機リン排泄量の増加のみであった。

投与に関連した臓器重量の変化として、15 mg/kg/日以上で絶対及び相対肝重量の増加（13%～49%）がみられた。

投与に関連した肉眼所見は、30 mg/kg/日以上で認められた腸内容物の軟化又は水様化のみであった。30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日では、軽微から軽度の骨髄細胞密度低下及び軽微から中等度の胸腺リンパ球密度低下が認められた。さらに、60 mg/kg/日では、網膜杆体錐体層の単細胞壊死が認められたが、この所見については、影響を受けた光受容体細胞が極めて少なかったこと、並びに対照群の個体 2 匹で単一光受容体細胞壊死が認められたことから、偶発的である可能性がある。

ロナファルニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ に基づく）は、Day 1 及び Day 57 で用量の増加に伴って増加した。Day 1 では、曝露量は用量と比例した水準を上回って増加した。Day 57 では、曝露量が 15～30 mg/kg/日の範囲ではほぼ用量に比例して増加し、30～60 mg/kg/日の範囲では用量と比例した水準を下回って増加した。$AUC_{0\text{-}24}$ 値に一貫した性差は認められず（2 倍未満の差）、Day 1 と比較して Day 57 の曝露量は少なかった。TK 評価の詳細をモジュール 2.6.4（2.6.4.3.3.4 項）に示す。なお、Day 91 での曝露量値は Day 57 と同程度であると推察された。

以上より、15 mg/kg/日の所見は軽微であり、観察された所見は、軟便及び泥状便、混合型の CYP450 誘導／阻害プロファイルを伴う肝重量増加、軽微な白血球数減少（雌 1 匹）、並びに軽微から軽度のコレステロール値低下（雄 3 匹）であった。

標的器官は肝臓（15 mg/kg/日以上で絶対及び相対重量の増加）、骨髄（30 mg/kg/日以上で細胞密度低下又は抑制）及び胸腺（30 mg/kg/日以上でリンパ球密度低下）であった。これらの所見に基づくと、NOAEL は雌雄ともに 15 mg/kg/日未満であった（Day 57 における 15 mg/kg/日でのロナファルニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、雄でそれぞれ 18.2 µg·h/mL 及び 1.91 µg/mL、雌でそれぞれ 17.7 µg·h/mL 及び 2.72 µg/mL）。

2.6.6.3.4 サル 1 年間反復経口投与毒性試験

GLP 下で実施した反復経口投与毒性試験において、ロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）を、0（0.4% w/v MC 水溶液）、10、20 又は 40 mg/kg の用量で、雌雄のカニクイザル（各群雌雄各 4 匹）に 1 日 1 回 52 週間、経口投与（5 mL/kg）した（SN 96036）。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、身体検査、血圧、臨床病理検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、臓器重量、並びに肉眼検査及び病理組織学的検査等でとした。また、Day 1、177 及び 363 に採取した血漿試料について TK 解析を実施した。その結果、死亡は認められず、眼科学的検査、心電図、身体検査、血圧、肉眼検査に投与と関連した変化も認められなかった。

投与に関連した一般状態の変化として、10 mg/kg/日以上の雌雄で液状便及び無形便が認められた。

試験期間中に 40 mg/kg/日の雄において、対照群と比較して体重及び体重増加量の減少が認められた。投与期間終了時に 40 mg/kg/日の雄の体重増加量は対照群の雄の約 20%であった。10 mg/kg/日以上の雌で体重及び体重増加量に同様の傾向が認められたが、被験物質の投与に明確な関連性はなかった。10 mg/kg/日以上で雄のみに摂餌量の用量依存的減少が認められた。

リンパ球絶対数の軽度減少が 20 mg/kg/日以上の雄及び 10 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の雌に認められた。血小板数の軽度（一過性）減少が、Week 2 にのみ 40 mg/kg/日の雌雄に認められた。20 mg/kg/日以上の雌雄では、コレステロールの軽度から中等度の低値も認められた。

絶対及び相対臓器重量の投与に関連した変化が、肝臓、脾臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、副腎及び甲状腺に認められた。10 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌では、対照群と比較して絶対及び相対肝臓重量の増加が認められたが、病理組織学的検査では所見は認められなかった。10 mg/kg/日以上では、雄の脾臓及び雌雄の胸腺の絶対及び相対重量の減少が認められた。10 mg/kg/日以上では、精巣、精巣上体及び前立腺（40 mg/kg/日のみ）の絶対重量及び相対重量が対照群より少なかった。同様に、20 mg/kg/日以上で卵巣の絶対及び相対重量が減少した。雄では、10 mg/kg/日以上で甲状腺の、40 mg/kg/日で副腎の絶対及び相対重量が、対照群と比較して増加した。

病理組織学的検査では、20 mg/kg/日以上で精巣に精細管の軽度から重度の萎縮及び精巣上体に無精子症、40 mg/kg/日で前立腺及び精嚢にそれぞれ軽微から軽度の萎縮、20 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌で小腸に粘膜固有層における組織球の軽微の蓄積、並びに 40 mg/kg/日の雄で副腎に束状帯空胞化減少が認められた。また、対照群及びロナファルニブの全用量群で胸腺のリンパ組織萎縮が認められ、20 mg/kg/日以上の雄で発現率及び重症度がわずかに高かった。40 mg/kg/日の個体 2 匹では、杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の軽微な単細胞壊死も認められた。

ロナファルニブに対する曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} に基づく）は、用量の増加と共に用量と比例した水準を上回って増加した。10 mg/kg/日及び 20 mg/kg/日では、曝露量は雌より雄で 1.38～2.4 倍大きかったが、40 mg/kg/日では同程度であった。血漿中ロナファルニブ濃度は、概して Day 1 の方が Day 177 及び Day 363 より高かった。すべての用量群において、蓄積は軽微であり、個々の蓄積比は 0.419～1.95 であった。TK 評価の詳細をモジュール 2.6.4（2.6.4.3.3.5 項）に示す。

以上より、投与に関連した毒性は、糞便の異常（全用量群）、体重及び体重増加量の減少（40 mg/kg/日の雄）、並びに臨床病理所見（20 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌）であった。加えて、臓器重量の変化が全用量群で認められ、10 mg/kg/日を超える量でいくつかの標的臓器／組織（肝臓、脾臓、胸腺、精巣、精巣上体、小腸及び眼）に病理組織学的所見が認められた。以上より、NOAEL は 10 mg/kg/日未満と判断された（Day 363 におけるロナファルニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、雄でそれぞれ 25.2 μg·h/mL 及び 1.63 μg/mL、雌ではそれぞれ 13.0 μg·h/mL 及び 1.31 μg/mL）。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

非 GLP 下で実施した細菌復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 及び大腸菌株 WP2 uvrA を用い、ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解したロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の変異原性を最高 5000 μg/plate の濃度で評価した（SN 95146）。陰性対照は DMSO とした。S9 mix 非存在下で調製した陽性対照は、5 μg/plate のアジ化ナトリウム（TA1535 及び TA100）、75 μg/plate の 9-アミノアクリジン（TA97a）、5 μg/plate の 2-ニトロフルオレン（TA98）、50 μg/plate のクメンヒドロペルオキシド（TA102）及び 2 μg/plate の N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（WP2 uvrA）とした。S9 mix 存在下で調製した陽性対照は、2.5～20 μg/plate の 2-アミノアントラセンとした。試験混合物を 37°C で 48 時間インキュベートした。S9 mix 非存在下では、TA97a 及び TA100 では 313 μg/plate 以上で、TA1535 では 1250 μg/plate で復帰突然変異体コロニーに対する細胞毒性が認められた。TA102 において 156 μg/plate 以上で細菌の生育に対して軽微な細胞毒性がみられた。625 μg/plate 以上で、すべての菌株で沈殿物が認められた。なお、沈殿物の存在のために、5000 μg/plate で細菌の生育の解析ができず、TA97a 及び TA102 では 1250 μg/plate 以上で、TA1535 及び TA98 では 2500 μg/plate 以上でコロニーの計数ができなかった。その結果、S9 mix の存在下では、TA97a において 625 μg/plate 以上で復帰突然変異体コロニーに対する細胞毒性が認められ、TA102 において 313 μg/plate 以上で細菌の生育に対する軽微な細胞毒性が認められた。すべての菌株で 1250 μg/plate 以上で沈殿物が認められた。沈殿物の存在のために 5000 μg/plate では細菌の生育の解析ができず、TA97a 及び TA102 において 2500 μg/plate 以上でコロニーの計数ができなかった。陽性対照群は、陰性対照群と比較して復帰突然変異体コロニー数の 2.4 倍以上（S9 mix 非存在下）及び 4.1 倍以上（S9 mix 存在下）の増加を誘発した。S9 mix の有無にかかわらず、ロナファルニブへの曝露後に発生した復帰突然変異体数は増加しなかった。以上より、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。

さらに、非 GLP 下で実施した細菌を用いる復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 株及び大腸菌 WP2 uvrA 株を用い、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、DMSO に溶解したロナファルニブ（ロット番号 [redacted] の変異原性を最高 5000 μg/plate の濃度で評価した（SN 98556）。陰性対照は DMSO とした。S9 mix 非存在下で調製した陽性対照は、5 μg/plate のアジ化ナトリウム（TA1535 及び TA100）、75 μg/plate の 9-アミノアクリジン（TA97a）、5 μg/plate の 2-ニトロフルオレン（TA98）、200 μg/plate のクメンヒドロペルオキシド（TA102）及び 2 μg/plate の N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（WP2 uvrA）とした。S9 mix 存在下で調製した陽性対照は、2.5～20 μg/plate の 2-アミノアントラセンとした。その結果、ロナファルニブによる処置（最高 5000 μg/plate）により、S9 mix の有無にかかわらず、試験したいずれの菌株でも復帰突然変異体コロニー数の 2 倍以上の増加は誘発されなかった。変異原性の評価に必要な許容可能な細胞毒性濃度に到達し、陽性対照群は、それぞれの陰性対照群を上回る復帰突然変異体コロニー数の許容可能な増加を誘発した。以上より、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。

また、GLP 下で実施した細菌復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 株及び大腸菌 WP2 uvrA 株を用い、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、DMSO に溶解したロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の変異原性を評価した（SN 96032）。すべての菌株は、それぞれの細胞毒性用量又は 5000 μg/plate のいずれか低い方まで試験した。陰性対照は DMSO とした。S9 mix 非存在下で調製した陽性対照は、5 μg/plate のアジ化ナトリウム（TA1535 及び TA100）、75 μg/plate の 9-アミノアクリジン（TA97a）、5 μg/plate の 2-ニトロフルオレン（TA98）、50 μg/plate のクメンヒドロペルオキシド（TA102）及び 2 μg/plate の N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（WP2 uvrA）とした。S9 mix 存在下で調製した陽性対照は、2.5～20 μg/plate の 2-アミノアントラセンとした。なお、試験混合物は 37℃ で 48 時間インキュベートした。S9 mix の有無にかかわらず、TA102 に変異原性評価として許容可能な細胞毒性レベルが認められなかったため、5 種類の独立した変異原性試験を実施した。その結果、5 種類の試験の終了後、すべての菌株で許容可能な細胞毒性レベルに達し、S9 mix 存在下又は非存在下でロナファルニブへの曝露後に生じた復帰突然変異体数の増加は認められなかった。すべての陽性対照群は、陰性対照群と比較して顕著に多い復帰突然変異体数を示した。以上より、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。

さらに、GLP 下で実施した細菌復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 株及び大腸菌 WP2 uvrA 株を用い、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、DMSO に溶解したロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の変異原性を最高 5000 μg/plate の濃度で評価した（SN 97526）。陰性対照は DMSO とした。S9 mix 非存在下で調製した陽性対照は、2 μg/plate のアジ化ナトリウム（TA1535 及び TA100）、2 μg/plate の ICR-191（TA97a）、1 μg/plate の 2-ニトロフルオレン（TA98）、1 μg/plate のマイトマイシン C（TA102）及び 1 μg/plate の 4-ニトロキノリン-N-オキシド（WP2 uvrA）とした。S9 mix 存在下で調製した陽性対照は、2.5～25 μg/plate の 2-アミノアントラセンとした。その結果、S9 mix 存在下又は非存在下でロナファルニブ（最高 5000 μg/plate）に曝露させたどの菌株にも、生成した復帰突然変異体数の増加は認められなかった。S9 mix 存在下又は非存在下で、1250 μg/plate 以上で沈殿物が認められ、より高い用量では沈殿物が増加した。変異原性評価に必要な許容可能な細胞毒性濃度に到達し、陽性対照群は全菌株で復帰突然変異体の許容可能な増加を誘発した（S9 mix 存在下で 5 倍以上、S9 mix 非存在下で 4.7 倍以上）。以上より、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。

さらに、GLP 下で実施した細菌復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 株及び大腸菌 WP2 uvrA 株を用い、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、DMSO に溶解したロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の変異原性を最高 5000 μg/plate の濃度で評価した（SN 97527）。陰性対照は DMSO とした。S9 mix 非存在下で調製した陽性対照は、2 μg/plate のアジ化ナトリウム（TA1535 及び TA100）、2 μg/plate の ICR-191（TA97a）、1 μg/plate の 2-ニトロフルオレン（TA98）、1 μg/plate のマイトマイシン C（TA102）及び 1 μg/plate の 4-ニトロキノリン-N-オキシド（WP2 uvrA）とした。S9 mix 存在下で調製した陽性対照は、2.5～25 μg/plate の 2-アミノアントラセンとした。その結果、S9 mix 存在下又は非存在下でロナファルニブ（最高 5000 μg/plate）に曝露させたどの菌株

にも、生成した復帰突然変異体数の増加は認められなかった。S9 mix 存在下又は非存在下で、1250 μg/plate 以上で沈殿物が認められ、より高い用量では沈殿物が増加した。変異原性評価に必要な許容可能な細胞毒性濃度に到達し、陽性対照群は全菌株で復帰突然変異体の許容可能な増加を誘発した（S9 mix 存在下で 5.4 倍以上、S9 mix 非存在下で 6.7 倍以上）。以上より、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

非 GLP 下で実施した染色体異常試験において、培養ヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用い、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、DMSO に溶解したロナファルニブ（ロット番号[redacted]）の染色体異常誘発能を、2 回の試行で評価した（SN 96210）。S9 mix 非存在下の試験では、3、24 又は 48 時間処理し、それぞれ 24、27 及び 51 時間後に採取した。S9 mix 存在下の試験では、3 時間処理し、24 時間後又は 48 時間後に採取した。その結果、最初の試行では、細胞を 3.95、7.90、15.8、31.5、63.0、126 又は 251 μg/mL のロナファルニブと共に処理したが、過度の毒性のために、これらの濃度での染色体異常の分析ができなかった。そのため、この試行を、より低濃度の 0.625、1.25、2.50、5.00、10.0、15.0 又は 20.0 μg/mL で繰り返した。有糸分裂指数が陰性対照群の約 60%を超えて低下した培養については、染色体異常の評点を行わなかった。陰性対照は DMSO とし、陽性対照はマイトマイシン C（MMC）及びシクロホスファミド（CP）とした。評価した濃度では、S9 mix の有無にかかわらず、染色体異常、倍数性及び核内倍加の有意な増加は認められなかった。陽性対照と共に処理した培養では、染色体異常発現率の有意な上昇（$p \leqq 0.05$）が認められ、分析法の妥当性が確認された。以上より、ロナファルニブは、S9 mix の有無にかかわらず、培養 HPBL 中の染色体異常誘発性は陰性であるとみなした。

さらに、GLP 下で実施した試験において、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 代謝活性化系の存在下又は非存在下で、DMSO に溶解したロナファルニブ（ロット番号[redacted]）の、2 名（男女各 1 名）のドナー由来の培養 HPBL における染色体異常誘発能を評価した（SN 96033）。S9 mix 非存在下の試験では、3、24 又は 48 時間処理し、それぞれ 24、27 及び 51 時間後に採取した。S9 mix 存在下の試験では、3 時間処理し、24 時間後又は 48 時間後に採取した。培養 HPBL に対するロナファルニブの毒性が急激な用量反応を示すことから、染色体の評価に適した標的細胞毒性濃度を得るために用量の調節を行った。S9 mix 非存在下で使用した最終濃度範囲は、1.25～30.0 μg/mL（男性ドナー、24 時間の処理）、0.313～10.0 μg/mL（男性ドナー、48 時間の処理）、1.25～40.0 μg/mL（女性ドナー、24 時間の処理）及び 0.625～20.0 μg/mL（女性ドナー、48 時間の処理）。S9 mix 存在下で使用した最終濃度範囲は、2.00～64.0 μg/mL（男性ドナー、3 時間の処理及び 24 時間の採取）、30.0～90.0 μg/mL（男性ドナー、3 時間の処理及び 48 時間の採取）、6.25～100 μg/mL（女性ドナー、3 時間の処理及び 24 時間の採取）及び 30.0～90.0 μg/mL（女性ドナー、3 時間の処理及び 48 時間の採取）。有糸分裂指数が陰性対照群の約 60%を超えて低下した培養については、染色体異常の評点を行わなかった。陰性対照は DMSO、陽性対照は MMC 及び CP とした。両ドナーともに、評価した濃度で、S9 mix の有無にかかわらず細胞毒性が観察されたが、

染色体異常の有意な増加は認められなかった。陽性対照と共に処理した培養では、染色体異常発現率の有意な上昇（p≦0.05）が認められ、分析法の妥当性が確認された。以上より、ロナファルニブは、S9 mix の有無にかかわらず、培養 HPBL 中の染色体異常誘発性は陰性であるとみなした。

2.6.6.4.3 マウス小核試験

GLP 下で実施した小核試験において、ロナファルニブ（ロット番号[redacted]）を雌雄 CD-1 マウス（6 匹/性/群/試行）に 0（0.4% w/v MC 水溶液）、15、30、50（雌のみ）又は 60 mg/kg/日（雄のみ）の用量及び 10 mL/kg の投与液量で 2 日間腹腔内投与した（SN 96049）。なお、試験は 2 回に分けて実施した。陽性対照のシクロフォスファミド（CP）は、1 回目の試験では 50 mg/kg、2 回目の試験では 30 mg/kg の用量で注射用水に溶解して単回腹腔内投与（10 mL/kg）した。両試験とも 2 回目の腹腔内投与後 24 時間及び 48 時間に個体を安楽死させ、骨髄塗抹標本を作製して多染性赤血球（PCE）の小核の有無を評価した。

その結果、死亡例は認められず、毒性所見は認められなかった。15 mg/kg/日以上で正染性赤血球（NCE）に対する PCE の比（PCE/NCE 比）の低下により判定した骨髄抑制が雌雄で認められた。被験物質投与群では、雌雄いずれにも陰性対照と比較して小核の発現頻度の統計的に有意な上昇は認められなかった。陽性対照の CP は、雌雄において小核の発現頻度の統計的に有意な上昇を誘発した（p≦0.001）。

以上より、ロナファルニブは、雌では 50 mg/kg/日まで、雄では 60 mg/kg/日までの用量で投与した時、マウス骨髄小核試験で *in vivo* 染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.5 がん原性

現在、ラットでの 2 年間がん原性試験を実施中である。「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（令和 5 年 3 月 10 日付け薬生薬審発 0310 第 1 号）の 2.4 用法・用途および適用患者集団には「ある種の難治性疾患治療薬の場合、がん原性試験を承認申請前に実施する必要はない。むしろ、がん原性試験は承認後に実施すべきである。これは、生命を脅かすような疾患、あるいは重度の消耗性疾患に用いられる医薬品で、良い代替治療法がないような場合、その医薬品の早期入手を促進することになる。」と記載されている。さらには、「対象の患者集団で長期の延命が望めないような場合（2～3 年以内）には、がん原性試験は要求されない。」との記載がある。ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症 候群（HGPS）は、遺伝性早老症の中で生後早期に発症し、症状が重篤な疾患である。本薬の臨床試験により、他に治療の選択肢がなく、症状が重篤な本疾患に対して、死亡率の改善効果がある結果が得られている。また、本薬の臨床試験により、HGPS 患者では最長 2.773 年の生存期間の延長が認められている。さらに、HGPS は希少な多臓器性「早期老化」疾患であり、患者は重症アテローム性動脈硬化症により平均 14.5 歳で死亡することが報告されている（Gordon et al., 2018）。したがって、HGPS を対象とする本薬の場合には製造販売承認申請後にラットがん原性試験のみを実施し、報告書を提出するこ

とは上記のガイドラインの沿った判断であり妥当であると考える。

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 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（予備試験）

非 GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を、雌雄 Sprague Dawley ラット（8 匹/性/群）で実施した（SN 96041）。ロナファルニブを、0（0.4% w/v MC 水溶液）、30、90、120 又は 180 mg/kg/日の用量及び 5 mL/kg の投与液量で 1 日 1 回経口投与した。雄には交配期間前の 4 週間及び交配期間を通じて剖検前日まで投与した。雌には交配期間前 3 週間及び交配期間中から妊娠 7 日目まで 1 日 1 回投与した。雄の評価項目は、一般状態、体重、臓器重量、肉眼検査及び交配時間とした。雌の評価項目は、一般状態、体重、臨床病理検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、生化学的分析、肉眼検査及び病理組織学的検査、性周期及び生殖評価項目（黄体数、着床数、早期及び胎児分布及び生存胎児数）とした。雌雄の交配率及び受胎率も算出した。180 mg/kg/日の雌から Day 23 の投与後 4 時間時点で血液試料を採取した。その結果、雄に死亡例は認められず、肉眼検査、交配率及び受胎率並びに交配時期に投与と関連した影響は認められなかった。30 mg/kg/日以上の雄では、投与と関連した糞便関連の所見（小さな糞粒又は糞粒数の減少）が認められた。90 mg/kg/日以上の雄では、Week 1 にのみ用量依存的な体重減少が認められた。180 mg/kg/日では、対照群と比較して精巣（両側）重量が有意に減少した（$p<0.01$）。雌では、交配若しくは受胎能、性周期又は交配時期に投与と関連した影響は認められなかった。

交配前期間では、初回投与から 2 週間以内に 90 mg/kg/日（雌 2 匹）及び 180 mg/kg/日（雌 1 匹）で死亡例が認められた（瀕死の個体は安楽死させた）。その後、180 mg/kg/日の残りの雌は、顕著な体重減少及び糞便に関連した一般状態の過剰な変化（糞粒が小さい、糞粒数の減少、又は糞粒なし）のため、17 回投与後（Day 23）に安楽死させた。90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日でも同様の体重減少及び糞便に関連した一般状態の変化が認められたが、影響はそれほどには重大ではなかった。30 mg/kg/日の雌に軽微な一過性の毒性（糞粒数の減少及び体重減少）が認められた。

投与に関連した血液学的検査値の変化（白血球数の軽微から軽度の減少及びリンパ球数の減少）が 90 mg/kg/日以上の雌に、血液生化学検査値の変化（トリグリセリドの減少及びカリウムの軽微から軽度の減少）が 120 mg/kg/日以上の雌に認められた。さらに、180 mg/kg/日では骨髄抑制と一致して赤血球数、白血球数及び血小板数の減少等の血液学的検査所見がみられた（病理組織学的検査で細胞密度低下として認められた）。

180 mg/kg/日（2 匹）の胸腺で中等度の萎縮が認められた。180 mg/kg/日（病理組織学的検査を実施した唯一の用量群）の雌に投与と関連した変化として、副甲状腺の軽微から軽度の空胞化及び軽微の単細胞壊死、胸腺の中等度から重度のリンパ球密度低下、軽度から中等度の骨髄細胞密度低下、軽微から軽度の好塩基性尿細管、軽微の腎髄質鉱質沈着、間質及び尿細管上皮細胞に対する軽微から軽度の腎髄質空胞化、軽微から軽度の尿細管拡張、並びに腎皮質の尿細管上皮細胞の軽微の壊死が認められた。

90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日では投与に関連した黄体数の統計的に有意な減少（p<0.05）が認められ、120 mg/kg/日では着床前胚損失率の統計的に有意な上昇（p<0.01）が認められた。90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日では着床後胚損失率の上昇（61.9%から 70%）も認められ、対照群と比較してこれらの用量群における母動物あたりの胎児数は統計的に有意に減少した（p<0.01）。

ロナファルニブの血漿中濃度は 10.3 μg/mL であり、ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験（SN 96030）と同程度であった。

以上より、親動物の一般毒性に関する NOAEL は、雄で 30 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日未満と判断した。また、親動物の生殖機能に関する NOAEL は、雄で 180 mg/kg/日以上、雌で 120 mg/kg/日、初期胚発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.1.2 ラットを用いた雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の雌受胎能及び着床までの初期胚発生試験を Sprague Dawley ラットを用いて実施した（SN 02293）。ロナファルニブを雌（25 匹/群）に 0（0.4% w/v MC 水溶液）、10、30 又は 60 mg/kg/日の用量で、同居前 2 週間及び同居期間（妊娠 0～7 日目）からなる合計 23～28 日の投与期間にわたり 1 日 1 回経口投与（5 mL/kg）した。雄（25 匹/群）は非投与交配相手とした。雌の評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、性周期、肉眼検査、交配及び受胎率、並びに生殖評価項目（黄体数、着床数、早期及び後期吸収胚数並びに生存胎児数等）とした。その結果、死亡例は認められず、一般状態、性周期、肉眼検査、交配及び受胎率に投与と関連した影響は認められなかった。また、妊娠期間中に体重及び摂餌量に投与に関連した変化は認められなかった。

交配前投与期間（Day 0～14）に、30 mg/kg/日（50%）及び 60 mg/kg/日（89%）では、対照群と比較して投与に関連した統計的に有意な体重増加量の減少（p<0.05）が観察された。体重増加量の減少は、30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の投与第 1 週において特に顕著であった（それぞれ 67%及び 122%）。これらの所見は、投与第 1 週の 30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日おける統計的に有意な摂餌量減少（p<0.05、それぞれ 11%及び 21%）と相関していた。

着床前及び着床後胚損失率は 30 mg/kg/日以上の群で上昇した。着床前胚損失率は、対照群の 8.7%に対して 30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日でそれぞれ 13.6%及び 15.2%であった。30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日では、対照群（9.2%）と比較して統計的に有意な着床後胚損失率が認められた（それぞれ 29.9%、p<0.05 及び 76.7%、p<0.05）。その結果、生存胎児数が対照群（13.3）と比較して 30 mg/kg/日（9.7）及び 60 mg/kg/日（2.9）で減少した。

以上より、30 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少並びに着床前及び着床後の胚損失が認められたことから、母動物の一般毒性及び初期胚発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。また、母動物の生殖機能に関する NOAEL は 60 mg/kg/日以上と判断した。

2.6.6.6.1.3 ラットを用いた雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を Sprague Dawley ラットを用いて実施した（SN 02295）。ロナファルニブを雄

（25 匹/群）に 0（0.4% w/v MC 水溶液）、30、90 又は 180 mg/kg/日の用量で同居前 10 週間及び剖検前日までの合計最長 90 日間の投与期間にわたり 1 日 1 回経口投与（5 mL/kg）した。雌（25 匹/群）は非投与交配相手とした。雄の評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、臓器重量、肉眼検査、並びに交配及び受胎率（交配までの日数、交配率及び受胎率）とした。雌（無投与）の評価項目は、一般状態、体重、性周期（交配確認のみ）、並びに生殖評価項目（黄体数、着床数、早期及び後期吸収数並びに生存胎児数等）とした。その結果、死亡例は認められず、摂餌量、雄の交配率、交配までの日数に投与と関連した影響は認められなかった。

投与に関連した一般状態の変化は、90 mg/kg/日以上の用量での口周囲の物質（褐色、赤色、赤褐色）及び 180 mg/kg/日の雄の鼻周囲の物質（赤色及び透明）のみであった。交配前期間中に対照群と比較して 180 mg/kg/日の雄に体重増加の減少（25%）が認められた。180 mg/kg/日の雌（非投与）では、この群の非妊娠母動物数が増加したため、妊娠体重増加量が減少した。

180 mg/kg/日では、投与と関連した絶対及び相対臓器重量の減少が精巣上体（22%～24%）及び精巣（いずれも 47%）に認められた。肉眼所見は、180 mg/kg/日で認められた精巣の萎縮又は精巣の弛緩及び精巣上体の変色のみであった。

90 mg/kg/日以上では受胎率の用量依存的な低下が認められ、90 mg/kg/日及び 180 mg/kg/日でそれぞれ 68%（17/25）及び 8%（2/25）であり、対照群（92%）よりも大幅に低かった。

着床前及び着床後胚損失率（%/個体）について投与と関連した上昇が認められた。90 mg/kg/日では着床前胚損失率は 15.9%であり、180 mg/kg/日では着床前胚損失率が対照群（1.9%）と比較して有意に上昇した（62.7%、$p<0.05$）。180 mg/kg/日では、着床後胚損失率の顕著な上昇（83.3%）が認められた。認められた着床後胚損失により、90 mg/kg/日及び 180 mg/kg/日の個体あたりの着床数が減少し（対照群の 15.2 に対してそれぞれ 12.8 及び 3.5）、生存胎児数が減少した（対照群の 14.1 に対してそれぞれ 11.6 及び 1.0）。180 mg/kg の非投与雌における黄体数の減少は（対照群の 15.5 に対して 8.0）、着床数の減少に対する二次的影響と考えられる。

以上より、雄親動物の一般毒性、雄の生殖機能及び初期胚発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（予備試験）

非 GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の胚・胎児発生に関する試験を妊娠 Sprague Dawley ラット（雌 6 匹/群）を用いて実施した。ロナファルニブを 0（0.4% w/v MC 水溶液）、10、30、60 又は 120 mg/kg/日の用量で妊娠 6～17 日目に経口投与（5 mL/kg）した（SN 98080）。評価項目は、F0 雌では一般状態、体重、肉眼検査、子宮重量、死体重量及び黄体であり、F1 同腹児では黄体数、着床数、早期及び後期吸収数、死亡胎児数、胎児体重、性別及び外表形態とした。その結果、母動物で死亡例は認められず、肉眼検査及び死体重量に投与と関連した影響は認められなかった。また、黄体数、着床数、死亡胎児数、胎児体重、性別及び外表形態にも投与と関連した影響は認められなかった。

60 mg/kg/日以上で妊娠 13～16 日目に赤い膣分泌物が生じ、それに伴って 60 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日の 1 匹のケージ受け皿に赤色の汚れが認められた。60 mg/kg/日以上で妊娠 9～17 日目に糞粒の大きさ及び／又は数の一過性の減少が観察された。

30 mg/kg/日以上で母動物の体重及び体重増加量に用量依存的な減少が認められた。妊娠 17～21 日目において 30 mg/kg/日以上で体重の有意な減少が認められ（p<0.01）、妊娠 6～17 及び妊娠 17～21 日目に 30 mg/kg/日以上で体重増加量の有意な減少が認められた（p<0.05）。

30 mg/kg/日では妊娠子宮重量が対照群より有意に低値であった（p<0.05）。60 mg/kg/日以上では、死体及び子宮重量の評価を完了することができなかった。60 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日の用量では、100%の早期吸収が生じた。30 mg/kg/日での吸収（26.3%）とロナファルニブとの関連性は、吸収が背景となる生物学的変動又はロナファルニブの投与によって生じた可能性がある点で不確かであった。

以上より、30 mg/kg/日以上で用量依存的な母動物の体重減少及び体重増加量の減少が認められ、60 mg/kg/日以上で一般状態の変化が認められた。30 mg/kg/日では妊娠子宮重量が対照群より有意に低値であった（p<0.05）。60 mg/kg 及び 120 mg/kg の用量では早期吸収率が 100%となり、30 mg/kg/日でみられた吸収についてはロナファルニブとの関連は不明であった。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2.2 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の胚・胎児発生に関する試験を妊娠 Sprague Dawley ラット（雌 25 匹/群）を用いて実施した。ロナファルニブを 0（0.4% w/v MC 水溶液）、5、15 又は 30 mg/kg/日の用量で妊娠 6～17 日目に経口投与（5 mL/kg）した（SN 02292）。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量及び肉眼検査とした。妊娠 21 日目に母動物の帝王切開を行い、子宮、胎盤及び卵巣を検査した。胎盤観察、黄体数、着床数、早期及び後期吸収数、生存及び死亡胎児数、胎児体重、性別及び胎児形態（外表、内臓、骨格）を評価した。その結果、母動物の死亡例は認められず、一般状態、摂餌量、肉眼検査、黄体数、胎児の性別及び胎児の形態（外表、内臓、骨格）に投与と関連した影響は認められなかった。

妊娠 6～21 日目に、30 mg/kg/日で対照群と比較して統計的に有意な母体体重増加量の減少（21.4%、p<0.05）が認められた。この影響は、この群で胎児数の減少に至った着床後胚損失率の上昇に続発したものであった。

30 mg/kg/日の 3 同腹児（胎児計 7 体）では胎盤周囲に赤/黒色のつまみ状の物質（tab）が認められた。この用量群の他の 3 同腹児（胎児計 11 体）には胎盤の暗色化及び／又は腫脹が認められ、胎児 2 体では隣接する胎盤とつながった組織も認められた。この用量群の別の胎児には胎盤肥大も認められた。これらの胎盤の所見は、影響を受けた同腹児の数及びそれらの所見がまれであったことから、被験物質の投与に起因する変化であると考えられた。

30 mg/kg/日の母動物あたりの着床後胚損失率に対照群と比較して有意な上昇が認められた（27.8%、p<0.05）。この上昇は、母動物あたりの早期吸収率の上昇（対照群の 2.5%に対して

26.0%）及び後期吸収率の上昇（対照群の 0.3%に対して 1.8%）によるものであった。これには、すべての吸収を伴う 1 同腹児が含まれていた。この着床後胚損失率により、母動物あたりの胎児数が減少した（対照群の 12.5 に対して 9.3）。胎児体重は対照群より有意に少なかった（13.8%、$p<0.05$）。

以上より、30 mg/kg/日では、投与に関連した母体重減少（着床後胚損失率の上昇及び胎児数の減少に続発したもの）、胎盤所見、並びに胎児体重減少が認められたため、母動物の一般毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日以上、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 15 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2.3 ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（予備試験）

非 GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の胚・胎児発生に関する試験を妊娠ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギ（雌 4 匹/群）を用いて実施した。ロナファルニブを 0（0.4% w/v MC 水溶液）、30、90 又は 180 mg/kg/日の用量で妊娠 7～19 日目に経口投与（2 mL/kg）した（SN 98079）。評価項目は、母動物では一般状態、体重、摂餌量、臨床病理検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、剖検、子宮重量、死体重量、及び黄体であり、F1 同腹児では着床、早期及び後期吸収、死亡胎児及び胎児体重、並びに外表形態とした。その結果、体重、摂餌量、剖検所見に投与と関連した影響は認められなかった。また、黄体、死亡胎児、胎児体重及び外表形態にも投与に関連した影響は認められなかった。

180 mg/kg/日の雌 2 匹が流産し、流産当日又はその前日にケージ受け皿に血液が認められたため、妊娠 21 日目及び 22 日目に安楽死させた。180 mg/kg の残りの個体は、1 日以上にわたりケージ受け皿に血液が認められたため、妊娠 21 日目に安楽死させた。

血液学的検査及び血液生化学検査項目に、投与と関連した軽微な変化が 180 mg/kg/日にのみ認められた。全用量群で、吸収数の増加により、着床後胚損失率が上昇した。90 mg/kg/日での 1 個体での後期吸収を除き、すべての吸収は早期吸収であることが明らかになった。

以上より、母動物の一般毒性に関する NOAEL は 90 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日未満と判断した。

2.6.6.6.2.4 ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の胚・胎児発生に関する試験を妊娠 NZW ウサギ（雌 20 匹/群）を用いて実施した。ロナファルニブを 0（0.4% w/v MC 水溶液）、10、40 又は 120 mg/kg/日の用量で妊娠 7～19 日目に経口投与（2 mL/kg）した（SN 96046）。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、剖検所見及び子宮重量とした。妊娠 29 日目に全母動物の帝王切開を行い、子宮、胎盤及び卵巣を検査した。胎盤所見、黄体数、着床数、早期及び後期吸収数、生存及び死亡胎児数、胎児体重、性別、胎盤形態、並びに胎児形態（外表、内臓、骨格）を評価した。なお、妊娠 19 日目に採取した血漿試料を用いて TK 解析を実施した。その結果、被験物質の投与に起因する死亡例は認められず、摂餌量、剖検所見、胎盤所見、黄体数、生存及び死亡胎児数、胎児の性別、並びに胎児の形態（外表及び内臓）に対する投与と関連した影響は認められ

なかった。

120 mg/kg/日を投与した母動物 1 匹が妊娠 20 日目に流産した。また、ケージ受け皿内の赤色物質及び尿の変色が認められ、これらは投与に関連した着床後胚損失の増加に続発したものであった。40 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日で、膣周囲の物質（赤色又は赤褐色）及び糞粒数の減少が認められた。120 mg/kg/日では妊娠 7～19 日目に投与に関連した統計的に有意な（$p<0.05$）体重減少が生じたが、体重は投薬期間終了後の妊娠 29 日目までに回復した。

120 mg/kg/日では投与に関連した着床後胚損失の増加が認められた。また、母動物あたりの着床後胚損失数は 4.9（56.3%）であり、対照群の 0.4（4.9%）と比較して有意に大きく（$p<0.05$）、胎児の生存能力が低下した。さらに、対照群と比較して胎児体重が減少し（9.2%）、頭蓋、胸椎、腰椎及び舌骨翼の所見を含む胎児骨格奇形又は変異が、すべての用量群で低頻度で認められた。

TK 評価では、妊娠 19 日目にロナファルニブに対する曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）は、用量の増加と共に用量比を上回って増加していた。TK 評価の詳細はモジュール 2.6.4（2.6.4.3.3.3 項）に示す。

以上より、120 mg/kg/日で、流産、ケージ受け皿内の赤色物質、尿の変色及び体重減少等の母体毒性が認められた。また、40 mg/kg/日以上で、膣周囲の赤色又は赤褐色の物質、及び糞粒数の減少も認められたため、母動物の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した（妊娠 19 日目のロナファルニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} はそれぞれ 11.7 μg·h/mL 及び 1.87 μg/mL であった）。また、120 mg/kg/日では着床後胚損失率の上昇（主として早期吸収に起因）及び胎児体重の減少が認められ、10 mg/kg/日で胎児骨格の奇形及び変異の発生頻度が上昇したため、胚・胎児の発生毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日未満と判断した。

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

GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の出生前及び出生後の発生毒性並びに母体の機能に関する試験を妊娠 Sprague Dawley ラット（雌 25 匹/群）を用いて実施した。着床から離乳まで（妊娠 6 日目～哺育 20 日目）、ロナファルニブを 0（0.4% w/v MC 水溶液）、5、10 又は 20 mg/kg/日の用量で経口投与（5 mL/kg）した（SN 96047）。評価項目は、F0 母動物の一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間及び剖検所見、F1 出生児の生存率、一般状態、体重、亀頭包皮分離、膣開存、聴覚驚愕反応、自発運動、学習及び記憶、生殖能力及び剖検所見、並びに F2 同腹児の死亡、一般状態、体重及び剖検所見とした。

F0 母動物に死亡は認められず、一般状態、摂餌量、妊娠期間及び剖検所見に投与と関連した影響は認められなかった。F1 出生児/動物の生存率、一般状態、体重、亀頭包皮分離、膣開存、聴覚驚愕反応、自発運動、学習及び記憶、雌雄の生殖能力、並びに剖検所見に投与と関連した影響は認められなかった。さらに、F2 同腹児の生存率、一般状態、体重及び剖検所見に投与と関連した影響は認められなかった。

20 mg/kg/日を投与した F0 母動物では、妊娠 6～20 日目に体重増加量の統計的に有意な減少（$p<0.05$）が生じた。

以上より、一般毒性は、20 mg/kg/日で F0 母動物に生じた体重増加量の減少のみであり、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する有害作用は認められなかったため、F0 母動物の一般毒性に関する NOAEL を 10 mg/kg/日、次世代の発生に関する NOAEL を 20 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断した。

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

幼若動物を用いた試験の必要性を決定するための科学的根拠の重みづけ評価も踏まえて、当該毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ロナファルニブの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 抗原性試験

ロナファルニブの抗原性試験は実施していない。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

ロナファルニブの免疫毒性試験は実施していない。

2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験

2.6.6.8.3.1 骨髄毒性

非 GLP 下でロナファルニブの骨髄毒性をカニクイザル造血前駆細胞を用いた *in vitro* 骨髄毒性試験にて評価した（SN 97192）。サル骨髄細胞を、0.1、0.2、0.5、2、5、10、20 又は 50 µmol/L 濃度の DMSO に溶解したロナファルニブに 8～10 日間曝露させた。陰性対照は DMSO、陽性対照はアジドチミジン（AZT、1 µmol/L 又は 10 µmol/L）とした。ロナファルニブ処理により、サル初代骨髄培養中の顆粒球・マクロファージ系前駆細胞（CFU-GM）、巨核球系前駆細胞（CFU-Mk）、前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）に用量と関連した増殖抑制が認められた。IC_{25}、IC_{50}、IC_{75} 及び IC_{90} 値は、CFU-GM ではそれぞれ 0.25、0.68、2.35 及び 6.51 µmol/L であり、CFU-Mk ではそれぞれ 0.17、0.34、0.79 及び 1.59 µmol/L であり、BFU-E 細胞では、それぞれ 0.13、0.44、1.98 及び 6.79 µmol/L であった。なお、陰性対照群における CFU-GM、CFU-Mk 及び BFU-E のコロニー形成はそれぞれの背景データの範囲内であり、陽性対照におけるコロニー形成は統計的に有意な減少（$p<0.05$）が認められた。以上より、ロナファルニブはサル造血前駆細胞に対して用量に関連した増殖阻害を示し、CFU-Mk は CFU-GM 及び BFU-E に比べて感受性が高かった。

また、非 GLP 下でロナファルニブの骨髄毒性を、ヒト造血前駆細胞を用いたの *in vitro* 骨髄毒性

試験にて評価した（SN 97191）。ヒト骨髄細胞を、0.1、0.2、0.5、2、5、10、20 及び 50 µmol/L の濃度の DMSO に溶解したロナファルニブに 14 日間曝露させた。陰性対照は DMSO、陽性対照は AZT（1 µmol/L 又は 10 µmol/L）とした。ロナファルニブ処理により、CFU-GM、CFU-Mk 及び BFU-E において用量に関連した増殖阻害が認められた。IC_{25}、IC_{50}、IC_{75} 及び IC_{90} 値は、CFU-GM ではそれぞれ 0.17、0.46、1.63 及び 4.74 µmol/L であり、CFU-Mk ではそれぞれ 0.20、0.41、1.03 及び 2.18 µmol/L であった。BFU-E 細胞の IC_{50}、IC_{75} 及び IC_{90} 値は、それぞれ 0.11、0.50 及び 1.80 µmol/L であった。陰性対照群における CFU-GM、CFU-Mk 及び BFU-E のコロニー形成はそれぞれの背景データの範囲内であり、10 µmol/L の陽性対照におけるコロニー形成は統計的に有意な減少（$p<0.001$）が認められた。以上より、ロナファルニブはヒト造血前駆細胞に対して用量に関連した増殖阻害を示し、BFU-E は同程度の毒性を示した CFU-GM 及び CFU-Mk に比べて感受性が高かった。

2.6.6.8.3.2 雌性ラットを用いた 1 箇月間反復経口投与による腎毒性試験

非 GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の反復経口投与による腎毒性試験を雌性 Sprague Dawley ラット（20 匹/群）を用いて実施した。ロナファルニブを 0 mg/kg（0.4% w/v MC 水溶液）又は 180 mg/kg の用量で 1 日 1 回最長 1 箇月間反復経口投与（5 mL/kg）した（SN 98190）。Day 2、6、13 及び 29 に（それぞれ 3、7、14 及び 30 回の投与後）各個体（5 匹/剖検日）を安楽死させた。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、臨床病理検査（血液生化学検査及び尿検査）、腎臓重量、肉眼検査及び病理組織学的検査、並びに超微細構造病理検査等とした。TK の評価は、ラット 5 匹/群/時点を対象に、Day 2、6、13 及び 29 に採取した血漿試料を用いて実施した。その結果、死亡例は認められず、一般状態、腎臓重量、肉眼検査に投与と関連した影響は認められなかった。

180 mg/kg/日の個体では、体重の減少（4.3%～5.9%）及び摂餌量の減少（絶対値及び体重に対する相対値）が認められた。摂水量（絶対値及び体重に対する相対値）の約 20%、40%及び 60%～70%の増加が、それぞれ Day 2、6 及び 29 に認められた。

対照群と比較して、Day 2 及び Day 29 に ALT の軽微な上昇が認められ（それぞれ 1.97 及び 1.88 倍）、すべての時点で ALP 活性の軽微から軽度の上昇が認められた（2.0～3.4 倍）。ALP 活性の上昇は、骨アイソザイムとカルシウム及びリンの不均衡に起因すると考えられた。Day 2 にコレステロールの軽微な低下が、Day 2、6、13 及び 29 にトリグリセリドの軽度の低下が認められた。Day 2、6 及び 13 の血清中 1, 25-ヒドロキシビタミン D の高値が認められ、180 mg/kg/日の全個体で Day 13 及び Day 29 の 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が対照群より高かった。血清中抗利尿ホルモン（ADH）濃度は、Day 2 では 180 mg/kg/日の 2 匹で、Day 6 及び Day 13 では全個体で対照群より高かったが、ADH 値は Day 29 までに対照群に認められた値と同水準になった。ロナファルニブを投与した全個体で、Day 29 の副甲状腺ホルモン（PTH）値が対照群より低かった。さらに、180 mg/kg/日の 2 匹の血清において、Day 13 に溶血が認められた。

Day 2 に 180 mg/kg/日のほとんどの個体、Day 13 に 1 匹、Day 29 に 1 匹で尿 pH の軽微から軽度の低下が認められた。すべての時点で、投与に関連した浸透圧の低下及び尿量の増加が認められた。

Day 6、13 及び 29 に軽度から中等度のカルシウム排泄量の増加が認められ（それぞれ 494%、116%及び 77%）、中等度のリン排泄量の減少が認められた（それぞれ 74%、68%及び 82%）。また、180 mg/kg/日では、Day 6 の尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）活性が対照群よりわずかに高かった。

病理組織学的検査では 180 mg/kg/日で腎臓及び副甲状腺に所見が認められた。腎臓では、腎髄質内層の間質の空胞化、鉱質沈着、壊死、腎遠位皮質での好塩基性尿細管等が認められた。副甲状腺では、主細胞における軽微な細胞質空胞化、及び／又は単細胞壊死が低頻度で認められた。

血漿中ロナファルニブ濃度から、被験物質への全身曝露が確認された。投与後 2 時間の血漿中ロナファルニブ濃度は 3.26～11.5 μg/mL の範囲であり、Day 2、6、13 及び 29 で同水準にあった。

カルシウム恒常性の変化と一致する臨床病理学的所見の変化等の本試験の所見によれば、全体的な所見は細胞表面のカルシウム感知受容体の活性化と一致していたが、現時点ではその機序は十分には解明されていない。

2.6.6.8.3.3　サルを用いた 3 箇月間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験

GLP 下でロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の眼毒性試験（ERG に対する影響）を雌雄のカニクイザル（各群雌雄 3 匹）を用いて実施した。ロナファルニブを 15 mg/kg/日又は 60 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回最長 92 日間反復経鼻胃管投与（5 mL/kg）した（SN 97263）。溶媒は 0.4% w/v MC 水溶液とした。評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理検査（血液学的検査）、ERG、並びに眼の顕微鏡的評価とした。TK の評価は、Day 5 及び Day 90 に採取した血漿試料を用いて実施した。その結果、体重、摂餌量、眼科学的検査、眼の顕微鏡的評価に投与と関連した影響は認められなかった。

60 mg/kg/日を投与した雄 1 匹は、Day 18 に瀕死状態となり安楽死させた。この個体の一般状態として、持続性の下痢（Day 6 に発現）、活動性低下、明らかな脱水（Day 12 に発現）などが認められた。この個体に観察された所見は被験物質を投与したことに起因すると判断したが、その原因は不明であった。60 mg/kg/日を投与した他の個体でも、胃腸障害を示唆する同様の所見が認められたが軽度であった。これらの個体は瀕死状態ではなかったが、Day 42 に安楽死させ、病理組織学的検査を行った。15 mg/kg/日では水様便及び皮膚緊張低下（2 匹のみ）が間欠的に発現した。また、60 mg/kg/日では、投与に関連した血液学的検査値の変化として循環血中の赤血球、好中球分節核球、リンパ球及び血小板数の減少が認められた。

15 mg/kg/日以上では眼の顕微鏡検査及び眼科学的検査に変化は認められなかったが、網膜電図（ERG）には投与に関連した変化として、暗所視（暗順応）赤色刺激及び青色刺激の両方の波形の振幅において用量依存的な減少が認められた。60 mg/kg/日では、Week 2 に暗所視振幅の減少が最大となり、暗所視青色及び赤色刺激の b 波の振幅は、試験前の振幅よりそれぞれ 38%及び 49%低かった。15 mg/kg/日では、暗所視振幅に対するわずかな影響が認められ、60 mg/kg/日で認められたものほど顕著ではなく、一般に開始及びピーク応答は遅れて発生した。暗所視赤色 ERG 振幅は Week 19 までにベースラインに戻った。15 mg/kg/日における ERG の変化は、網膜杆体細胞

機能に対するごくわずかな影響を示唆するものであったが、60 mg/kg/日でみられた ERG の変化は、杆体細胞機能の潜在的摂動を示唆するものであった。

ロナファルニブへの曝露量（AUC_{0-24} に基づく）は、用量の増加と共に用量と比例した水準を上回って増加した。15 mg/kg/日では曝露量に明らかな性差は認められず、蓄積の徴候も認められなかった（60 mg/kg/日では、Day 90 の曝露量データは収集しなかった）。

以上より、15 mg/kg/日以上では投与に関連した ERG の変化が認められた。60 mg/kg/日では暗順応 ERG 振幅の大幅な低下が認められ（Week 2 に最大）、網膜の導電率への影響から、杆体細胞の機能が軽度の暗視障害を引き起こすと予想される程度まで低下する可能性が示唆された。60 mg/kg/日では、消化管障害を示唆する一般状態所見及び造血に対する影響を示唆する血液学的パラメータの低下もより顕著に認められた。

2.6.6.8.4 依存性試験

ロナファルニブの依存性試験は実施していない。

2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験

ロナファルニブの代謝物に関する試験は実施していない。

2.6.6.8.6 不純物の毒性試験

2.6.6.8.6.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

GLP 下で遺伝毒性試験として実施した細菌復帰突然変異試験（SN 96032、SN 97526 及び SN 97527）において、Compound W 不純物 A* 及び 不純物 B* をそれぞれ [redacted]%、[redacted]%及び [redacted]%又は Compound W 及び 不純物 B* をそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%又は [redacted]%及び [redacted]% 含む異なる 3 種類のロット（それぞれ [redacted]、[redacted] 及び [redacted] のロナファルニブを使用し、結果はいずれの試験においても陰性であった（2.6.6.4.1 項参照）。

2.6.6.8.6.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

GLP 下で遺伝毒性試験として実施した染色体異常試験（SN 96033）では、Compound W 及び 不純物 B* をそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%ロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）を使用し、結果は陰性であった（2.6.6.4.2 項参照）。

2.6.6.8.6.3 マウス小核試験

GLP 下で [redacted]%の Compound W 及び [redacted]%の 不純物 A* を含むロナファルニブに、さらに [redacted]%の Compound W（ロナファルニブの不純物）を添加したロナファルニブ（ロット番号 [redacted]）の遺伝毒性を CD-1 マウスを用いた小核試験にて評価した（SN 02270）。雄（6 匹/群/試験）に 0（0.4% w/v MC 水溶液）、20、40、90 又は 110 mg/kg/日の用量で腹腔内投与し、

雌（6 匹/群/試験）に 0（0.4% w/v MC 水溶液）、20、40、80 又は 100 mg/kg/日の用量で腹腔内投与した。雌雄ともに、投与液量 10 mL/kg で 1 日 1 回 2 日間投与した。雌雄それぞれの 4 回の投与中 3 回についてのみ小核誘導を評価した。陽性対照の CP を、雄では 50 mg/kg の用量で、雌では 40 mg/kg の用量で無菌脱イオン水に溶解し、単回腹腔内投与（10 mL/kg）した。雄及び雌への 2 回目の腹腔内投与後 24 時間及び 48 時間に各群雌雄それぞれ 5 匹を安楽死させ、各個体について 2 枚の骨髄塗抹標本を作製し、PCE の小核の有無を評価した。その結果、全用量の雄及び 40 mg/kg/日以下の雌では骨髄 PCE の増加は認められなかった。

80 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日の雌に骨髄 PCE のわずかな増加が認められたが、複数のスライドによる評価では再現されなかった。さらに、投与量及び骨髄用量のいずれについても、増加の程度は背景データの範囲内であり、用量に依存していなかった。それにもかかわらず、初回スコアと反復スコアを組み合わせた場合、さらにわずかな増加が認められた。全体としては、得られた結果が被験物質に関連している可能性は低いと考えられた。

2.6.6.8.6.4 ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

ロナファルニブの 3 種類の不純物（Compound W、 不純物A* 及び 不純物B* ）の混合物を雌雄の Spraque Dawley ラット（10 匹/性/群）1 日 1 回 14 日間又は 28 日間反復経口投与し、不純物の毒性試験を実施した（SN 2555-15001）。対照群にはメチルセルロースの 0.4% w/v 脱イオン水懸濁液を用い、ロナファルニブ不純物の混合物（Compound W／ 不純物A* ／ 不純物B* ）を、それぞれ[redacted] mg/kg の用量で投与した。14 日間又は 28 日間の投薬期間終了後のそれぞれ Day 15 又は Day 29 に剖検を実施した。評価項目は、身体検査、ケージサイドでの観察所見、体重、体重変化量、摂餌量、臨床病理検査（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）、剖検病理所見、絶対及び相対臓器重量、並びに組織病理検査でとした。その結果、ロナファルニブの 3 種の不純物を最高用量で[redacted] mg/kg（Compound W／ 不純物A* ／ 不純物B* ）までの用量で投与した時、死亡例は認められず、身体検査、ケージサイドでの観察、体重、体重変化量、摂餌量、臨床病理検査値（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）、剖検、絶対及び相対臓器重量、又は病理組織学的検査で変化は認められなかった。

したがって、この試験の条件下では、Sprague Dawley ラットに最長 28 日間連続して反復経口投与した時、ロナファルニブ原薬の 3 種の不純物の混合物の無毒性量は最高用量とした。150 mg/m^2 BID（300 mg/m^2 日）を投与した時、ロナファルニブとして 405 mg/man が投与される（体重を 50 kg として算出）。ヒトにおける最大臨床予定用法及び用量を投与した場合の Compound W／ 不純物A* ／ 不純物B* の含有量は最大でそれぞれ[redacted]%であった。したがって、ロナファルニブ 405 mg/man 中には Compound W／ 不純物A* ／ 不純物B* がそれぞれ[redacted] mg/man 含まれている。これらの結果から、ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験で設定された用量は安全域として 1.0 倍以上が確保されていたことから、最高用量は、400 mg のロナファルニブ中に存在する 3 種の不純物の安全性を確認するのに十分な用量であった（表 2.6.6.8-1）。

表 2.6.6.8-1　　ラットでの不純物の無毒性量と臨床用量中の不純物含量比較及び安全域

不純物	ラット4週試験での各不純物の無毒性量 (mg/kg)	HED[a] (mg/man) (A)	ヒトに150 mg/m^2 BID (300 mg/m^{2}日)で投与したときの各不純物投与量 (mg/man) (B)	安全域 A/B
Compound W	0.613	[redacted]	[redacted]	1[redacted]
不純物A*	0.131	[redacted]	[redacted]	1[redacted]
不純物B*	1.758	[redacted]	[redacted]	2[redacted]

a HED=Animal dose in mg/kg x 0.16 (conversion factor) x 50 kg

2.6.6.8.7　その他の毒性試験

2.6.6.8.7.1　光毒性

ロナファルニブは太陽光の波長内である 295 nm で最大光吸収が確認されたが、295 nm でのモル吸光係数は 217 L mol^{-1} cm^{-1} であり 1000 L mol^{-1} cm^{-1} を上回らなかった。したがって、ICH S10 の判断基準に基づいて、本薬には直接的光毒性を引き起こすほどの光反応性がないと判断し、光毒性試験を実施しなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

ロナファルニブの安全性を評価するため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。なお、がん原性試験は実施中である。また、その他の毒性試験として、骨髄毒性試験、腎毒性試験、眼毒性試験及び不純物の毒性試験を実施した。

2.6.6.9.1　死亡／瀕死の原因

マウスでは、ロナファルニブを 2000 mg/kg（雄）及び 1500 mg/kg 以上（雌）の用量で単回経口投与した時、死亡例が認められた。また、雌雄とも 400 mg/kg 以上の用量で単回腹腔内投与した時、死亡例が認められた。ラットでは、2000 mg/kg の用量で単回経口投与した時、死亡例が認められた。また、400 mg/kg 以上（雌）及び 600 mg/kg（雄）の用量で単回腹腔内投与した時、死亡例が認められた。マウス及びラットともに、経口又は腹腔内投与後に死亡した個体では、概して死亡前に活動性低下、運動失調、振戦、努力呼吸、冷触感、虚脱、便量減少、無便及び体重増加量の減少等の毒性徴候が認められた。ロナファルニブを単回経口投与した時の LD_{50} は、マウスで 1980 mg/kg 以上（雄）及び 1868 mg/kg 以上（雌）、ラットで 2000 mg/kg を超える量（雄）、2197 mg/kg（雌）であった。また、単回腹腔内投与時の LD_{50} は、マウスで 489 mg/kg 以上（雄）及び 375 mg/kg 以上（雌）、ラットで 591 mg/kg（雄）及び 500 mg/kg（雌） であった。

ラット及びサルを用いた 3 箇月間反復経口投与毒性試験で死亡例が認められたが、ラットを用いた 6 箇月間反復経口投与毒性試験及びサルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験では死亡例は認められなかった。ラットでの 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、180 mg/kg/日の雌 2 匹が Week 3 及び Week 12 に死亡した。Week 3 に死亡が確認された雌の死因は明らかではなかったが、Week

12 に死亡が確認された雌では貧血及びそれに伴う肝臓の小葉中心性低酸素症と一致する所見として中等度の小葉中心性肝細胞壊死、軽度の肝細胞有糸分裂像増加及び軽度の小葉中心性色素沈着が認められた。一方で、90 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量［AUC］の 1.87～4.76 倍に相当）の用量では死亡例は認められなかった。

サルでの 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、60 mg/kg/日の雄 2 匹を剖検前の Day 17 及び Day 58 に安楽死させた。これらの個体では、摂餌量減少及び中等度の体重減少、軟便及び／又は泥状便、重度の胸腺萎縮、軽度の脾臓萎縮、並びに軽度から中等度のリンパ節萎縮が認められた。これらの個体で観察された急性の病的状態の原因は失血（重度の血小板減少症に起因する多臓器出血）、血液量減少及びストレスであった。瀕死状態となったこれらの個体の臨床病理所見及び剖検所見は、概して脱水、下痢、失血、滲出による喪失及びストレスで予想される所見と一致していた。3 箇月間及び 1 年間反復経口投与毒性試験で観察された投与に関連した毒性徴候は概して便に関連した所見（すなわち、軟便、泥状便、下痢、液状便、無形便）であり、嘔吐（3 箇月間反復経口投与毒性試験のみ）及び摂餌量減少も認められた。また、サルを用いた 3 箇月間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験では、60 mg/kg/日の雄 1 匹を Day 18 に瀕死状態のため安楽死させた。同個体では持続性の下痢、活動性低下及び明らかな脱水の徴候が認められたが、観察された状態不良の原因は不明であった。一方で、30 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量［AUC］の 0.98～1.05 倍に相当）の用量では死亡例は認められなかった。

以上より、申請用法用量では、死亡/瀕死に至る重篤な有害事象発現の可能性は低いと考えられる。

2.6.6.9.2 標的臓器、組織及び臓器系

標的臓器、組織及び臓器系における各毒性所見を表 2.6.6.9-1 にまとめた。

表 2.6.6.9-1　標的臓器、組織及び臓器系における毒性所見まとめ

標的臓器、組織/臓器系	毒性試験	所見	NOAEL (mg/kg/日)	AUC (μg•h/mL)	臨床用量[1)]とのマージン	臨床所見
肝臓	ラット 6ヵ月	↑ALP、肝細胞の細胞質空胞化	雄雌15	雄2.31 雌14.1	雄0.056X 雌0.34X	↑AST，↑ALT
	サル 1年	↑肝重量、生化学的バイオマーカーの阻害／誘導. 病理組織変化なし	雄雌10未満	雄25.2 雌13.0	雄0.61X 雌0.32X	
リンパ器官／組織	ラット 6ヵ月	↓胸腺重量、胸腺リンパ球密度低下/有糸分裂像増加	雄60 雌15	雄38.5 雌14.1	雄0.93X 雌0.34X	↓リンパ球, ↓白血球数, ↓好中球数（ソレンドロネーとプラバスタチン併用）
	サル 1年	↓脾臓/胸腺重量	雄雌10未満	雄25.2 雌13.0	雄0.61X 雌0.32X	
眼	ラット 6ヵ月	変化なし	雄雌60	雄38.5 雌136	雄0.93X 雌3.3X	眼瞼痙攣，視神経乳頭浮腫
	サル 1年	杆体錐体層における網膜視細胞の単細胞壊死	雄雌20	雄82.5 雌34.4	雄2.00X 雌0.84X	
消化器系	ラット 6ヵ月	変化なし	雄雌60	雄38.5 雌136	雄0.93X 雌3.3X	嘔吐，下痢，悪心，腹痛，便秘
	サル 1年	小腸粘膜固有層に組織球の軽微な蓄積	雄10 雌20	雄25.2 雌34.4	雄0.61X 雌0.84X	
骨髄	ラット 6ヵ月	変化なし	雄雌60	雄38.5 雌136	雄0.93X 雌3.3X	有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない
	サル 1年	変化なし	雄雌40	雄146 雌142	雄3.5X 雌3.4X	

生殖器	ラット 6ヵ月	↓子宮重量 雄に変化なし	雄60 雌30	雄38.5 雌46.1	雄0.93X 雌1.12X	有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない
	サル 1年	↓精巣/精巣上体重量、↓前立腺重量、↓卵巣重量、精巣(精細管萎縮)/精巣上体(無精液)	雄10未満 雌10	雄25.2 雌13.0	雄0.61X 雌0.32X	
腎臓	ラット 6ヵ月	髄質間質の鉱質沈着/壊死	雄雌15	雄2.31 雌14.1	雄0.056X 雌0.34X	
	サル 1年	変化なし	雄雌40	雄146 雌142	雄3.5X 雌3.4X	
副甲状腺	ラット 6ヵ月	主細胞の細胞質空胞化(雌のみ)	雄60 雌15	雄38.5 雌14.1	雄0.93X 雌0.34X	
	サル 1年	変化なし	雄雌40	雄146 雌142	雄3.5X 雌3.4X	
副腎	ラット 6ヵ月	変化なし	雄雌60	雄38.5 雌136	雄0.93X 雌3.3X	
	サル 1年	↑副腎重量/束状帯の空胞化の減少(雄のみ)	雄20 雌40	雄82.5 雌142	雄2.00X 雌3.45X	

1) 臨床用量150 mg/m^2 BIDの$AUC_{0\text{-}24}$=41.2 μg•h/mL(=$AUC_{0\text{-}12}$ × 2)

↑：増加、↓：減少

2.6.6.9.2.1 肝臓

ラット及びサルで観察された肝臓の所見は、概して軽度の肝機能障害及び代謝的負荷の増加に対する病的反応の典型的な所見であった。

ラットを用いた 3 箇月間及び 6 箇月間反復経口投与毒性試験で肝毒性が認められた。3 箇月間反復経口投与毒性試験では、30 mg/kg/日以上で認められた肝臓所見は、雌雄の肝酵素誘導及び雌の肝酵素阻害等であった。90 mg/kg/日以上では、ALT、ALP 及び／又は GGT の軽微の上昇、相対肝臓重量の増加、並びに小葉中心性肥大及び空胞化からなる病理組織学的所見が認められた。6 箇月間反復経口投与毒性試験で観察された肝臓の所見は、軽度の ALP 値上昇（30 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の雄、15 mg/kg/日以上の雌）及び肝細胞の細胞質空胞化の病理組織学的所見（30 mg/kg/日以上の雌雄）のみであった。ラットを用いた 6 箇月間反復経口投与毒性試験における肝毒性の NOAEL は、雌雄ともに 15 mg/kg/日と判断された。NOAEL であった 15 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での AUC_{last} は雄で 2.31 μg·h/mL、雌で 14.1 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量の約 0.06～0.34 倍に相当する。

サルを用いた 3 箇月間及び 1 年間反復経口投与毒性試験でも肝毒性が認められた。3 箇月間反復経口投与毒性試験では 15 mg/kg/日以上で肝臓の所見が認められ、観察された所見は肝重量の増加及び生化学的バイオマーカーの阻害／誘導であった。肝重量の増加は、1 年間反復経口投与毒性試験でも 10 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌で認められたが、それに対応する病理組織学的所見は認められなかった。サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における肝毒性の NOAEL は、雌雄ともに 10 mg/kg/日未満と判断された。10 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 25.2 μg·h/mL、雌で 13.0 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量の約 0.61 及び 0.32 倍に相当する。なお、臨床試験では AST 及び ALT の上昇が認められた（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.2 リンパ器官／組織

ラットにロナファルニブを最長 6 箇月間反復経口投与した時、リンパ器官／組織毒性が認められた。3 箇月間反復経口投与毒性試験で観察された所見は、胸腺及び脾臓重量の減少（90 mg/kg/日以上）、胸腺及び腸間膜リンパ節の萎縮（180 mg/kg/日の雌のみ）、胸腺及び脾臓（30 mg/kg/日の雌 2 匹）並びにリンパ器官（30 mg/kg/日の雌雄）のリンパ球密度の低下であった。180 mg/kg/日の雌における胸腺重量の減少、並びに胸腺及び腸間膜リンパ節の病理組織学的所見は、休薬期間終了時まで持続して認められた。6 箇月間反復経口投与毒性試験で観察された所見は、胸腺重量の減少（60 mg/kg/日の雌）、並びに胸腺のリンパ球密度低下及び有糸分裂像増加の病理組織学的所見（30 mg/kg/日以上の雌）のみであった。6 箇月間反復経口投与毒性試験におけるリンパ器官／組織毒性の NOAEL は、雌で 15 mg/kg/日、雄では 60 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断された。NOAEL（雄で 60 mg/kg/日、雌で 15 mg/kg/日）における最終評価時点での AUC_{last} は雄で 38.5 μg·h/mL、雌で 14.1 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.93 及び 0.34 倍に相当する。

サルに 3 箇月間反復経口投与した時、30 mg/kg/日以上で胸腺のリンパ球密度に軽微から中等度の

低下が認められた。1 年間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/日以上で脾臓及び胸腺重量の減少が認められた。また、対照群及びロナファルニブの全用量群で胸腺のリンパ球萎縮が認められ、20 mg/kg/日以上（雄）でその発現頻度及び重症度がわずかに増加した。サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験におけるリンパ器官／組織毒性の NOAEL は、雌雄ともに 10 mg/kg/日未満と判断された。10 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 25.2 μg·h/mL、雌で 13.0 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.61 及び 0.32 倍に相当する。なお、臨床試験ではリンパ球、白血球数及び好中球数の減少が認められた（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.3 骨髄

ラットを用いた 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、血液学的検査で認められた所見（主に 90 mg/kg/日以上で観察）は概して骨髄抑制に関連した変化であり、90 mg/kg/日以上ではこれに対応する骨髄の病理組織学的所見として細胞密度低下及び巨核球増加が認められた。ラットを用いた 6 箇月間反復経口投与毒性試験では、60 mg/kg/日（検討した最高用量）の用量まで骨髄の病理組織学的所見は認められなかった。NOAEL であった 60 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での雌雄の AUC_{last} は雄で 38.5 μg·h/mL、雌で 136 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.93 及び 3.30 倍に相当する。

サルに 3 箇月間反復経口投与した時、60 mg/kg/日で骨髄造血の抑制が認められ、これに対応する所見として、30 mg/kg/日以上で軽微から軽度の骨髄細胞密度の低下が認められた。サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験では、40 mg/kg/日（検討した最高用量）の用量まで骨髄の病理組織学的所見は認められなかった。NOAEL であった 40 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での雌雄の $AUC_{0\text{-}24}$ は、雄で 146 μg·h/mL、雌で 142 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 3.54 及び 3.45 倍に相当する。

3 箇月間反復経口投与毒性試験では骨髄毒性（骨髄抑制）がラット（90 mg/kg/日以上）及びサル（60 mg/kg/日）の双方で認められたため、*in vitro* 骨髄毒性試験を実施した。これらの試験ではサル及びヒト造血前駆細胞で用量依存的な増殖阻害が認められたことから、異なる種類の細胞に同程度の骨髄抑制をもたらすことが示唆された。なお、臨床試験では有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.4 生殖器

ラットにロナファルニブを最長 6 箇月間反復経口投与した時、生殖器毒性が認められた。ラットを用いて実施した生殖発生毒性試験の結果を 2.6.6.9.4 項に要約する。3 箇月間反復経口投与毒性試験で観察された所見は、精巣及び精巣上体重量の減少（180 mg/kg/日の雄 4 匹、このうち雄 2 匹で休薬期間終了時まで持続）、精巣における無精液、精子形成の変化及び精原細胞残屑、精巣上体における精子減少及び精子残屑の病理組織学的所見（90 mg/kg/日以上、休薬期間終了時まで持続）、並びに休薬期間後に認められた精巣の萎縮及び軟化（180 mg/kg/日の雄 2 匹）であった。6

箇月間反復経口投与毒性試験では、観察された生殖器に関連する所見は子宮重量の減少（60 mg/kg/日の雌）のみであった。ラットを用いた 6 箇月間反復経口投与毒性試験における生殖器毒性の NOAEL は、雌で 30 mg/kg/日、雄では 60 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断された。NOAEL（雄で 60 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日）における最終評価時点での AUC_{last} は雄で 38.5 μg·h/mL、雌で 46.1 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.93 及び 1.12 倍に相当する。

サルでは、生殖器の所見は 1 年間反復経口投与毒性試験のみで認められ、観察された所見は、精巣及び精巣上体（10 mg/kg/日以上）、前立腺（40 mg/kg/日）、並びに卵巣（20 mg/kg/日以上）の重量減少であった。病理組織学的所見は、20 mg/kg/日以上で精巣（軽度から重度の精細管萎縮）及び精巣上体（無精液）に認められ、40 mg/kg/日では前立腺及び精嚢（軽微から軽度の萎縮）にも認められた。サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における生殖器毒性の NOAEL は、雄で 10 mg/kg/日未満、雌では 10 mg/kg/日と判断された。10 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 25.2 μg·h/mL、雌で 13.0 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.61 及び 0.32 倍に相当する。なお、臨床試験では有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.5 腎臓

ラットを用いた反復経口投与毒性試験では腎毒性が認められたが、サルを用いた試験では認められず、90 mg/kg/日以上の雌における尿細管の鉱質沈着及び好塩基性尿細管（3 箇月間反復経口投与毒性試験）、並びに 30 mg/kg/日以上の雌雄における髄質間質の鉱質沈着及び壊死（6 箇月間反復経口投与毒性試験）の病理組織学的所見が認められた。腎毒性の可能性をさらに検討するため、雌性ラットを用いて探索的な 1 箇月間反復経口投与による腎毒性試験を実施した。この試験で認められた腎臓の所見は、病理組織学的所見（腎髄質内層の間質の空胞化、鉱質沈着及び壊死、腎皮質遠位での好塩基性尿細管）、並びに 180 mg/kg/日で観察されたカルシウム恒常性の変化を示唆する臨床病理検査値の変化であった。ラットを用いた 6 箇月間反復経口投与毒性試験における腎毒性の NOAEL は、雌雄ともに 15 mg/kg/日と判断された。NOAEL であった 15 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での AUC_{last} は雄で 2.31 μg·h/mL、雌で 14.1 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.06 及び 0.34 倍に相当する。なお、臨床試験では有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.6 眼

眼の所見は、サルを用いた反復経口投与毒性試験で認められたが、ラットを用いた試験では認められなかった。サルで観察された眼の所見は杆体錐体層における網膜視細胞の単細胞壊死であり、60 mg/kg/日（3 箇月間反復経口投与毒性試験）及び 40 mg/kg/日の 2 匹（1 年間反復経口投与毒性試験）で認められた。眼の所見はサルを用いた反復経口投与毒性試験で認められたことから、フ

ォローアップとして 3 箇月間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験を実施し、サルに経口投与した時の眼毒性をさらに検討した。この試験では、15 mg/kg/日以上の用量で投与に関連した網膜電図（ERG）の変化が認められた。60 mg/kg/日では暗順応 ERG 振幅の大幅な低下が認められ（Week 2 に最大）、網膜の導電率への影響から、杆体細胞の機能が軽度の暗視障害を引き起こすと予想される程度まで低下する可能性が示唆された。サルを用いた眼毒性試験では 15 mg/kg/日で観察された杆体細胞機能への影響が軽微であったことを考慮し、ロナファルニブの眼毒性に関する NOAEL は、サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験に基づいて雌雄ともに 20 mg/kg/日と判断した。NOAEL であった 20 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 82.5 μg·h/mL、雌で 34.4 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 2.00 及び 0.83 倍に相当する。なお、臨床試験では眼瞼痙攣及び視神経乳頭浮腫が認められているが、モニタリングには限界があったと考えている（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.7 副甲状腺

副甲状腺毒性を示す所見が反復経口投与毒性試験で雌性ラットに認められた。観察された所見は、不可逆的な細胞質空胞化（90 mg/kg/日以上、3 箇月間反復経口投与毒性試験）及び主細胞の細胞質空胞化（30 mg/kg/日以上、6 箇月間反復経口投与毒性試験）の病理組織学的所見のみであった。また、雌性ラットを用いた探索的な 1 箇月間反復経口投与による腎毒性試験では、180 mg/kg/日で副甲状腺主細胞の軽微な細胞質空胞化及び／又は単細胞壊死が低頻度に認められた。ラットを用いた 6 箇月間反復経口投与毒性試験における副甲状腺毒性の NOAEL は、雌で 15 mg/kg/日、雄では 60 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断された。NOAEL（雄で 60 mg/kg/日、雌で 15 mg/kg/日）における最終評価時点での AUC_{last} は雄で 38.5 μg·h/mL、雌で 14.1 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.93 及び 0.34 倍に相当する。なお、臨床試験では有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.8 消化器系

サルで消化管への影響が認められた。3 箇月間反復経口投与毒性試験では、30 mg/kg/日以上で腸内容物の軟化又は水様化が認められた。加えて、15 mg/kg/日以上で軟便が用量依存的に認められ、60 mg/kg/日のすべてのサル及び 30 mg/kg/日では散発的に泥状便が認められた。1 年間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/日以上の雄及び 40 mg/kg/日の雌で、小腸粘膜固有層に組織球の軽微な蓄積が認められた。サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における小腸毒性の NOAEL は、雄で 10 mg/kg/日、雌では 20 mg/kg/日と判断された。NOAEL（雄で 10 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日）における最終評価時点での $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 25.2 μg·h/mL、雌で 34.4 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 0.61 及び 0.83 倍に相当する。なお、臨床試験では有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.2.9 副腎

サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験で副腎への毒性が認められた。40 mg/kg/日で、副腎重量の増加及び束状帯の空胞化の減少が雄のみに認められた。サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における副腎毒性の NOAEL は、雄で 20 mg/kg/日、雌では 40 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断された。NOAEL（雄で 20 mg/kg/日、雌で 40 mg/kg/日）における最終評価時点での $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 82.5 μg·h/mL、雌で 142 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ約 2.00 及び 3.45 倍に相当する。なお、臨床試験では有害事象としての報告はなかったが、毒性所見を捉えることのできる適切なモニタリングは実施されていない（モジュール 5.3.5.3 参照）。

2.6.6.9.3 遺伝毒性

ロナファルニブは、一連の *in vitro* 細菌復帰突然変異（Ames）試験、HPBL を用いた *in vitro* 染色体異常試験、並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験では陰性であった。これらの結果から、ロナファルニブはヒトに対して遺伝毒性を有する可能性は低いことが示された。

2.6.6.9.4 生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する毒性試験では、ロナファルニブの投与により、30 mg/kg/日以上の用量で着床前及び着床後の胚損失率が有意に上昇し、それに対応して生存胎児数が有意に減少した。その他の受胎能又は交配のパラメータにロナファルニブに関連した影響は認められなかった。雌を用いた GLP 試験で得られた母動物の一般毒性及び初期胚発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する NOAEL は 60 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断した。ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験（SN 96034）で雌に 60 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での AUC_{last} は 136 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに臨床用量の 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量の 3.30 倍に相当する。雄では、ロナファルニブを投与した時、180 mg/kg/日で精巣上体及び精巣の絶対及び相対重量が減少し、これに対応する剖検所見として、精巣上体の変色、並びに精巣の萎縮及び軟化が認められた。90 mg/kg 以上の用量では雄の受胎率に用量依存的な低下が認められ、投与に関連して着床前及び着床後の胚損失率も上昇したため、その結果として着床数及び生存胎児数が減少した。雄を用いた GLP 試験で得られた雄親動物の一般毒性、雄の生殖機能及び初期胚発生に関する NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験（SN 96034）で、雄に 30 mg/kg/日を投与した時の最終評価時点での血漿中ロナファルニブ濃度の AUC_{last} は 19.0 μg·h/mL であり、この曝露量は、ヒトに臨床用量の 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量の 0.46 倍に相当する。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の GLP 試験では、30 mg/kg/日で、ロナファルニブに関連した母動物の体重減少（着床後胚損失率の上昇及び胎児数の減少に起因）、胎盤の所見、並びに胎児体重減少が認められた。この結果に基づき、母動物の一般毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日以上、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 15 mg/kg/日と判断した。ウサギでは、ロナファルニブの投与により、120 mg/kg/日で流産、ケージ受け皿内の赤色物質、尿の変色及び体重

減少等の母体毒性が認められた。また、40 mg/kg/日以上で、膣周囲の赤色又は赤褐色の物質、及び糞粒数の減少も認められた。120 mg/kg/日では着床後胚損失率の上昇（主として早期吸収に起因）及び胎児体重の減少が認められ、10 mg/kg/日で胎児骨格の奇形及び変異の発現頻度が上昇した。これらの結果に基づき、母動物の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。10 mg/kg/日での妊娠 19 日目における血漿中ロナファルニブ濃度の $AUC_{0\text{-}24}$（11.7 μg·h/mL）及び C_{max}（1.87 μg/mL）は、ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量のそれぞれ 0.28 倍及び 0.71 倍に相当する。なお、胚・胎児の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日未満と判断した。

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では、F1 及び F2 出生児には投与に関連した影響は認められなかったが、20 mg/kg/日の F0 母動物で妊娠 6～20 日目に体重増加量の減少が認められた。したがって、F0 母動物の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日、次世代の発生に関する NOAEL は 20 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断した。

2.6.6.9.5 不純物の毒性試験

細菌復帰突然変異試験及び染色体異常試験では、Compound W、 不純物Ａ* 及び 不純物Ｂ* または Compound W 及び 不純物Ｂ* を含む 4 種の異なるロットのロナファルニブを用い、全ての試験で結果は陰性であった。また、CD-1 マウスを用いた *in vivo* 小核試験では、Compound W、 不純物Ａ* 及び 不純物Ｂ* または Compound W 及び 不純物Ａ* を含む 2 種の異なるロットのロナファルニブを用い、全ての試験で結果は陰性であった。さらに、ロナファルニブの 3 種の不純物（Compound W／ 不純物Ａ* ／ 不純物Ｂ* ）を投与した 28 日間反復経口投与毒性試験では、死亡例は認められず、身体検査、ケージサイドでの観察、体重、体重変化量、摂餌量、臨床病理検査値（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）、剖検、絶対及び相対臓器重量、又は病理組織学的検査で変化は認められなかった。

2.6.6.9.6 結論

ラット及びサルにロナファルニブを反復経口投与した時、それぞれ 180 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の用量で死亡が認められた。ラットを用いた 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、180 mg/kg/日の反復経口投与後に死亡した雌で、貧血及びそれに伴う肝臓の小葉中心性低酸素症と一致する小葉中心性肝細胞壊死、肝細胞有糸分裂像増加及び小葉中心性色素沈着の肝臓所見が認められた。ロナファルニブに関連した肝毒性は、生存個体でも認められた（ラットで肝酵素上昇及び肝重量増加［肝細胞の小葉中心性肥大及び空胞化と関連］、サルで肝重量増加及び生化学的バイオマーカーの阻害／誘導）。なお、ラットでの 90 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量［AUC］の 1.87～4.76 倍に相当）の用量では、被験物質の投与に起因する死亡例は認められなかった。サルを用いた 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、60 mg/kg/日の反復経口投与後に死亡した雄で、その死因は重度の血小板減少症に起因する出血による失血、血液量減少及びストレスであった。また、リンパ器官（胸腺、脾臓及びリンパ節）の萎縮も認められた。ロナファルニブの反復経口投与後に剖検時まで生存していたラット及びサルの双方で、リンパ器官／組織毒性

（多く見られた主な所見はリンパ器官［胸腺、脾臓］のリンパ球密度低下並びに脾臓及び胸腺重量の減少）、骨髄抑制を示す血液学的所見、並びに骨髄毒性も認められた。なお、サルでの 30 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m^2 BID で投与した時の曝露量［AUC］の 0.98～1.05 倍に相当）の用量では死亡例は認められなかった。なお、血液学的検査、血液生化学検査及びリンパ系で認められた所見は容易にモニタリング可能であるが、有害事象がみられた場合にはリスク、ベネフィットの観点から投薬の継続を判断するべきであると考えている（表 2.6.6.9-1）。

ラット及びサルにロナファルニブをそれぞれ 6 箇月間及び 1 年間反復経口投与した時、生殖器毒性も認められ、観察された所見は精巣及び精巣上体重量の減少並びに子宮（ラットのみ）及び卵巣（サルのみ）重量の減少であった。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生に関する試験では、雄又は雌のラットに経口投与した時、30 mg/kg/日以上の用量で着床前及び着床後の胚損失率が上昇した。また、ウサギに 10 mg/kg/日の用量で経口投与した時、胎児骨格の奇形及び変異の発現頻度の上昇も認められたが、ラットで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では、10 mg/kg/日の用量で F1 及び F2 世代に投与に関連した影響は認められなかった。

その他の毒性所見は種特異的であり、ヒトとの関連性は不明である。腎毒性（尿細管の鉱質沈着及び好塩基性尿細管、髄質間質の鉱質沈着及び壊死）及び副甲状腺への毒性は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた。眼の所見はサルを用いた反復経口投与毒性試験で認められ（杆体錐体層における網膜視細胞の壊死）、その後の眼毒性試験でも、暗視障害に至る可能性のある杆体細胞機能の低下を示唆する暗順応 ERG 振幅の大幅な低下が認められた。ヒトに 150 mg/m^2 を投与した時のロナファルニブの曝露量の 0.83～2.00 倍の曝露量では、サルの眼に対する毒性作用は認められなかった。サルを用いた反復経口投与試験で観察されたその他の毒性所見は、消化管への影響（3 箇月間反復経口投与毒性試験で内容物の軟化又は水様化、軟便、泥状便、1 年間反復経口投与毒性試験で小腸粘膜固有層への組織球の軽微な蓄積）、並びに副腎の所見（1 年間反復経口投与毒性試験の雄のみ、副腎重量の増加及び束状帯の空胞化の減少）であった。

ロナファルニブの毒性試験プログラムで観察された安全域（表 2.6.6.9-2）及び既存の患者安全性データ、並びにこの患者集団における重症度及びアンメットニーズを考慮すると、ロナファルニブの毒性試験プログラムにより、ロナファルニブをハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療薬として最大で 150 mg/m^2 BID の用量で経口投与することが支持されると考えている。

表 2.6.6.9-2　ロナファルニブを投与した時の全身暴露量の比較

動物種 （試験の種類／期間、試験番号）	用量 （mg/kg/日）	性別	AUC_{0-24} (μg·h/mL)[a]	C_{max} （μg/mL）[a]	動物とヒトとの曝露量比 [b]	
					AUC	C_{max}
ラット （反復経口投与／3 箇月間、SN 96030）	30	雄	17.1	2.14	0.42	0.81
		雌	36.7	3.78	0.89	1.43
	90	雄	76.9	8.84	1.87	3.35
		雌	196	17.0	4.76	6.44
	180	雄	181	14.6	4.39	5.53
		雌	428	31.6	10.39	11.97
ラット （反復経口投与／6 箇月間、SN 96034）	15	雄	2.31	0.509	0.06	0.19
		雌	14.1	1.64	0.34	0.62
	30	雄	19.0	2.92	0.46	1.11
		雌	46.1	6.34	1.12	2.40
	60	雄	38.5	4.83	0.93	1.83
		雌	136	10.9	3.30	4.13
サル （反復経口投与／3 箇月間、SN 96612）	15	雄	18.2	1.91	0.44	0.72
		雌	17.7	2.72	0.43	1.03
	30	雄	43.4	5.17	1.05	1.96
		雌	40.2	6.09	0.98	2.31
	60	雄	68.2	6.26	1.66	2.37
		雌	55.8	6.22	1.35	2.36

動物種 （試験の種類／期間、試験番号）	用量 （mg/kg/日）	性別	AUC_{0-24} (μg·h/mL)[a]	C_{max} （μg/mL）[a]	動物とヒトとの曝露量比[b]	
					AUC	C_{max}
サル （反復経口投与／1 年間、SN 96036）	10	雄	25.2	1.63	0,61	0.62
		雌	13.0	1.31	0.32	0.50
	20	雄	82.5	6.36	2.00	2.41
		雌	34.4	3.35	0.83	1.27
	40	雄	146	10.8	3.54	4.09
		雌	142	10.9	3.45	4.13
ウサギ （反復経口投与による EFD／ 妊娠 7～19 日目、SN 96046）	10	雌	11.7	1.87	0.28	0.71
	40	雌	85.1	16.6	2.07	6.29
	120	雌	1021	91.4	24.8	34.62
サル （反復経鼻胃管投与による眼毒性／ 3 箇月間、SN 97263）	15[c]	雄	33.3	3.80	0.81	1.44
		雌	39.9	3.86	0.97	1.46
	60[d]	雄	273	22.6	6.63	8.56
		雌	314	17.9	7.62	6.78

[a] 最終評価時点での数値。ラット（反復経口投与／6 箇月間、SN 96034）は AUC_{last}

[b] 動物における最終評価時点での AUC_{0-24} 及び C_{max}、並びにヒトに臨床用量（150 mg/m² BID）で投与した時の AUC_{0-12}×2 及び C_{max}（それぞれ 41.2 μg•h/mL 及び 2.64 μg/mL）に基づいたヒトと動物との曝露量比（Gordon et al., 2012）

[c] Day 90 の値

[d] Day 5 の値（この用量群では Day 90 の値は得られなかった）

2.6.6.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献一覧

Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. JAMA. 2018; 219(16):1687-1695.

Gordon LB, Keinman ME, Miller DT, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. PANS. 2012;109(41):16666-16671.

ロナファルニブに関する資料

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表 3
1.　毒性試験概要表 5
1.1.　毒性試験：一覧表 5
1.2.　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 10
1.3.　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 11
1.4.　毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧 12
1.5.　単回投与毒性試験 14
1.6.　反復投与毒性：重要な試験以外の試験 16
1.7.　反復投与毒性：重要な試験 17
1.8.　*In vitro* 遺伝毒性試験 47
1.9.　*In vivo* 遺伝毒性試験 67
1.10.　がん原性試験 68
1.11.　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 69
1.12.　生殖発生毒性試験 71
1.13.　幼若動物を用いた試験 84
1.14.　局所刺激性試験 85
1.15.　その他の毒性試験 86

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{last}	Area under the concentration versus time curve from time zero until the last time-point measured	時間 0 から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration versus time curve from time zero over the dosing interval t (h)	投与後 0 時間から投与間隔時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
APPT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラー
BFU-E	Early thyroid cells	早期甲状腺細胞
CFU-GM	Granulocyte-macrophage progenitor cells	顆粒球・マクロファージ系前駆細胞
CFU-Mk	Megakaryocytic progenitor cel	巨核球系前駆細胞
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CP	Cyclophospamide	シクロホスファミド
CYP	Cytochrome P	シトクロム P
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EFD	Embryo fetal development	胚・胎児発生に関する試験
ERG	Electroretinogram	網膜電図
FEED	Fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
GGT	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPBL	Human peripheral blood lymphocytes	ヒト末梢血リンパ球
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICR-191	2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine·2HCl	2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl
LD_{50}	50% lethal dose	50%致死量

略語／用語	定義	日本語
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
M/E 比	Myeloid granulocytic cells/ Erythroid cells	骨髄顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比
MMC	Mitomycin C	マイトマイシン C
NCE	Normochromatic erythrocyte	正染性赤血球
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
TK	Toxicokinetics	トキスコキネティクス
TP	Total protein	血清総タンパク
PCE	Polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
PPND	Pre and postnatal development	出生前及び出生後の発生に関する試験
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
S9 mix	Metabolic activation system	代謝活性化系

1.　毒性試験概要表

1.1.　毒性試験：一覧表

概要						被験物質：ロナファルニブ [a]		
試験の種類	**動物種／系統**	**投与方法**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**GLP 適用**	**実施施設**	**試験番号**	**eCTD における記載箇所**
単回投与毒性試験								
単回投与毒性試験	マウス（CD-1）	経口（強制）	単回投与	0、300、1000、1500、2000	適	[redacted]	SN 97266	モジュール 4.2.3.1
	マウス（CD-1）	経口（強制）	単回投与	0、300、1000、1500、2000	適	[redacted]	SN 96027	
	マウス（CD-1）	腹腔内	単回投与	0、100、200、400、600、1000	適	[redacted]	SN 96028	
	マウス（CD-1）	腹腔内	単回投与	0、100、400、600、1000	適	[redacted]	SN 97267	
	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	単回投与	0、300、1000、2000	適	[redacted]	SN 96025	
	ラット（Sprague Dawley）	腹腔内	単回投与	0、30、100、200、400、600	適	[redacted]	SN 96026	
反復投与毒性試験								
反復投与毒性試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	3 箇月間	0、30、90、180	適	[redacted]	SN 96030	モジュール 4.2.3.2
	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	6 箇月間	0、15、30、60	適	[redacted]	SN 96034	
	サル（カニクイ）	経口（強制）	3 箇月間	0、15、30、60	適	[redacted]	SN 96612	
	サル（カニクイ）	経口（強制）	1 年間	0、10、20、40	適	[redacted]	SN 96036	

概要						被験物質：ロナファルニブ [a]		
試験の種類	**動物種／系統**	**投与方法**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**GLP 適用**	**実施施設**	**試験番号**	**eCTD における記載箇所**
遺伝毒性試験								
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39～5000 µg/plate	不適	[redacted]	SN 95146	モジュール 4.2.3.3.1
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	15.8～5000 µg/plate	不適	[redacted]	SN 98556	
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39.3～5000 µg/plate	適	[redacted]	SN 96032	
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39.3～5000 µg/plate	適	[redacted]	SN 97526	
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39.3～5000 µg/plate	適	[redacted]	SN 97527	

概要						被験物質：ロナファルニブ [a]		
試験の種類	**動物種／系統**	**投与方法**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**GLP 適用**	**実施施設**	**試験番号**	**eCTD における記載箇所**
染色体異常試験	HPBL	*In vitro*	NA	0.625～251 μg/mL	不適	[redacted]	SN 96210	モジュール 4.2.3.3.1
染色体異常試験	HPBL	*In vitro*	NA	0.313～100 μg/mL	適	[redacted]	SN 96033	
小核試験	マウス（CD-1）	腹腔内	2 日間	雄：0、15、30、60 雌：0、15、30、50	適	[redacted]	SN 96049	モジュール 4.2.3.3.2
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（予備試験）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	雄：交配前 4 週間～交配期間中 雌：交配前 3 週間～妊娠 7 日目	0、30、90、120、180	不適	[redacted]	SN 96041	モジュール 4.2.3.5.1
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（雌）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	同居前 2 週間及び妊娠 0～7 日目	0、10、30、60	適	[redacted]	SN 02293	
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（雄）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	90 日間（同居前 10 週間～安楽死前日）	0、30、90、180	適	[redacted]	SN 02295	
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	妊娠 6～17 日目	0、10、30、60、120	不適	[redacted]	SN 98080	モジュール 4.2.3.5.2
胚・胎児発生に関する試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	妊娠 6～17 日目	0、5、15、30	適	[redacted]	SN 02292	
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	ウサギ（NZW）	経口（強制）	妊娠 7～19 日目	0、30、90、180	不適	[redacted]	SN 98079	
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ（NZW）	経口（強制）	妊娠 7～19 日目	0、10、40、120	適	[redacted]	SN 96046	

概要						被験物質：ロナファルニブ [a]		
試験の種類	**動物種／系統**	**投与方法**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**GLP 適用**	**実施施設**	**試験番号**	**eCTD における記載箇所**
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	妊娠 6 日目～哺育 20 日目	0、5、10、20	適	[redacted]	SN 96047	モジュール 4.2.3.5.3
その他の毒性試験								
骨髄毒性	サル造血前駆細胞	*In vitro*	8～10 日間	0.1、0.2、0.5、2、5、10、20、50 µmol/L	不適	[redacted]	SN 97192	モジュール 4.2.3.7.3
骨髄毒性	ヒト造血前駆細胞	*In vitro*	14 日間	0.1、0.2、0.5、2、5、10、20、50 µmol/L	不適	[redacted]	SN 97191	
腎毒性	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	1 箇月まで	0、180	不適	[redacted]	SN 98190	
眼毒性	サル（カニクイ）	経鼻胃管（強制）	3 箇月間	15、60	適	[redacted]	SN 97263	
不純物の毒性：細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39.3～5000 µg/plate	適	[redacted]	SN 96032	モジュール 4.2.3.7.6
不純物の毒性：細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39.3～5000 µg/plate	適	[redacted]	SN 97526	

概要						被験物質：ロナファルニブ [a]		
試験の種類	**動物種／系統**	**投与方法**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**GLP 適用**	**実施施設**	**試験番号**	**eCTD における記載箇所**
不純物の毒性： 細菌を用いる 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535） 大腸菌（WP2 uvrA）	*In vitro*	NA	39.3～5000 µg/plate	適	[redacted]	SN 97527	モジュール 4.2.3.7.6
不純物の毒性： 染色体異常試験	HPBL	*In vitro*	NA	0.313～100 µg/mL	適	[redacted]	SN 96033	
不純物の毒性： 小核試験	マウス（CD-1）	腹腔内	24 時間又は 48 時間	雄：0、20、40、90、110 [b] 雌：0、20、40、80、100 [b]	適	[redacted]、[redacted]	SN 02270	
不純物の毒性： 小核試験	マウス（CD-1）	腹腔内	2 日間	雄：0、15、30、60 雌：0、15、30、50	適	[redacted]	SN 96049	
不純物試験：反復投与	ラット （Sprague Dawley）	経口（強制）	14 日間又は 28 日間	0/[redacted]/[redacted]/[redacted] [c]、 0/[redacted]/[redacted]/[redacted] [c] 又は 0/[redacted]/[redacted]/[redacted] [c]	適	[redacted] [redacted]	SN 2555-15001	

[redacted] = [redacted]
反復投与毒性における下線部は無毒性量（下線部のない試験の無毒性量は最低用量未満）
[a] 特に記載のない限りロナファルニブ
[b] [redacted]%の Compound W を添加したロナファルニブ
[c] それぞれ陰性対照/Compound W/ 不純物 A* / 不純物 B* の投与量

***新薬承認情報提供時に置き換え**

1.2.　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概要				被験物質：ロナファルニブ		
試験の種類	**試験系**	**投与方法**	**投与量（mg/kg）**	**GLP 適用**	**試験番号**	**eCTD における記載箇所**
反復投与毒性試験（3 箇月）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	0、30、90、180	適	SN 96030	モジュール 4.2.3.2
反復投与毒性試験（6 箇月）	ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	0、15、30、60	適	SN 96034	
反復投与毒性試験（3 箇月）	サル（カニクイ）	経口（強制）	0、15、30、60	適	SN 96612	
反復投与毒性試験（1 年間）	サル（カニクイ）	経口（強制）	0、10、20、40	適	SN 96036	
胚・胎児毒性に関する試験	ウサギ（NZW）	経口（強制）	0、10、40、120	適	SN 96046	モジュール 4.2.3.5.2

1.3.　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ロナファルニブ	定常状態における AUC（μg·h/mL）						試験期間	GLP 適用	試験番号
投与量（mg/kg/日）	ラット		ウサギ		サル				
	雄	雌	雄	雌	雄	雌			
10				11.7			妊娠 7～19 日目	適	SN 96046
10					25.2	13.0	1 年間	適	SN 96036
15	2.31	14.1					6 箇月箇月間	適	SN 96034
15					18.2	17.7	3 箇月間	適	SN 96612
20					82.5	34.4	1 年間	適	SN 96036
30	17.1	36.7					3 箇月間	適	SN 96030
30	19.0	46.1					6 箇月間	適	SN 96034
30					43.4	40.2	3 箇月間	適	SN 96612
40				85.1			妊娠 7～19 日目	適	SN 96046
40					146	142	1 年間	適	SN 96036
60	38.5	136					6 箇月間	適	SN 96034
60					68.2	55.8	3 箇月間	適	SN 96612
90	76.9	196					3 箇月間	適	SN 96030
120				1021			妊娠 7～19 日目	適	SN 96046
180	181	428					3 箇月間	適	SN 96030

1.4.　毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧

原薬													被験物質：ロナファルニブ	
ロット番号	純度（%）	不純物（%）											試験番号	試験の種類
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K		
[redacted]*	97.6	0.65	-	-	-	-	0.53	0.43	-	-	-	1.5	SN 96027 SN 97266 SN 96028 SN 97267 SN 96025 SN 96026 SN 96030 SN 96612 SN 97263 SN 96032 SN 96033	マウス単回投与試験 マウス単回投与試験 マウス単回投与試験 マウス単回投与試験 ラット単回投与試験 ラット単回投与試験 ラット反復投与（3 箇月間）試験 サル反復投与（3 箇月間）試験 サル眼毒性試験 細菌を用いる復帰突然変異試験 染色体異常試験
[redacted]	98.2	0.3	0.1	0.8	0.2	-	-	-	0.3	-	-	1.4	SN 96041 SN 98079 SN 98080 SN 98190 SN 97527	ラット FEED 試験（予備試験） ウサギ EFD 試験 ラット EFD 試験 ラット腎毒性試験 細菌を用いる復帰突然変異試験
[redacted]	98.2	0.2	0.3	-	-	0.2	-	-	0.06	-	-	0.4	SN 97526	細菌を用いる復帰突然変異試験
[redacted]	99.4	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	-	-	0.2	-	-	1.4	SN 96034 SN 96036 SN 96049	ラット反復投与（6 箇月間）試験 サル反復投与（52 週間）試験 マウス小核試験
[redacted]	99.2	0.14	-	-	-	0.10	-	-	0.07	-	-	0.15	SN 02292 SN 02293 SN 02295 SN 96046 SN 96047	ラット EFD 試験 ラット（雌）FEED 試験 ラット（雄）FEED 試験 ウサギ EFD 試験 ラット PPND 試験
[redacted]	98.5	1.3	-	-	-	0.06	-	-	-	0.18	0.09	0.52	SN 02270	不純物の毒性試験:マウス小核試験

原薬												被験物質：ロナファルニブ	
ロット番号	純度（%）	不純物（%）										試験番号	試験の種類
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
被験物質：不純物 A（Compound W）/E（[redacted]）/K（[redacted]）												SN 2555-15001	不純物の毒性試験：ラット 28 日間毒性試験

"-"= 検出可能なレベルでは測定されず
A = Compound W、B = 化合物 13、C = [redacted]、D = [redacted]、E = [redacted]、F = [redacted]、G = [redacted]、H = [redacted]、I = [redacted]、J = [redacted]、K = [redacted]
* 開発初期段階のロット。当該 COA に記載されている F（[redacted]）及び G（[redacted]）は、本ロットにのみ該当し、規格が設定されていなかった。

1.5.　単回投与毒性試験

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び動物数/群（対照群）	被験物質：ロナファルニブ			
				50%致死量（mg/kg）	最大非致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
マウス（CD-1）	経口（強制）（0.4% w/v MC 水溶液）	0、300、1000、1500、2000	雄 5、雌 5（雄 2、雌 2）	雄：1980 雌：2008	雄：1500 雌：1000	1500 mg/kg（雌 2/5 例）及び 2000 mg/kg（雄 3/5 例、雌 2/5 例）で死亡例が認められた。1500 mg/kg（雌のみ）及び 2000 mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、運動失調、振戦、努力呼吸、冷触感、虚脱、便量減少及び無便）。1000 mg/kg（雌 1/5 例）に便量減少が認められた。2000 mg/kg（雄のみ）に体重増加量の減少が認められた。	SN 97266
マウス（CD-1）	経口（強制）（0.4% w/v MC 水溶液）	0、300、1000、1500、2000	雄 5、雌 5（雄 2、雌 2）	雄：2022 雌：1868	雄：1500 雌：1000	1500 mg/kg（雌 1/5 例）及び 2000 mg/kg（雄 2/5 例、雌 3/5 例）で死亡例が認められた。1500 mg/kg（雌のみ）及び 2000 mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、振戦及び/便量減少）。1000 mg/kg（雄 1/5 例）に便量減少が認められた。	SN 96027
マウス（CD-1）	腹腔内（0.4% w/v MC 水溶液）	0、100、200、400 、 600 、1000	雄 5、雌 5（雄 2、雌 2）	雄：716 雌：772	雄：400 雌：200	400 mg/kg（雌 1/5 例）、600 mg/kg（雄 2/5 例、雌 2/5 例）及び 1000 mg/kg（雄 4/5 例、雌 3/5 例）で死亡例が認められた。600 mg/kg 及び 1000 mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、振戦、冷触感、便量減少及び腹部膨満）。400 mg/kg でも活動性低下が認められた。600 mg/kg 及び 1000 mg/kg（雄のみ）で体重増加量の減少が認められた。	SN 96028

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び動物数/群（対照群）	被験物質：ロナファルニブ			
				50%致死量（mg/kg）	最大非致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
マウス（CD-1）	腹腔内（0.4% w/v MC 水溶液）	0、100、400、600、1000	雄 5、雌 5（雄 2、雌 2）	雄：489 雌：375	雌雄：100	400 mg/kg（雄 1/5 例、雌 3/5 例）、600 mg/kg（雄 4/5 例、雌 4/5 例）及び 1000 mg/kg（雄 5/5 例、雌 5/5 例）で死亡例が認められた。400、600 及び 1000 mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、振戦、運動失調、努力呼吸、冷触感、痙攣、便量減少、無便、軟便、腹部膨満及び泌尿生殖器周囲の黄染）。400 mg/kg 及び 600 mg/kg で体重増加量の減少が認められた（1000 mg/kg 群は全個体が死亡したため評価できず）。	SN 97267
ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）（0.4% w/v MC 水溶液）	0、300、1000、2000	雄 5、雌 5（雄 2、雌 2）	雄：2000 を超える量 雌：2197	雄：2000 を超える量 雌： 1000	2000 mg/kg（雌 1/5 例）で死亡例が認められた。一般状態の毒性変化は 1000 mg/kg（雌のみ）及び 2000 mg/kg で便量減少及び軟便であった。2000 mg/kg で体重増加量の減少が認められた。	SN 96025
ラット（Sprague Dawley）	腹腔内（0.4% w/v MC 水溶液）	0、30、100、200、400、600	雄 5、雌 5（雄 2、雌 2）	雄：591 雌：500	雄：400 雌：200	400 mg/kg（雌 2/5 例）及び 600 mg/kg（雄 3/5 例、雌 3/5 例）で死亡例が認められた。主に 400 mg/kg 及び 600 mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、円背位、運動失調、冷触感、虚脱、努力呼吸、チアノーゼ、振戦、泌尿生殖器周囲の黄染、軟便、便量減少及び腹部膨満）。さらに、30（雌のみ）、100 及び 200 mg/kg で活動性低下、100 mg/kg 及び 200 mg/kg で運動失調、200 mg/kg で円背位が認められた。200 mg/kg 以上（雄のみ）で体重増加量の減少が認められた。	SN 96026

1.6.　反復投与毒性：重要な試験以外の試験

該当試験なし。

1.7.　反復投与毒性：重要な試験

1.7A　反復投与毒性試験

報告書の題名：THREE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY OF SCH 66336 IN RATS		**被験物質：**ロナファルニブ
動物種／系統：ラット（Sprague Dawley）	**投与期間：**91～93 日間	**試験番号：**SN 96030
試験開始年齢：6 週齢	**休薬期間：**5 週間	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.2
初回投与年月日：19■ 年■ 月■ 日	**投与方法：**経口（強制）	
	溶媒／投与形態：0.4% w/v MC 水溶液	**GLP 適用**：適
特記事項：CYP450 誘導及び骨髄細胞の評価		
無毒性量： 30 mg/kg/日未満と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**		**30**		**90**		**180**	
動物数	**雄：15**	**雌：15**	**雄：15**	**雌：15**	**雄：15**	**雌：15**	**雄：15**	**雌：15**
トキシコキネティクス								
Day 1：$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）	0	0	4.53	27.4	71.3	156	109	295
：C_{max}（μg/mL）	0	0	0.79	2.98	8.83	11.7	7.76	17.4
：T_{max}（h）	0	0	2	6	6	6	2	6
Day 57：$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）	0	0	17.1	36.7	76.9	196	181	428
：C_{max}（μg/mL）	0	0	2.14	3.78	8.84	17.0	14.6	31.6
：T_{max}（h）	0	0	6	6	6	6	6	6
特記すべき所見：								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	1[a]	0	1[a]	0	2
体重[b]（%）	530.2	296.7	－2.24	－0.67	－6.79	－8.29	－15.3	－8.80
摂餌量[c]（%）	45.6	56.7	2.63	2.29	5.04	1.23	15.4*	12.5
摂水量[d]（%）	34.2	68.4	55.6	－28.7	71.9*	－29.8	101*	－19.3
一般状態								
流涎（一過性）	-	-	34	3	79	41	99	107
色素鼻漏	-	-	2	-	1	2	3	8
便量減少	-	-	-	-	-	2	-	6

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		30		90		180	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
生化学的検査（肝臓）								
ミクロソームタンパク質（mg/total liver）	253	152	304	152	316**	141	319**	226*
シトクロム P450（nmol/ total liver）	102	27.7	140	16.8	178*	21.8	227*	73.4*
酵素活性[e]（nmol/min/total liver）								
ベンズフェタミン N-脱メチル化酵素	710	91.5	1261	79.5	1315	182.6*	1699	520.6*
7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素	438	69.4	642**	88.2	717*	104.8*	779*	177*
7-ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素	8678	1561	15,079	1247	22,814*	1316	20,585*	2952*
7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素	11,335	3374	16,326	2780	18,440	3065	23,327	10,589*
血液学的検査[f]								
白血球（$\times 10^3$）	11.4	7.51	9.92	5.59	8.85**	3.36*	5.73*	2.02*
ヘマトクリット（%）	43.2	40.5	43.5	39.6	42.2	37.8*	40.3*	33.8*
赤血球（$\times 10^6$）	8.41	7.65	8.66	7.66	8.35	7.41	8.31	6.47*
ヘモグロビン（g/dL）	15.9	15.2	15.8	14.7	15.4	13.9*	14.8*	12.2*
血小板（$\times 10^3$）	842	840	802	801	835	709*	705*	504*
骨髄[g]								
細胞密度低下	0	0	NE[h]	0	0	1++ 1+++	0	3++ 2+++ 3++++
胸骨巨核球増加	0	0	NE[h]	0	0	7+ 1++	4+	1+ 1++ 4+++

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		30		90		180	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
M/E 減少	0	0	NE[h]	4+	0	1+++	2+ 1++ 2+++	1++ 4+++
赤血球左方移動	1+	0	NE[h]	2+	0	0	0	1+ 3++ 1+++
骨髄左方移動	0	0	NE[h]	2+ 1++	0	4+ 1++	1+ 1+ 1+	1++ 4+++
凝固検査[i]								
プロトロンビン	10.1	8.13	9.89	8.44	9.74	7.84	9.35	7.63**
活性化部分トロンボプラスチン	14.1	10.9	14.4	12.5	13.9	11.2	12.3**	19.3
血液生化学検査[f]								
ALT（U/L）	40.3	42.9	41.5	46.0	44.9	56.1	63.3*	66.5*
ALP（U/L）	192	193	233	174	251	270	328**	490**
GGT（U/L）	0.5	0.3	0.0	0.9	0.3	1.1	0.1	2.1**
TP（g/dL）	7.55	7.77	7.65	7.54	7.50	6.91*	6.98*	6.84*
トリグリセリド（mg/dL）	147	91.3	163	82.3	154	60.1	89.7**	28.7*
リン（mg/dL）	7.10	6.04	6.91	5.44	7.20	5.96	6.47**	6.31
尿検査[f]								
カルシウム（mg/kg/24 時間）	1.06	7.48	1.65**	6.55	4.78*	8.71	9.23*	11.74
リン（g/kg/24 時間）	0.038	0.045	0.030	0.034	0.022*	0.028*	0.023*	0.018*
尿量（mL/kg/24 時間）	37.4	104	64.1**	87.9	77.3*	104	104*	148
尿浸透圧（mO/kg）	1492	1044	1153	916	734*	745	678**	593
絶対臓器重量[j]（%）								
肝臓	11.7	6.47	8.67	4.79	11.7	10.8	18.3	40.6*
胸腺	0.457	0.344	－4.16	－12.2	－23.6	－52.9*	－46.4*	－65.4*
脾臓	0.84	0.55	0.84	－3.64	－16.7**	－21.8**	－35.7*	－27.3**

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		30		90		180	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
精巣	3.49	NA	3.44	NA	8.60	NA	－26.1**	NA
精巣上体	1.42	NA	3.86	NA	1.12	NA	－16.0*	NA
相対臓器重量[k]（%）								
肝臓	2.43	2.39	7.00	3.35	18.1*	23.0*	39.9*	59.8*
胸腺	0.095	0.127	－6.31	－14.2	－18.9	－48.0*	－36.8*	－59.8*
脾臓	0.18	0.20	－5.55	－5.00	－11.1	－15.0	－27.8*	－15.0
精巣	0.73	NA	1.37	NA	15.1*	NA	－9.59	NA
精巣上体	0.298	NA	2.35	NA	7.72	NA	1.34	NA
肉眼検査								
胸腺－萎縮	-	-	-	-	-	-	-	1
腸間膜リンパ節－萎縮	-	-	-	-	-	-	-	3
病理組織学的検査[gl]								
副甲状腺								
細胞質空胞化	-	-	-	-	-	1+ 1++	-	3（1）+ 3（1）++ 1+
単細胞壊死	-	-	-	-	-	-	-	5+ 2（1）++
腎臓								
石灰化、髄質	-	-	-	-	-	6+	-	5（1）++ 3+++
尿細管好塩基球増加、皮質	-	-	-	-	-	1++	-	6+
肝臓								
小葉中心性肥大	-	-	-	-	6+ 1++	10（1）+	3+ 4++	5+ 2（1）++ （1）+++
小葉中心性空胞化	-	-	-	-	3+	-	4+ 1++	（1）+++

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		30		90		180	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
脾臓								
リンパ球密度低下	-	-	-	2+	-	5+ 1+++	7+ 2++	4+ （1）++ 1（1）+++
胸腺								
リンパ球密度低下	-	-	-	2+	11+ 2++	7+ 2++ 4+++ 1+++++	4+ 1++ 5+++	7（1）+++ 1（1）+++++
腸間膜リンパ節								
リンパ球密度低下	-	-	-	2+	11+ 2++	7+ 2++ 4+++ 1+++++	4+ 1++ 5+++	7（1）+++ 1（1）+++++
回腸								
細胞密度低下	-	-	-	-	-	7+ 3++ 1+++	2+ 4++ 2+++	5+ 2++ （1）+++
下顎リンパ節								
リンパ球密度低下	-	-	-	-	-	-	1+ 1++ 1+++	3（1）+ 1++
骨髄								
細胞密度低下	-	-	-	-	-	1+ 1+	-	2+ 2++ 3（2）+++
巨核球増加	-	-	-	-	-	3+ 1++	4+	1+ 5++ 1+

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		30		90		180	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
膵臓、膵腺房								
単細胞壊死	-	-	-	-	-	3+	-	4+
投与後の評価：								
評価数	5	5	0	0	0	0	5	5
特記すべき所見								
一般状態の変化	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
体重[b]（%）	613.8	305.0	NA	NA	NA	NA	－13.8	－8.56
絶対摂餌量（%）	34.4	48.3	NA	NA	NA	NA	9.30	13.7
摂水量（%）	28.3	34.3	NA	NA	NA	NA	－8.13	18.1
血液学的検査								
白血球（×10^3）	11.18	7.50	NA	NA	NA	NA	9.12	4.94
赤血球（×10^6）	8.44	7.64	NA	NA	NA	NA	8.20	6.80
ヘモグロビン（g/dL）	15.86	15.58	NA	NA	NA	NA	15.58	15.14
血小板（×10^3）	906.0	916.0	NA	NA	NA	NA	806.0	784.0
骨髄[g]								
胸骨巨核球増加	-	-	NA	NA	NA	NA	-	1+
M/E 減少	-	-	NA	NA	NA	NA	-	2++
血液化学的検査								
GGT	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-[m]
絶対臓器重量（g）								
胸腺	0.461	0.373	NA	NA	NA	NA	0.429	0.288
精巣上体	1.49	NA	NA	NA	NA	NA	1.12	NA
相対臓器重量（g）								
胸腺	0.080	0.131	NA	NA	NA	NA	0.086	0.111
精巣上体	0.261	NA	NA	NA	NA	NA	0.224	NA
肉眼検査[g]								

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		30		90		180	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
精巣－萎縮、軟化	-	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
病理組織学的検査 [g]								
副甲状腺								
細胞質空胞化	-	-	NA	NA	NA	NA	-	1+
腎臓								
石灰化、髄質	-	-	NA	NA	NA	NA	-	4++ 1+++
尿細管好塩基球増加	-	-	NA	NA	NA	NA	-	3+
骨髄								
巨核球増加	-	-	NA	NA	NA	NA	-	2+
胸腺								
リンパ球密度低下	-	-	NA	NA	NA	NA	-	2+
腸間膜リンパ節								
リンパ球密度低下	-	-	NA	NA	NA	NA	-	2+
膵臓								
単細胞壊死	-	-	NA	NA	NA	NA	-	1+
細胞質空胞化	-	-	NA	NA	NA	NA	-	1+
精巣								
無精液（グレードなし）	-	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
精原細胞残屑	-	NA	NA	NA	NA	NA	1+	NA
精巣上体								
精子減少	-	NA	NA	NA	NA	NA	2+	NA
精子残屑	-	NA	NA	NA	NA	NA	1+ 2+++	NA

“-“ =特記すべき所見なし、NA = 該当せず、NE = 評価せず
+ = 軽微、++ = 軽度、+++ = 中等度、++++ = 重度、+++++ = 最重度
[a] 被験物質の投与に起因しないと判断した。
[b] Week 13 又は Week+5（回復群の個体）の数値。対照群については g 単位、被験物質投与群については対照群との変動率（%）で表示した。

[c] Week 13 又は Week+5（回復群の個体）の数値。対照群については g/kg/day 単位、被験物質投与群についは対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には変動率ではなく摂餌量（g/kg/day）を用いた。
[d] Week 13 又は Week+5（回復群の個体）の摂水量の数値。対照群については mL/day 単位、被験物質投与群については対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には変動率ではなく摂水量（mL/day）を用いた。
[e] ラット 4 匹の平均値
[f] 特に明記しない限り Week 13 での数値
[g] 骨髄細胞の所見は、発生率及びグレードで表示した。
[h] 90 mg/kg 群で所見が認められなかったため、30 mg/kg 群の雄の骨髄評価は実施しなかった。
[i] Week 14 での数値
[j] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には変動率ではなく臓器重量（g）を用いた。
[k] 対照群は剖検時の体重に対する臓器重量の割合（%）、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には変動率ではなく剖検時の体重に対する臓器重量の割合（%）を用いた。
[l] 括弧内の数字は中途での死亡例
[m] 1 個体が対照群より明らかに高い活動性を示した。
*p<0.01、**p<0.05

1.7B　反復投与毒性試験

報告書の表題: A 6-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 66336 IN RATS		**被験物質：**ロナファルニブ
動物種／系統：ラット（Sprague Dawley）	**投与期間：**26 週間	**試験番号：**SN 96034
試験開始週齢：6 週齢	**休薬期間：**なし	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.2
初回投与年月日：19■ 年■ 月■ 日	**投与方法：**経口（強制）	
	溶媒／投与形態：0.4% w/v MC 水溶液	**GLP 適用**：適
特記事項：なし		
無毒性量：15 mg/kg/日と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**		**15**		**30**		**60**	
動物数	**雄：15**	**雌：15**	**雄：15**	**雌：15**	**雄：15**	**雌：15**	**雄：15**	**雌：15**
トキシコキネティクス								
Day 1：AUC_{last}（μg·h/mL）	0	0	1.37	10.9	4.03	31.5	30.0	132
：C_{max}（μg/mL）	0	0	0.281	1.49	0.832	4.06	4.23	12.4
：T_{max}（h）	0	0	2.00	6.00	2.00	6.00	6.00	6.00
Day 176：AUC_{last}（μg·h/mL）	0	0	2.31	14.1	19.0	46.1	38.5	136
：C_{max}（μg/mL）	0	0	0.509	1.64	2.92	6.34	4.83	10.9
：T_{max}（h）	0	0	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
特記すべき所見：								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 [a]（%）								
Week 1～4	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 5	392	230	－0.26	0.43	－1.79	－4.78	－6.38*	－6.09
Week 6	420	242	－0.71	－0.83	－1.67	－4.96	－6.90*	－7.02*
Week 7	443	250	－1.35	－0.80	－2.03	－5.60	－7.90*	－7.60*
Week 8	461	259	－0.65	－0.39	－2.17	－6.18	－8.24*	－7.72*
Week 9	475	263	－0.63	0.38	－2.11	－5.32	－8.63*	－7.60*

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
Week 10	490	270	−0.82	−1.11	−2.45	−5.93	−8.37*	−7.41*
Week 11	504	272	−0.99	0.37	−2.58	−4.41	−9.92*	−8.09*
Week 12	517	280	−1.16	−1.07	−3.09	−6.07	−10.6*	−8.57*
Week 13	528	281	−1.14	1.42	−2.65	−4.27	−10.6*	−7.47*
Week 14	525	280	−1.33	0	−3.43	−5.71	−11.4*	−8.21*
Week 15	540	288	−1.85	−0.35	−4.07	−5.90	−12.0*	−8.68*
Week 16	553	297	−1.81	−0.34	−3.25	−6.40	−12.3*	−8.75*
Week 17	562	301	−2.67	−1.99	−4.27	−6.31	−12.5*	−8.97*
Week 18	571	308	−1.93	−2.27	−3.85	−7.79*	−14.0*	−9.74*
Week 19	576	311	−1.91	−2.25	−4.69	−8.36*	−13.2*	−10.3*
Week 20	586	315	−2.39	−2.54	−3.41	−8.57*	−12.8*	−10.5*
Week 21	588	318	−1.70	−3.46	−5.12	−9.12*	−13.1*	−11.0*
Week 22	597	320	−2.01	−1.88	−4.69	−8.13*	−13.7*	−10.0*
Week 23	599	324	−1.84	−3.09	−5.01	−8.95*	−13.7*	−11.7*
Week 24	605	326	−1.98	−2.76	−4.96	−8.59*	−13.6*	−11.7*
Week 25	608	329	−2.14	−3.65	−4.77	−9.12*	−14.0*	−11.9*
Week 26	617	334	−2.11	−3.29	−5.19	−8.98*	−14.4*	−11.7*
Week 27	589	322	−2.04	−4.35	−2.55	−8.70	−11.7*	−11.8
摂餌量[b]（%）	172	125	1.16	−4.16	−1.16	−4.80	0	−6.40*
一般状態の変化	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[c]								
赤血球（×10^6/μL）	8.25	7.74	8.71*	8.20*	8.71*	8.30*	8.81*	8.65*
ヘモグロビン（g/dL）	15.1	15.2	16.0*	15.8*	15.8*	15.6	15.9*	15.9*
ヘマトクリット（%）	43.5	42.9	45.6*	44.8*	45.3	44.6*	45.1	45.4*
平均赤血球容積（fL）	52.8	55.4	52.5	54.7	52.0	53.7*	51.2	52.6*

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
平均赤血球ヘモグロビン量（pg）	18.3	19.7	18.4	19.3	18.1	18.8*	18.0	18.4*
好酸球絶対数（×10^6/μL）	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1*	0.1	0.1*	0.1*
血液生化学検査 [c]								
尿素窒素（mg/dL）	12	12	12	13	12	14	15*	26*
総タンパク（g/dL）								
Week 13	6.7	7.6	6.9	7.2*	7.0*	7.0*	7.2*	7.1*
Week 26	7.1	8.2	7.3	7.9	7.3	7.4*	7.4	7.3*
アルブミン（g/dL）	4.7	5.9	4.6	5.5*	4.6	5.0*	4.7	4.9*
グロブリン（g/dL）	2.4	2.3	2.7*	2.4	2.7*	2.3	2.7*	2.4
アルブミン：グロブリン比	1.9	2.6	1.7*	2.3*	1.7*	2.2*	1.8	2.1*
コレステロール（mg/dL）	85	98	79	79*	78	75*	72	71*
ALP（IU/L）	68	27	79	43*	89*	50*	100*	59*
無機リン（mg/dL）	7.1	5.7	7.3	6.1	7.3	6.4*	7.2	8.5*
クロライド（mmol/L）								
Week 13	112	108	110	109	110	109	108*	105*
Week 26	102	100	103	101	101	99	100	97*
尿検査 [c]								
尿量（mL）	16.4	11.6	13.5	20.5	20.7	15.0	21.2	24.1*
尿浸透圧（mOsm/kg）	1077	1183	1234	836	957	825	835	579
尿中カルシウム排泄量（mg）	0.79	1.58	0.95	1.81	1.51*	1.90	2.02*	1.96
尿中無機リン（mg/dL）	157	174	170	122	124	113	98*	83*
尿中カリウム排泄量（mmol/L）	1.74	0.97	1.66	1.02	2.05	1.12	2.13	1.43*
尿中ナトリウム（mmol/L）	21	29	25	25	25	29	35*	32
尿中クロライド排泄量（mmol/kg）	0.65	0.42	0.74	0.56	1.06*	1.16*	1.49*	2.07*

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
臓器重量								
絶対重量[d]（g）								
下垂体	-	0.022	-	-	-	-	-	−40.5*
子宮	NA	0.944	NA	-	NA	-	NA	−37.9*
胸腺	-	0.143	-	-	-	-	-	−30.1*
相対重量[e]（%）								
下垂体	-	0.007	-	-	-	-	-	−31.5*
子宮	NA	0.314	NA	-	NA	-	NA	−28.6*
胸腺	-	0.017	-	-	-	-	-	−17.1
肉眼検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
腎臓								
鉱質沈着、内部髄質、間質性	-	-	-	-	-	4+	1+	4+ 2++
壊死、内部髄質、間質性	-	-	-	-	-	1+	1++	1+ 4++ 2+++
肝臓								
空胞化－細胞質、肝細胞、中間帯	-	-	-	-	5+	1+	7+ 1++	2+
副甲状腺								
空胞化－細胞質、主細胞	-	-	-	-	-	8+	-	8+ 1++

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
胸腺								
細胞密度低下、リンパ球、皮質	-	-	-	-	-	-	-	5+ 1++ 2+++
有糸分裂像、増加	-	-	-	-	-	2+	-	8+ 3++
追加の検査	-	-	-	-	-	-	-	-
投与後の評価：評価数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

"-" = 特記すべき所見なし、+ = 軽微、++ = 軽度、+++ = 中等度、++++ = 重度、NA = 該当せず

[a] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には体重（g）を用いた。

[b] Week 1 での値のみを表示した。対照群は g/kg/day 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には変動率ではなく摂餌量（g/kg/day）を用いた。

[c] 特に明記しない限り、Week 26 以降の値を表示した。

[d] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で示した。統計解析には臓器重量（g）を用いた。

[e] 対照群は剖検時の体重に対する割合（%）、被験物質投与群は対照群との変化率（%）で表示した。統計解析には剖検時の体重に対する割合（%）を用いた。

*p≦0.05

1.7C　反復投与毒性試験

報告書の題名：THREE-MONTH ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDYOF SCH 66336 IN CYNOMOLGUS MONKEYS		**被験物質：**ロナファルニブ
動物種／系統：サル（カニクイ）	**投与期間：**91～93 日間	**試験番号：**SN 96612
試験開始年齢：若齢	**休薬期間：**なし	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.2
初回投与年月日：19■ 年■ 月■ 日	**投与方法：**経口（強制）	
	溶媒／投与形態 0.4%（w/v） MC 水溶液	**GLP 適用**：適
特記事項：CYP450 誘導及び骨髄細胞の評価		
無毒性量：15 mg/kg/日未満と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**		**15**		**30**		**60**	
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
トキシコキネティクス								
Day 1：$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）	0	0	25.0	17.9	60.2	50.9	154	150
：C_{max}（μg/mL）	0	0	2.61	2.85	6.23	4.85	11.1	10.8
：T_{max}（h）	0	0	4	4	4	8	8	8
Day 57：$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）	0	0	18.2	17.7	43.4	40.2	68.2	55.8
：C_{max}（μg/mL）	0	0	1.91	2.72	5.17	6.09	6.26	6.22
：T_{max}（h）	0	0	4	4	4	4	4	4
Day 91：$AUC_{0\text{-}8}$（μg·hr/mL）	0	0	16.0	13.3	24.1	26.1	44.1	31.8
特記すべき所見 [a]：								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	2	0
体重（%）	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量減少 [b]	1（1）	0（0）	5（1）[c]	5（1）[c]	4（1）[c]	4（1）[c]	4（1）[c]	12（3）[c,d]
一般状態の変化 [e]								
軟便	-	-	3	3	2	4	4	4
泥状便	-	-	-	1	2	4	4	4
嘔吐（泡状）	-	-	-	-	-	-	1	2

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
嘔吐（薬物様物質）	-	-	-	-	-	-	3	1
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
生化学的検査－肝臓 [f]								
ミクロソームタンパク質（mg/total liver）	1163	1327	1572*	1643	1932*	1872**	2399[g]	1849**
シトクロム P450（nmol/total liver）	954	1281	2484*	2164*	2962*	2565*	3705[g]	2856*
酵素活性（nmol/min/ total liver）								
ベンズフェタミン N-脱メチル化酵素	6201	6614	15,103*	15,232*	17,988*	17,197*	27,236[g]	20,876*
7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素	5232	5124	7929*	7058	9405*	8647**	11,778[g]	8567**
7-ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素	2490	2309	2299** [i]	2477	2153*[i]	2631	1862[g]	2089
7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素	316,958	464,097	240,634	286,774* [i]	377,762	330,778* [i]	425,039[g]	298,269* [i]
血液学的検査 [h]								
白血球（$\times 10^3$）								
投与前	9.93	10.8	11.4	8.95	11.6	10.3	11.6	12.6
Week 4	8.58	12.3	9.88	10.5	11.0	10.7	5.50	7.73
Week 13	9.23	11.0	8.25	9.00	9.65	7.48	10.5	7.28
好中球（$\times 10^3$）								
投与前	3.70	6.18	6.28	3.40	6.08	6.45	6.70	8.63
Week 4	2.80	6.65	4.50	4.30	5.75	6.93	2.73	3.73
Week 13	4.25	6.10	3.88	3.10	4.45	3.88	5.95	4.45

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
リンパ球（×10^3）								
投与前	5.78	4.23	4.93	5.13	5.15	3.65	4.70	3.55
Week 4	5.33	4.68	4.63	4.90	4.55	2.98	2.30	3.08
Week 13	4.50	4.28	3.95	4.90	4.70	3.25	4.10	2.33
血小板（×10^3）								
投与前	373	457	410	450	393	385	358	433
Week 4	347.5	438	382.5	445	442.5	455	430.0	513
Week 13	352.5	470	347.5	430	360.0	382	390.0	370
赤血球（×10^6）								
投与前	6.40	6.18	6.53	6.00	6.78	6.38	6.78	6.15
Week 4	6.38	6.08	6.30	5.98	6.30	6.18	5.70	5.18
Week 13	6.38	6.23	6.25	5.95	6.38	6.08	6.35	5.53
ヘモグロビン（g/dL）								
投与前	12.13	11.4	12.9	11.2	12.8	11.8	12.9	11.5
Week 4	12.3	11.5	12.5	11.2	11.9	11.6	10.7	9.73
Week 13	12.0	11.4	12.2	10.9	11.9	11.3	11.8	10.6
ヘマトクリット（%）								
投与前	38.3	36.0	39.5	35.8	39.8	37.5	40.8	36.5
Week 4	38.3	35.8	39.0	36.0	37.5	37.0	33.3	30.5
Week 13	37.8	36.3	38.3	35.3	37.3	36.3	37.5	33.8
骨髄細胞								
顆粒球未成熟	-	-	-	-	-	-	2++	-
M/E 比上昇	-	-	-	-	1+	-	1+	1+
巨核球減少	-	-	-	-	-	-	1++	-

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
血液生化学検査 [h]								
コレステロール（mg/dL）								
投与前	136	126	137	169	157	147	154	171
Week 4	137	128	96.8	130	87.3	76.8	47.3	47.5
Week 13	136	126	97.0	143	97.3	88.5	58.5	61.5
総タンパク（g/dL）								
投与前	8.73	8.20	8.70	8.23	8.45	8.70	8.78	8.68
Week 4	8.58	7.93	8.73	8.05	8.00	8.15	7.20	7.73
Week 13	8.30	7.83	8.43	7.80	8.05	8.20	7.85	7.90
無機リン（mg/dL）								
投与前	4.73	4.80	5.20	5.85	5.10	6.63	5.40	5.68
Week 4	5.15	4.68	4.85	5.40	5.38	4.83	3.27	2.43
Week 13	5.50	5.00	4.40	5.25	4.88	4.78	3.60	3.68
尿検査 [h]								
無機リン排泄量（g/kg/24hr）								
投与前	0.052	0.049	0.037	0.048	0.054	0.065	0.063	0.068
Week 2	0.090	0.099	0.067	0.073	0.060	0.075	0.026	0.026
Week 4	0.055	0.067	0.075	0.072	0.067	0.061	0.076	0.106
Week 13	0.081	0.105	0.089	0.078	0.044	0.109	0.039	0.114
絶対臓器重量（%） [j]								
肝臓	50.9	52.5	30.0	12.7	30.1	20.9	48.7	21.7
相対臓器重量（%） [k]								
肝臓	1.91	2.08	17.3	19.7	24.1	28.8	48.7	32.7

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
肉眼検査								
十二指腸								
柔らかい内容物	-	-	-	-	-	-	1	-
水様内容物で膨満	-	-	-	-	-	-	-	1
空腸								
柔らかい内容物	-	-	-	-	-	-	1	-
水様内容物で膨満	-	-	-	-	-	-	-	1
回腸								
柔らかい内容物	-	-	-	-	-	-	1	-
水様内容物で膨満	-	-	-	-	-	-	-	1
盲腸								
柔らかい／液体の内容物	-	-	-	-	-	-	1	2
結腸								
柔らかい／液体の内容物	-	-	-	-	1	-	2	2
病理組織学的検査								
骨髄－細胞密度低下	-	-	-	-	1+ 1++	-	1++	-
胸腺－リンパ球密度低下	-	-	-	-	-	1+++	1++	2+ 1+++
眼－杆体錐体層：単細胞壊死	-	-	-	-	-	-	1+	2+

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
剖検前に安楽死させた個体[l]								
動物番号 28 雄－60 mg/kg[m]								
特記すべき所見：								
体重　投与前（kg）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.1	NA
Week 2（%）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-19.4	NA
摂餌量減少[n]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
一般状態の変化[o]								
Day 16/17								
無便	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
活動性低下	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
沈鬱	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
脱水	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
冷触感	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
口腔粘膜								
蒼白	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
粘膜出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
血液学的検査								
白血球（×10^3）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.3	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.0	NA
好中球（×10^3）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.9	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.8	NA
リンパ球（×10^3）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.2	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.2	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
血小板（×10^3）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	350	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22	NA
PT								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.1	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12.9	NA
APTT								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22.6	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34.6	NA
骨髄細胞								
巨核球減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
M/E 比上昇	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
血液生化学検査								
ビリルビン（mg/dL）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.4	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.9	NA
ALT（U/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	35	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	116	NA
AST								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	272	NA
尿素窒素（mg/dL）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	66	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
TP（g/dL）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.9	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.4	NA
ナトリウム（mEq/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	161	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	128	NA
クロライド（mEq/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	117	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	86	NA
尿検査								
pH								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.5	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.0	NA
グルコース								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA
血液								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA
Week 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA
肉眼検査								
リンパ器官－萎縮								
胸腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
脾臓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
下顎リンパ節	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
腸間膜リンパ節	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
パイエル板	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
出血								
副腎皮質	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
胃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
十二指腸	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
盲腸	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA
胆嚢	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
精巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
潰瘍／びらん								
胃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
十二指腸	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
病理組織学的検査								
骨髄－細胞密度低下	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
骨髄－壊死	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
骨髄－造血島なし	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
肝臓－小葉中心性壊死	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
動物番号 27 雄－60 mg/kg[p]								
体重								
投与前（kg）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.6	NA
Week 8（%）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	－11.5	NA
摂餌量減少 [n]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8	NA
一般状態の変化 [o]								
Week 3								
冷触感	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
沈鬱	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
Week 4								
下痢	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
尾－裂傷	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
Day 58								
脱水	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
歯肉蒼白	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
出血								
胸部、点状出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
腹部、点状出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
四肢、点状出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
口唇、点状出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
歯肉表面、点状出血	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
頬表面後方、1 cm	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
活動性低下	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA
血液学的検査								
白血球（$\times 10^3$）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.7	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.8	NA
好中球（$\times 10^3$）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.5	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0	NA
赤血球（$\times 10^6$）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.6	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.2	NA
ヘマトクリット（%）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
ヘモグロビン（g/dL）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.3	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.2	NA
血小板（×10^3）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	380	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17	NA
骨髄細胞								
巨核球減少	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
血液生化学検査								
TP（g/dL）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.0	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.3	NA
ナトリウム（mEq/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	157	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	140	NA
クロライド（mEq/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	122	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	98	NA
ALT（U/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	134	NA
AST（U/L）								
投与前	NA	NA	NA	NA	NA	NA	58	NA
Week 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	133	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		15		30		60	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
肉眼検査								
リンパ器官－萎縮								
胸腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
脾臓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
下顎リンパ節	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
腸間膜リンパ節	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
パイエル板	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
出血								
胃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
回腸	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
結腸	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
精巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
心臓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
皮下組織、皮膚	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
腹筋	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA
潰瘍／びらん								
口腔粘膜	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
結腸	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	NA
病理組織学的検査								
骨髄－細胞密度低下	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++++	NA
精巣－変性、精細管	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	NA

"-"= 特記すべき所見なし、+ = 軽微、++ = 軽度、+++ = 中等度、++++ = 重度、NA = 該当せず、Y = 所見あり

[a] 剖検前に安楽死させた個体については別枠で示した。

[b] 投与前と比較した週あたりの摂餌量減少（投与前の 50%未満）の発生数（括弧内は減少が認められた個体数）

[c] 被験物質に関連しないと判断された。

[d] 減少が認められた個体のうち、2 匹で Week 1～3 に摂餌量が減少したが、その後回復した。

[e] 所見が認められ個体数表示した。

[f] 統計解析は対照群との比較

[g] 死亡例が認められため、2 匹のみの評価を実施した。

[h] 初回投与の 2 週間前
[i] 統計解析には pmol/min/mg microsomal protein 単位の酵素活性を用いた。
[j] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。
[k] 対照群は剖検時の体重に対する割合（%）、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。
[l] 瀕死のため安楽死させた個体
[m] Day 17 に瀕死のため安楽死させた個体
[n] 安楽死前と比較した週あたりの摂餌量減少の発生数
[o] 当該個体に固有の一般状態の変化のみを示した。
[p] Day 58 に瀕死のため安楽死させた個体
*p<0.01、**p<0.05

1.7D　反復投与毒性試験

報告書の題名： A 52-WEEK ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 66336 IN MONKEYS	**被験物質：**ロナファルニブ	
動物種／系統：サル（カニクイ）	**投与期間：**367 日間	**試験番号：**SN 96036
試験開始年齢：3～4.5 歳	**休薬期間：なし**	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.2
初回投与年月日：19■ 年■ 月■ 日	**投与方法：**経口（強制）	
	溶媒／投与形態：0.4% w/vMC 水溶液	**GLP 適用**：適
特記事項：なし		
無毒性量：10 mg/kg/日未満と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**		**10**		**20**		**40**	
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
トキシコキネティクス								
Day 1：$AUC_{0\text{-}24}$(μg·h/mL）			23.6	13.6	76.9	55.6	170	205
：C_{max}（μg/mL）			2.34	1.42	6.47	5.20	12.8	16.6
：T_{max}（h）			4.00	6.00	6.00	4.67	6.00	6.00
Day 177：$AUC_{0\text{-}24}$(μg·h/mL）			21.2	10.8	57.6	29.3	86.3	96.0
：C_{max}（μg/mL）			2.09	1.16	5.40	3.05	7.43	8.77
：T_{max}（h）			4.00	4.00	5.00	4.00	5.00	6.00
Day 363：$AUC_{0\text{-}24}$(μg·h/mL）			25.2	13.0	82.5	34.4	146	142
：C_{max}（μg/mL）			1.63	1.31	6.36	3.35	10.8	10.9
：T_{max}（h）			5.00	5.00	5.00	4.00	5.00	6.00
特記すべき所見：								
死亡又は瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	0	0	0	0	0

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		10		20		40	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
体重（kg）								
投与前	3.5	2.8	3.4	2.6	3.5	2.7	3.5	2.7
Week 53[a]（%）	34.3	17.9	32.4	11.5	25.7	3.7	2.9	7.4
摂餌量[b]	正常	-	やや少ない	-	少ない	-	極めて少ない	-
一般状態の変化[c]								
糞便、液状	1	1	2	2	3	4	4	4
無形便	2	3	4	3	4	4	4	4
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
絶対リンパ球数（×10^3/μL）								
投与前	3.5	4.7	3.7	4.2	3.4	3.3	2.9	3.2
Week 52[d]（%）	8.6	6.4	2.7	−21.4	−35.3	33.3	−44.8	−43.8
血小板数（×10^3/μL）								
投与前	480	585	444	632	472	640	474	626
Week 52[d]（%）	−16.0	−10.8	−8.78	−5.85	−30.7	−9.06	3.38	−21.1
血液生化学検査								
コレステロール（mg/dL）								
投与前	155	158	161	154	150	157	152	165
Week 52[d]（%）	4.52	−20.9	−28.0	−26.0	−34.0	−30.6	−52.6	−50.3
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量（%）								
絶対重量[e]（g）								
肝臓	72.8	64.3	22.1	−2.35	28.7	5.10	23.7	18.8
脾臓	9.06	5.92	−25.8	−12.6	−32.8	−19.35	−37.3	3.50
精巣	28.0	NA	−39.8	NA	−62.4	NA	−79.7	NA

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）		10		20		40	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
精巣上体	4.21	NA	－27.7	NA	－44.4	NA	－62.0	NA
前立腺	1.69	NA	－6.51	NA	20.1	NA	－43.1	NA
卵巣	NA	0.44	NA	－2.95	NA	－32.6	NA	－32.3
副腎	0.53	0.56	15.5	0.27	6.91	－13.0	23.4	2.34
甲状腺	0.31	0.33	23.0	－20.0	25.2	－18.2	55.2	－9.33
相対重量[f]（%）								
肝臓	1.67	2.10	25.0	11.5	37.7	21.6	58.5	37.7
脾臓	0.21	0.19	－24.1	12.7	－26.5	－4.45	－19.9	23.7
精巣	0.64	NA	－37.1	NA	－60.0	NA	－73.6	NA
精巣上体	0.10	NA	－24.9	NA	－40.7	NA	－75.7	NA
前立腺	0.04	NA	－3.63	NA	30.3	NA	－26.9	NA
卵巣	NA	0.01	NA	11.3	NA	－22.5	NA	－21.8
副腎	0.01	0.02	19.0	15.0	17.4	2.78	58.7	19.4
甲状腺	0.01	0.01	31.4	－9.35	35.7	－4.67	98.6	44.9
肉眼検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
精巣（精細管）萎縮	-	-	-	-	1++ 3++++	-	4++++	-
精嚢萎縮	-	-	-	-	-	-	2+	-
精巣上体、無精液	-	-	-	-	3	-	4	-
前立腺萎縮	-	-	-	-	-	-	1+ 1++	-
小腸、粘膜固有層の組織球	-	-	2+	-	2+	-	3+	4+
副腎皮質、束状帯空胞化減少	-	-	-	-	-	-	2+ 2++	-
胸腺、リンパ萎縮	2+	1+	3+	-	3+ 1++	1+	2+ 1++	2+

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**		**10**		**20**		**40**	
動物数	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**	**雄：4**	**雌：4**
網膜、視細胞及び外顆粒層、単細胞壊死	-	-	-	-	-	-	1+	1+
投与後の評価：評価数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

"-" = 特記すべき所見なし、+ = 軽微、++ = 軽度、+++ = 中等度、++++ = 重度

[a] 投与前からの増加率（%）で表示した。

[b] 定性的に評価した。

[c] 投与後 2 時間で変化が認められた個体数で表示した。

[d] 投与前からの増加率（%）又は減少率（%）で表示した。

[e] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。統計解析は変動率（%）ではなく、臓器重量（g）を用いた。

[f] 剖検時の体重に対する割合（%）、被験物質投与群は、対照群との変化率（%）で表示した。統計解析は変動率ではなく、剖検時の体重に対する割合（%）を用いた

1.8.　*In vitro* 遺伝毒性試験

1.8A　遺伝毒性試験

報告書の題名：Exploratory Bacterial Mutagenicity Study of SCH 66336			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験		**独立して実施した試験数：**1	**試験番号：**SN 95146
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌		**プレート数：**2	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性化系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**－	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照：**DMSO	**GLP 適用：**不適
処理：プレート法、48 時間			**処理年月日：**不明 [a]
細胞毒性：S9 mix 非存在下の TA97a 及び TA100 で 313 µg/plate 以上、TA1535 で 1250 µg/plate 及び TA102 で 156 µg/plate 以上（軽微）、S9 mix 存在下の TA97a で 625 µg/plate 以上で認められた。S9 mix 存在下の TA102 でも 313 µg/plate 以上でわずかに認められた。			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA
代謝活性化なし	DMSO	NA	115	18	145	315	14	31
	ロナファルニブ	39	118	19	124	272	16	27
		78	105	31	138	264	13	26
		156	96	25	118	256	10	31
		313	77	24	97	233	11	28
		625	53[b]	31[b]	107[b]	240[b]	13[b]	25[b]
		1250	NE[b]	27[b]	84[b]	NE[b]	9[b]	33[b]
		2500	NE[b]	NE[b]	95[b]	NE[b]	NE[b]	30[b]
		5000	NE[b]	NE[b]	79[b]	NE[b]	NE[b]	27[b]

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA
代謝活性化あり	DMSO	NA	149	27	119	357	12	34
	ロナファルニブ	39	155	28	135	382	12	34
		78	152	38	144	372	14	38
		156	145	33	120	357	13	37
		313	130	28	122	357	10	40
		625	145103	31	109	320	13	36
		1250	71[b]	31[b]	99[b]	325[b]	11[b]	37[b]
		2500	NE[b]	28[b]	93[b]	NE[b]	8[a]	38[b]
		5000	NE[b]	25[b]	88[b]	NE[b]	13[b]	36[b]

NA = 該当せず、NE = 沈殿物によりコロニー数計数不能のため評価せず
[a] 報告書に記載がなかった。
[b] 沈殿物形成

1.8B　遺伝毒性試験

報告書の題名：Exploratory Bacterial Mutagenicity Study of SCH 66336			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験		**独立して実施した試験数：**1	**試験番号：**SN 98556
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌		**プレート数：**3	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性化系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**－	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照：**DMSO	**GLP 適用：**不適
処理：プレート法、48 時間			**処理年月日：**不明 [a]
細胞毒性：S9 mix 非存在下の TA102 において 1581 µg/plate 以上、S9 mix 存在下の TA102 において 500 µg/plate でわずかに認められた。			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	**被験物質**	**処理濃度（µg/plate）**	**復帰変異コロニー数（平均値）**					
			TA97a	**TA98**	**TA100**	**TA102**	**TA1535**	**WP2 uvrA**
代謝活性化なし	DMSO	NA	84	22	129	278	10	17
	ロナファルニブ	15.8	88	18	121	300	10	17
		50	80	20	113	273	9	16
		158	30	20	118	249	10	15
		500	1	18[b]	68	237	3[b]	11
		1581	0[b]	18[b]	47[b]	NE[b]	6[b]	16[b]
		5000	0[b]	NE[b]	0[b]	NE[b]	2[b]	18[b]
代謝活性化あり	DMSO	NA	107	27	115	408	11	17
	ロナファルニブ	15.8	111	30	104	386	8	23
		50	86	26	120	392	8	25
		158	85	31	103	362	7	24
		500	5	32	64	317	9	20
		1581	0[b]	26[b]	54[b]	NE[b]	6[b]	16[b]
		5000	0[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	1[b]	22[b]

NA = 該当せず、NE = 沈殿物によりコロニー数計数不能のため評価せず
[a] 報告書に記載がなかった。
[b] 沈殿物形成

1.8C　遺伝毒性試験

報告書の題名：BACTERIAL MUTAGENICITY STUDY OF SCH 66336			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験		**独立して実施した試験数：**2（TA97a、TA98、TA1535、WP2 uvra）、3（TA100）、5（TA102）	**試験番号：**SN 96032
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌		**プレート数：**3	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**－	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照：**DMSO	**GLP 適用**：適
処理：プレート法、48 時間			**処理年月日：**19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
細胞毒性：なし			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	**TA98**	**TA100**	**TA102**	**TA1535**	**WP2 uvrA**
試行 1								
代謝活性化なし	DMSO	NA	128	19	128	318	7	39
	ロナファルニブ	78	113	20	110	296	9	31
		156	88	22	117	258	9	32
		313	68	15	92	246	11	36
		625	44[a]	22[a]	83[a]	224	9[a]	36
		1250	31[a]	13[a]	76[a]	NE[a]	9[a]	32[a]
		2500	NE[a]	9[a]	70[a]	NE[a]	6[a]	27[a]
		5000	NE[a]	36[a]	36[a]	NE[a]	4[a]	26[a]
	アジ化ナトリウム	5	-	-	1364	-	880	-
	2-ニトロフルオレン	5	-	630	-	-	-	-
	9-アミノアクリジン	75	1476	-	-	-	-	-
	ENNG	2	-	-	-	-	-	504
	クメンヒドロペルオキシド	50	-	-	-	907	-	-

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA
代謝活性化あり	DMSO	NA	157	28	128	346	12	34
	ロナファルニブ	78	143	30	142	342	8	33
		156	146	32	133	344	9	39
		313	105	25	110	336	9	37
		625	65	27	102	263	9	36
		1250	43[a]	23[a]	86[a]	NE[a]	9[a]	33[a]
		2500	NE[a]	22[a]	74[a]	NE[a]	6	26[a]
		5000	NE[a]	19[a]	57[a]	NE[a]	8	29[a]
	2-アミノアントラセン	2.5	1008	704	1323	-	109	-
		5	-	-	-	893	-	-
		20	-	-	-	-	-	525
試行 2								
代謝活性化なし	DMSO	NA	131	20	147	289	9	39
	ロナファルニブ	39	130	-	-	-	-	-
		78	123	-	162	214	-	-
		156	107	22	142	180	-	-
		313	75	23	108	177	8	39
		625	66[a]	15[a]	92[a]	161	10	43
		1250	-	21[a]	89[a]	NE[a]	8[a]	40[a]
		2500	-	14[a]	-	-	5[a]	38[a]
		5000	-	-	-	-	3[a]	32[a]
	アジ化ナトリウム	5	-	-	1582	-	998	-
	2-ニトロフルオレン	5	-	720	-	-	-	-
	9-アミノアクリジン	75	1402	-	-	-	-	-
	ENNG	2	-	-	-	-	-	455
	クメンヒドロペルオキシド	50	-	-	-	549	-	-

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA
代謝活性化あり	DMSO	NA	179	29	155	390	11	49
	ロナファルニブ	39	199	-	-	-	-	-
		78	179	-	-	307	-	-
		156	173	-	153	304	-	-
		313	145	33	121	282	12	53
		625	103	31	98	245	12	47
		1250	-	29[a]	87[a]	NE[a]	11[a]	43[a]
		2500	-	21[a]	78[a]	-	7[a]	40[a]
		5000	-	21[a]	-	-	8[a]	49[a]
	2-アミノアントラセン	2.5	1071	720	1429	-	120	-
		5	-	-	-	922	-	-
		20	-	-	-	-	-	492
試行 3								
代謝活性化なし	DMSO	NA	-	-	-	344	-	-
	ロナファルニブ	19.5	-	-	-	352	-	-
		39	-	-	-	267	-	-
		78	-	-	-	325	-	-
		156	-	-	-	299	-	-
		313	-	-	-	271	-	-
	クメンヒドロペルオキシド	50	-	-	-	960	-	-
代謝活性化あり	DMSO	NA	-	-	127	-	-	-
	ロナファルニブ	78	-	-	136	-	-	-
		156	-	-	113	-	-	-
		313	-	-	112	-	-	-
		625	-	-	102	-	-	-
		1250	-	-	86	-	-	-

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA
試行 3								
代謝活性化あり	2-アミノアントラセン	2.5	-	-	998	-	-	-
試行 4								
代謝活性化なし	DMSO	NA	-	-	-	285	-	-
	ロナファルニブ	37.5	-	-	-	260	-	-
		75	-	-	-	246	-	-
		150	-	-	-	228	-	-
		300	-	-	-	221	-	-
		600	-	-	-	202	-	-
		800	-	-	-	195	-	-
		1000	-	-	-	183	-	-
	クメンヒドロペルオキシド	50	-	-	-	694	-	-
代謝活性化あり	DMSO	NA	-	-	-	377	-	-
	ロナファルニブ	37.5	-	-	-	380	-	-
		75	-	-	-	346	-	-
		150	-	-	-	344	-	-
		300	-	-	-	330	-	-
		600	-	-	-	281	-	-
		800	-	-	-	286	-	-
		1000	-	-	-	269	-	-
	2-アミノアントラセン	5	-	-	-	1056	-	-

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA
試行 5								
代謝活性化なし	DMSO	NA	-	-	-	284	-	-
	ロナファルニブ	37.5	-	-	-	269	-	-
		75	-	-	-	247	-	-
		150	-	-	-	251	-	-
		300	-	-	-	211	-	-
		600	-	-	-	228	-	-
		800	-	-	-	187[a]	-	-
		1000	-	-	-	164[a]	-	-
	クメンヒドロペルオキシド	50	-	-	-	602	-	-

"-“ = 実施せず、NA = 該当せず、NE = 沈殿物によりコロニー計数不能のため評価せず
[a] 沈殿物形成
ENNG = N-ethyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine

1.8D　遺伝毒性試験

報告書の題名： EXPLORATORY SALMONELLA - ESCHERICHIA COLI/MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY OF SCH 66336 (BATCH #[redacted])			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験		**独立して実施した試験数：**1	**試験番号：**SN 97526
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌		**プレート数：**3	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性化系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**－	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照：**DMSO	**GLP 適用**：適
処理：プレート法、48 時間			**処理年月日：**19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
細胞毒性：ネズミチフス菌における軽微な細胞毒性			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	**TA98**	**TA100**	**TA102**	**TA1535**	**WP2 uvrA**
代謝活性化なし	DMSO	NA	107	13	86	294	10	12
	ロナファルニブ	39.3	98	17	78	268	9	14
		78.5	74	12	75	188	9	15
		157	88	8	62	174	6	10
		313	74	6	59	175	6	18
		625	62	6	38	169	6	13
		1250	60[a]	5[a]	39[a]	128[a]	5[a]	13[a]
		2500	50[a]	5[a]	32[a]	116[a]	9[a]	9[a]
		5000	52[a]	3[a]	25[a]	84[a]	8[a]	9[a]
	陽性対照 [b]	菌株に依存	1806	138	543	1379	479	439

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	**TA98**	**TA100**	**TA102**	**TA1535**	**WP2 uvrA**
代謝活性化あり	DMSO	NA	189	24	79	339	13	16
	ロナファルニブ	39.3	161	26	90	358	12	13
		78.5	144	27	77	358	12	16
		157	161	16	87	336	8	16
		313	140	16	45	293	12	14
		625	111	12	41	291	9	13
		1250	105[a]	9[a]	38[a]	311[a]	5[a]	16[a]
		2500	104[a]	19[a]	27[a]	215[a]	9[a]	17[a]
		5000	99[a]	11[a]	24[a]	228[a]	9[a]	15[a]
	陽性対照 [c]	菌株に依存	909	801	738	1709	141	363

NA = 該当せず

[a] 沈殿物形成

[b] TA97a の陽性対照 = ICR-191（2 μg/plate）、TA98 = 2-ニトロフルオレン（1 μg/plate）、TA100 及び TA1535 = アジ化ナトリウム（2 μg/plate）、TA102 = マイトマイシン C（1 μg/plate）、WP2uvrA = 4-ニトロキノリン-N-オキシド（1 μg/plate）

[c] TA97a、TA98、TA100、TA1535 の陽性対照 = 2-アミノアントラセン（2.5 μg/plate）、TA102 = 2-アミノアントラセン（15 μg/plate）、WP2uvrA = 2-アミノアントラセン（25 μg/plate）

1.8E　遺伝毒性試験

報告書の題名： EXPLORATORY SALMONELLA - ESCHERICHIA COLI/MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY OF SCH 66336 (BATCH #[redacted])			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験		**独立して実施した試験数：**1	**試験番号：**SN 97527
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌		**プレート数：**3	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性化系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**－	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照：**DMSO	**GLP 適用**：適
処理：プレート法、48 時間			**処理年月日：**19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
細胞毒性：ネズミチフス菌における軽微な細胞毒性			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA[a]
代謝活性化なし	DMSO	NA	114	12	83	152	11	16
	ロナファルニブ	39.3	71	7	66	92	7	17
		78.5	81	10	54	121	10	17
		157	72	10	62	118	8	12
		313	73	7	34	136	7	14
		625	84	7	31	114	7	12
		1250	68[b]	7[b]	43[b]	118[b]	9[b]	10[b]
		2500	32[b]	6[b]	33[b]	114[b]	7[b]	11[b]
		5000	25[b]	5[b]	37[b]	106[b]	13[b]	12[b]
	陽性対照[c]	菌株に依存	1873	110	559	1085	389	304

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535	WP2 uvrA[a]
代謝活性化あり	DMSO	NA	150	23	85	347	11	15
	ロナファルニブ	39.3	164	25	83	352	8	15
		78.5	150	26	67	324	12	17
		157	170	27	71	329	12	12
		313	143	27	49	312	11	14
		625	131	19	41	340	11	20
		1250	130[b]	27[b]	32[b]	278[b]	8[b]	10[b]
		2500	133[b]	24[b]	33[b]	201[b]	10[b]	11[b]
		5000	118[b]	19[b]	40[b]	236[b]	9[b]	12[b]
	陽性対照 [d]	菌株に依存	845	798	675	1876	100	508

NA = 該当せず

[a] 陽性対照プレートの技術的エラーのため、初回の菌株 WP2uvrA のデータを不採用とし、再測定のデータを採用した。

[b] 沈殿物形成

[c] TA97a の陽性対照 = ICR-191（2 μg/plate）、TA98 = 2-ニトロフルオレン（1 μg/plate）、TA100 及び TA1535 = アジ化ナトリウム（2 μg/plate）、TA102 = マイトマイシン C（1 μg/plate）、WP2uvrA = 4-ニトロキノリン-N-オキシド（1 μg/plate）

[d] TA97a、TA98、TA100、TA1535 の陽性対照 = 2-アミノアントラセン（2.5 μg/plate）、TA102 = 2-アミノアントラセン（15 μg/plate）、WP2uvrA = 2-アミノアントラセン（25 μg/plate）

1.8F　遺伝毒性試験

報告書の題名：EXPLORATORY CHROMOSOME ABERRATION STUDY			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：染色体異常試験		**独立して実施した試験数：**1	**試験番号：**96210
系統：初代ヒト末梢血リンパ球		**プレート数：**対照は 1、処置は 2	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性化系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**1000	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照：**DMSO	**GLP 適用**：不適
処理：S9 mix の非存在下で 3、24 及び 48 時間、S9 mix の存在下で 3 時間			**処理年月日：**19■ 年■ 月 ■ 日
細胞毒性：S9 mix なし：24 時間にわたり 20 μg/mL 以上、48 時間にわたり 10 μg/mL 以上で認められた。 S9 mix あり：3 時間の処理及び 24 時間時点の採取で 63 μg/mL 以上、3 時間の処理及び 48 時間時点の採取で 31.5 μg/mL 以上で認められた。			
遺伝毒性：S9 mix の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は陰性であった。			

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）	染色体異常細胞数［及び割合（%）］	倍数体細胞数	核内倍加細胞数
3 時間の処理、24 時間で採取						
代謝活性化なし	RPMI 1640	NA	1.6	0（0）	0	0
	DMSO	10 μL/mL	1.1	0（0）	0	0
	MMC	0.200	3.2	6（24）*	0	0
	ロナファルニブ	0.625	1.5	NE[a]	0	0
		1.25	1.9	NE[a]	0	0
		2.50	2.5	NE[a]	0	0
		5.00	2.0	0（0）	0	0
		10.0	1.3	0（0）	0	0
		15.0	1.9	2（1）	0	0
		20.0	0.7	0（0）	0	0
24 時間の処理、27 時間で採取						
代謝活性化なし	RPMI 1640	NA	1.4	0（0）	0	0
	DMSO	10 μL/mL	1.1	0（0）	0	0
	MMC	0.200	1.6	6（24）*	0	0
	ロナファルニブ	0.625	2.0	NE[a]	0	0

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）	染色体異常細胞数［及び割合（%）］	倍数体細胞数	核内倍加細胞数
24 時間の処理、27 時間で採取						
代謝活性化なし	ロナファルニブ	1.25	1.4	NE[a]	0	0
		2.50	2.1	2（1）	0	0
		5.00	1.2	2（1）	0	0
		10.0	0.8	0（0）	0	0
		15.0	0.7	0（0）	0	0
		20.0	0.3	NE[b]	0	0
48 時間の処置、51 時間で採取						
代謝活性化なし	RPMI 1640	NA	1.7	1（1）	0	0
	DMSO	10 μL/mL	0.9	0（0）	0	0
	MMC	0.150	1.1	10（40）*	1	0
	ロナファルニブ	0.625	0.7	1（0.5）	1.5	0
		1.25	0.7	1（0.5）	1	0
		2.50	0.6	0（0）	0.5	0.5
		5.00	0.5	0（0）	0	0
		10.0	0.3	NE[b]	NE[b]	0
		15.0	0.2	NE[b]	NE[b]	0
		20.0	0.4	NE[b]	NE[b]	0
3 時間の処置、24 時間で採取						
代謝活性化あり	RPMI 1640	NA	1.8	2（2）	0	0
	DMSO	10 μL/mL	1.4	1（1）	0	0
	CP	30	2.0	6（24）*	0	0
	ロナファルニブ	3.95	1.4	1（0.5）	0	0
		7.90	1.4	0（0）	0	0
		15.8	0.8	1（0.5）	0	0
		31.5	0.8	2（1）	0	0
		63.0	0.3	NE[b]	0	0

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）	染色体異常細胞数［及び割合（%）］	倍数体細胞数	核内倍加細胞数
3 時間の処置、24 時間で採取						
代謝活性化あり	ロナファルニブ	126	0	NE[b]	0	0
		251	0	NE[b]	0	0
3 時間の処置、48 時間で採取						
代謝活性化あり	RPMI 1640	NA	3.1	1（1）	2.0	0
	DMSO	10 μL/mL	3.2	0（0）	5.0	0
	CP	100	1.3	8（32）*	1.0	0
	ロナファルニブ	3.95	2.5	0（0）	7.5	0
		1.25	3.3	1（0.5）	7.5	0
		15.8	1.9	0（0）	4.0	0
		31.5	0.7	NE[b]	NE[b]	0
		63.0	0	NE[b]	NE[b]	0
		126	0	NE[b]	NE[b]	0
		251	0	NE[b]	NE[b]	0

NA = 該当せず、NE = 評価せず
[a] 高濃度での結果が得られたため解析せず。
[b] 過度の毒性のため解析せず。
*p≦0.05

1.8G　遺伝毒性試験

報告書の題名：CHROMOSOME ABERRATION STUDY OF SCH 66336 IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCITES			**被験物質：**ロナファルニブ
試験の種類：染色体異常試験		**独立して実施した試験数：**1	**試験番号：**SN 96033
系統：初代ヒト末梢血リンパ球（ドナー2 名、男性 1 名/女性 1 名）		**プレート数：**2	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.1
代謝活性化系：S9 mix		**分析細胞数／培養：**	
溶媒：	**被験物質：**DMSO	**陽性対照（MMC 又は CP）：**DMSO	**GLP 適用**：適
処理：S9 mix の非存在下で 3、24 及び 48 時間、S9 mix の存在下で 3 時間			**処理年月日：**19■ 年■ 月■ 日
細胞毒性：男性ドナーの毒性用量は 128 µg/mL であった（S9 mix あり）。			
遺伝毒性：S9 mix の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は陰性であった。			

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/mL）	分裂指数（%）		染色体異常細胞割合（%）		平均倍数体細胞数		平均核内倍加細胞数	
			男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
3 時間の処理、24 時間で採取										
代謝活性化なし	RPMI 1640	NA	4.4	4.4	0	0	0	0	0.5	0
	DMSO	10 µL/mL	4.8	5.1	0	0.5	0	0.5	0	0.5
	MMC	2.0（男性）及び 1.5（女性）	1.3	2.1	38*	62.0*	0	0	0	0
	ロナファルニブ	2.50	5.0	-	NE[a]	-	0	-	0	-
		5.00	3.2	-	0	-	0	-	0	-
		10.0	2.0	4.5	0	2.0	0.5	0	0	0
		15.0	2.9	3.5	0	1.0	0	0	0	0
		17.5	-	3.2	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
		20.0	2.3	2.5	0.5	0.5	0	0	0	0
		22.5	-	2.4	-	0	-	0.5	-	0
		25.0	1.2	1.1	NE[b]	NE[b]	0	NE[b]	0	NE[b]
		30	-	1.4	-	NE[b]	-	NE[b]	-	NE[b]
		35	-	1.3	-	NE[b]	-	NE[b]	-	NE[b]

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）		染色体異常細胞割合（%）		平均倍数体細胞数		平均核内倍加細胞数	
			男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
24 時間の処理、27 時間で採取										
代謝活性化なし	RPMI 1640	NA	8.0	3.7	0.5	0	0	0	0	0
	DMSO	10 μL/mL	7.0	3.5	0	0.5	0	0	0.5	0
	MMC	0.400（男性）及び 0.200（女性）	3.7	1.6	40.0*	30*	0	1.5	0	0
	ロナファルニブ	1.25	5.8	2.8	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]
		2.50	5.7	2.8	NE[a]	0	NE[a]	0.5	NE[a]	0
		5.00	8.2	5.0	0	0.5	0.5	0	0	0
		10.0	4.7	2.2	0.5	0	0	0.5	0	0
		20.00	5.2	1.5	0.5	1.0	0	0	0	0
		25.0	4.1	0.9	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]
		30.0	3.8	0.6	2.0	NE[a]	0	NE[a]	0	NE[a]
		35.0	-	0.1	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
		40.0	-	0.1	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
48 時間の処理、51 時間で採取										
代謝活性化なし	RPMI 1640	NA	4.4	4.9	0	0.5	0	0.5	0	0
	DMSO	10 μL/mL	4.0	5.6	0	0.5	0	0	0	0
	MMC	0.200（男性）及び 0.150（女性）	3.5	2.2	52*	60*	0.5	0	0	0
	ロナファルニブ	0.313	3.7	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]	-
		0.625	4.1	5.8	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]	NE[a]
		1.25	4.2	5.5	0	NE[a]	2.0	NE[a]	0	NE[a]
		2.50	3.2	5.0	0.5	0.5	3.0	1.5	0	0
		5.00	3.0	7.9	0	0.5	2.5	1.0	0	0
		10.0	2.3	4.6	0	0	2.0	2.5	0	0
		15.0	-	2.5	-	0.5	-	1.5	-	0
		20.0	-	2.2	-	NE[b]	-	NE[b]	-	NE[a]

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）		染色体異常細胞割合（%）		平均倍数体細胞数		平均核内倍加細胞数	
			男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
3 時間の処理、24 時間で採取										
代謝活性化あり	RPMI 1640	NA	7.1	2.8	0	1.0	0	0.5	0	
	DMSO	10 μL/mL	6.9	2.5	0.5	0.5	0	0	0	
	CP	20（男性）又は 10（女性）	1.4	1.0	40*	30*	0.5	0.5	0	
	ロナファルニブ	2.00	6.0	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]	NE[a]
		4.00	5.4	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]	NE[a]
		6.25	-	2.1	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
		8.00	4.5	-	0.5	-	0	-	0	-
		12.5	-	3.0	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
		16.0	4.3	-	0.5	-	1.0	-	0	-
		25.0	-	3.1	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
		32.0	4.5	-	0	-	0	-	0	-
		50.0	-	1.7	-	NE[a]	-	NE[a]	-	NE[a]
		60.0	-	2.9	-	1.5	-	0.5	-	2.0
		64.0	3.8	-	0.5	-	0	-	0	-
		70.0	-	1.8	-	0	-	0	-	0
		80.0	-	1.6	-	0.5	-	1.0	-	0.5
		100	-	1.2	-	0	-	0.5	-	0
3 時間の処理、48 時間で採取										
代謝活性化あり	RPMI 1640	NA	10.0	5.5	0	0	0	0	0	0
	DMSO	10 μL/mL	6.5	5.5	0	0	0	0	0	0.5
	CP	150（男性）又は 25.0（女性）	0.9	1.6	76.0*	59.5*	0	1.2	0	0
	ロナファルニブ	30.0	12.2	5.0	0	NE[a]	1.5	NE[a]	0	NE[a]
		40.0	6.1	4.0	1.5	NE[a]	1.0	NE[a]	0	NE[a]
		50.0	4.9	1.8	1.0	NE[a]	1.5	NE[a]	0	NE[a]
		60.0	1.8	3.7	NE[b]	NE[a]	NE[b]	NE[a]	NE[b]	NE[a]

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）		染色体異常細胞割合（%）		平均倍数体細胞数		平均核内倍加細胞数	
			男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
3 時間の処理、48 時間で採取										
代謝活性化あり	ロナファルニブ	65.0	3.1	3.5	0	1.0	0	0.5	0	0
		70.0	1.6	3.2	NE[b]	0	NE[b]	1.0	NE[b]	0
		75.0	1.0	3.1	NE[b]	2.5	NE[b]	1.0	NE[b]	0
		80.0	0.6	2.7	NE[b]	0	NE[b]	2.0	NE[b]	0
		90.0	1.2	1.0	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]

“-“ = 当該用量では実験を実施せず、NA = 該当せず、NE = 評価せず
[a] 高濃度での結果が得られたため解析せず。
[b] 過度の毒性のため解析せず。
*p≦0.05

1.9.　*In vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名：MOUSE BONE MARROW ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS STUDY OF SCH 66336					**被験物質：**ロナファルニブ				
試験の種類：骨髄細胞の小核試験				**処理計画**：1 日 1 回、2 日間				**試験番号：**SN 96049	
動物種／系統：マウス（CD-1）				**計測時間：** 試行 1：2 回目の注射後 24 時間、 試行 2：2 回目の注射後 48 時間				**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.3.2	
週齢：6 週齢				**投与方法：**腹腔内					
評価した細胞：骨髄多染性赤血球（PCE）				**溶媒／投与形態：**0.4% w/v MC				**GLP 適用**：適	
分析細胞数／動物：多染性赤血球（PCE）2000 個								**投与年月日：**19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	
特記事項：用量設定試験（6 匹/性/群）では、0（溶媒）、62.5、125、250、500 又は 1000 mg/kg									
毒性／細胞毒性：用量設定試験において 250～1000 mg/kg で毒性作用が認められたが、15～60 mg/kg において小核試験で異常は認められなかった。小核試験では、雄では 30 mg/kg 以上、雌では 15 mg/kg 以上で細胞毒性が認められた。									
遺伝毒性：なし									
被験物質	**投与量（mg/kg）**	**動物数**		**平均 Mn-PCE（%）**		**平均 Mn-NCE（%）**		**PCE/NCE**	
		雄	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
投与後 24 時間									
溶媒	0	6	6	0.12	0.19	0.10	0.11	1.16	1.10
ロナファルニブ	15	6	6	0.11	0.12	0.15	0.09	0.97*	1.09
	30	6	6	0.10	0.11	0.07	0.07	0.97*	0.88
	60（雌は 50）	6	6	0.14	0.13	0.04	0.04	0.88***	0.83
CP	50	6	6	3.3***	3.46***	0.70***	0.74***	0.43***	0.40***
投与後 48 時間									
溶媒	0	6	6	0.18	0.14	0.13	0.10	1.33	1.27
ロナファルニブ	15	6	6	0.13	0.17	0.08	0.11	1.17	0.98
	30	6	6	0.14	0.1	0.09	0.07	0.95	0.77**
	60（雌は 50）	6	6	0.11	0.21	0.08	0.10	0.89*	0.75**
CP	50	6	6	1.22***	1.18***	0.79***	0.70***	0.50*	0.38***

Mn = 小核
*p≦0.05、*p≦0.01、***p≦0.001

1.10. がん原性試験

現時点でロナファルニブのがん原性試験は実施していない。

1.11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ロナファルニブ

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	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）（0.4% w/v MC 水溶液）	雄：交配前 4 週間～交配期間中 雌：交配前 3 週間～妊娠 7 日目	0、30、90、120、180	雄 8、雌 8	雄親動物の一般毒性：90 mg/kg/日以上の雄で体重減少及び糞粒の小型化又は数の減少が認められた。180 mg/kg/日で精巣重量の減少が認められた。30 mg/kg/日における所見は、雄 1 匹における糞粒数減少のみであった。NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。 母動物の一般毒性:90 mg/kg/日及び 180 mg/kg/日で死亡例が認められた。顕著な体重減少及び糞便に関連した一般状態の変化（糞粒が小さい、糞粒数の減少、糞粒なし）により、180 mg/kg/日残りの個体を安楽死させた。なお、90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日でも同様の変化が認められた。180 mg/kg/日では、骨髄抑制と一致する赤血球数、白血球数、血小板数の減少（病理組織学的検査による細胞密度低下）、並びに副甲状腺、胸腺、骨髄、腎臓からなる標的器官／組織が明らかになった。また、30 mg/kg/日で軽微な一過性の毒性（糞粒数減少及び体重減少）が認められた。NOAEL は 30 mg/kg/日未満と判断した。 生殖機能：雄では 180 mg/kg/日まで、雌では 120 mg/kg/日までにおいて、交配率及び受胎率に被験物質に関連した影響は認められなかった。NOAEL は雄では 180 mg/kg/日以上、雌では 120 mg/kg/日と判断した。 初期胚発生（180 mg/kg/日の雌は評価できず）：黄体数の減少（90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日）、着床前胚損失率の上昇（120 mg/kg/日）、着床後胚損失率の上昇（90 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日）が認められた。NOAEL は 30 mg/kg/日と判断した。	SN 96041

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	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）（0.4% w/v MC 水溶液）	妊娠 6～17 日目	0、10、30、60、120	雌 6	母動物の一般毒性：30 mg/kg/日以上で、投与期間を通じた体重減少及び体重増加量減少が認められた。NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。 胚・胎児の発生：60 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日の用量では、100%の早期吸収が生じた。30 mg/kg/日での吸収（26.3%）とロナファルニブとの関連は不明であった（背景となる生物学的変動又はロナファルニブの投与によって生じた可能性がある）。NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した。	SN 98080
ウサギ（NZW）	経口（強制）（0.4% w/v MC 水溶液）	妊娠 7～19 日目	0、30、90、180	雌 4	母動物の一般毒性：180 mg/kg/日で流産並びに血液学的及び血液生化学検査パラメータの軽微な変化が認められた。NOAEL は 90 mg/kg/日と判断した。 胚・胎児の発生：全用量での着床後胚損失率の上昇（早期吸収の増加による）が認められた。NOAEL は 30 mg/kg/日未満と判断した。	SN 98079

1.12. 生殖発生毒性試験

1.12A　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF SCH 66336 ADMINISTERED ORALLY BY GAVAGE IN FEMALE RATS		**被験物質：**ロナファルニブ
試験計画：Federal Register, Vol. 59, No. 183, 1994 Sep.に準拠	**投与期間：**23～28 日間（雌のみ）	**試験番号：SN** 02293
動物種／系統：ラット（Sprague Dawley）	**交尾成立日：**妊娠 0 日目	**eCTD における記載箇所**：モジュール 4.2.3.5.1
試験開始週齢：13 週齢（雌）	**帝王切開日：**妊娠 14 日目	
初回投与年月日：20■■ 年■ 月■ 日	**投与方法：**経口（強制）	**GLP 適用**：適
特記事項：雄は非投与交配相手としての役割を果たし、受胎能への影響は雌のみで検討した。	**溶媒／投与形態：**0.4% w/v MC 水溶液	
無毒性量：		
母動物：一般毒性:10 mg/kg/日、生殖機能：60 mg/kg/日以上と判断した。		
初期胚発生：10 mg/kg/日と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**10**	**30**	**60**
雄親動物				
評価動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
体重（%）	-	-	-	-
摂餌量（%）	-	-	-	-
母動物				
評価動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-

投与量（mg/kg/日）		**0（対照群）**	**10**	**30**	**60**
剖検		-	-	-	-
交配前体重[a]（%）		274	－0.73	－2.92	－5.11
妊娠時体重[a]（%）		340	－0.29	－1.18	－2.65
交配前摂餌量[b]（%）	Day 0～7	19	－5.26	－10.5*	－21.1*
	Day 7～14	19	0	－5.26	－5.26
妊娠時摂餌量[b]（%）	Day 0～7	24	－4.17	－4.17	－4.17
	Day 7～14	24	0	0	8.33*
平均性周期数／14 日		3.6	3.5	3.7	3.5
平均交配所要日数		2.0	2.4	1.8	2.5
精子が確認された雌動物数		25	25	25	25
妊娠動物数		25	24	22	22
流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	1	2
平均黄体数		16.0	14.8	15.3	14.9
平均着床数		14.6	13.5	13.2	12.6
平均着床前胚損失率（%）		8.7	9.4	13.6	15.2
平均生存胎児数		13.3	12.8	9.7	2.9
平均吸収胚数		1.3	0.7	3.6	9.7
死亡胚数		0	0	0	0
平均着床後胚損失率（%）		9.2	5.4	29.9*	76.7*

[a] 交配前 Day 14 又は妊娠 14 日目に測定した体重を示した。対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。
[b] 対照群の摂餌量は g/animal/day、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。統計解析には、変動率ではなく摂餌量（g/animal/day）を用いた。
*p<0.05

1.12B　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF SCH 66336 ADMINISTERED ORALLY BY GAVAGE IN MALE RATS		**被験物質：**ロナファルニブ
試験計画：Federal Register, Vol. 59, No. 183, 1994 Sep.、Vol. 60, No. 161, 1995 Aug.及び Vol. 61, No. 67, 1996 Apr.に準拠	**投与期間：**最長 90 日間（雄のみ）	**試験番号：SN** 02295
動物種／系統：ラット（Sprague Dawley）	**交尾成立日：**Day 70	**eCTD における記載箇所**：モジュール 4.2.3.5.1
試験開始週齢：9～11 週齢	**帝王切開日：**妊娠 14 日目	
初回投与年月日：20■ 年■ 月■ 日	**投与方法：**経口（強制）	**GLP 適用**：適
特記事項：雌は非投与交配相手とし、受胎能への影響は雄のみで検討した。	**溶媒／投与形態：**0.4% w/v MC 水溶液	
無毒性量：		
雄親動物：一般毒性及び生殖機能：30 mg/kg/日と判断した。		
初期胚発生：30 mg/kg/日と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**30**	**90**	**180**
雄親動物				
評価動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	1	0	0	0
一般状態（度数/動物）				
口周囲の物質	3（1）	3（2）	11（5）	15（8）
鼻周囲の物質	0	0	0	3（3）
臓器重量[a]（%）				
精巣上体、左	0.68	3.52	－1.76	－23.6
精巣上体、右	0.70	1.87	－1.15	－23.0
精巣、左	1.71	5.38	0.88	－47.0
精巣、右	1.72	4.24	0.99	－46.7

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**30**	**90**	**180**
剖検				
精巣、萎縮	1	0	0	21
精巣、弛緩	0	0	0	14
精巣上体、変色	1	0	0	6
体重[a]（%）	562	0.89	－6.41	－14.4
摂餌量（%）	-	-	-	-
平均交配所要日数	2.3	2.0	1.7	2.2
交配動物数	25	25	25	25
授胎動物数	23	25	17	2
母動物				
評価動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
平均交配所要日数	2.3	2.0	1.7	2.2
妊娠動物数	23	25	17	2
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	1
平均黄体数	15.5	16.3	14.9	8.0
平均着床数	15.2	15.1	12.8*	3.5*
平均着床前胚損失率（%）	1.9	6.5	15.9	62.7*
平均生存胎児数	14.1	14.6	11.6	1.0
平均吸収胚数	1.1	0.5	1.2	2.5
死亡胚数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率（%）	7.0	3.2	8.0	83.3

[a] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。
*p<0.05

1.12C　胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF SCH 66336 ADMINISTERED ORALLY BY GAVAGE IN RATS		**被験物質：**ロナファルニブ
試験計画：Federal Register, Vol. 59, No. 183, 1994 Sep.に準拠	**投与期間：**妊娠 6～17 日目	**試験番号：SN** 02292
	交尾成立日：妊娠 0 日目	
動物種／系統：ラット（Sprague Dawley）	**帝王切開日：**妊娠 21 日目	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.5.2
試験開始週齢：10～11 週齢	**投与方法：**経口（強制）	
初回投与年月日：20■ 年■ 月■ 日	**溶媒／投与形態：**0.4% w/v MC 水溶液	**GLP 適用**：適
特記事項：なし		
無毒性量：		
母動物：一般毒性：30 mg/kg/日以上と判断した。		
胚・胎児の発生：15 mg/kg/日と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**5**	**15**	**30**
母動物：				
妊娠動物数	24	24	23	23
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	1
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重[a]（%）	401	1.25	－2.24	－6.98
摂餌量（%）	-	-	-	-
平均黄体数	14.0	14.1	13.9	13.4
平均着床数	12.9	13.5	12.3	12.7
平均着床前胚損失率（%）	7.2	3.5	11.8	5.9

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**5**	**15**	**30**
胎児：				
評価母体数	24	24	23	23
生存胎児数	301	314	271	223
平均吸収胚数	0.4	0.4	0.5	3.3
死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率（%）	2.8	2.8	3.9	27.8*
平均胎児体重（g）	5.8	5.8	5.6	5.0*
胎児の性比	0.98	1.14	0.94	1.21
胎児の異常：				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-
影響が認められた胎児数（母体数）	-	-	-	-

[a] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。
*p<0.05

1.12D　胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF SCH 66336 ADMINISTERED ORALLY BY GAVAGE IN RABBITS		**被験物質：**ロナファルニブ
試験計画：Federal Register, Vol. 59, No. 183, 1994 Sep.に準拠	**投与期間：**妊娠 7～19 日目	**試験番号：**SN 96046
	交尾成立日：妊娠 0 日目	
動物種／系統：ウサギ（NZW）	**帝王切開日：**妊娠 29 日目	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.5.2
試験開始週齢：5～6 箇月齢	**投与方法：**経口（強制）	
初回投与年月日：20■ 年■ 月 ■ 日	**溶媒／投与形態：**0.4% w/v MC 水溶液	**GLP 適用**：適
特記事項：TK 評価		
無毒性量：		
母動物：10 mg/kg/日と判断した。		
胚・胎児の発生：10 mg/kg/日未満と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**10**	**40**	**120**
母体／雌動物：トキシコキネティクス				
$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）	0	11.7	85.1	1021
C_{max}（ng/mL）	0	1.87	16.6	91.4
T_{max}（h）	0	2.67	3.00	6.00
妊娠動物数	19	19	19	15
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	4[a]
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	1
一般状態[b]				
膣周囲の物質	0	0	1（2）	2（4）
ケージ受け皿内の赤色物質	0	0	0	1（2）
被毛の変色	0	0	0	2（8）
脱毛	4（8）	1（11）	4（26）	0
軟便	1（2）	1（10）	1（2）	1（4）
糞便による被毛の汚れ	6（54）	8（56）	5（24）	9（119）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**10**	**40**	**120**
糞粒数減少	1（3）	3（24）	5（26）	7（44）
泥状便	1（11）	5（25）	2（7）	7（18）
便なし	0	0	0	1（4）
小さい糞粒	0	1（17）	2（14）	2（4）
尿の変色	0	1（1）	0	5（17）
剖検	-	-	-	-
体重（%）	-	-	-	-
体重増加[c]（%）	0.12	-	-	－108.3*
摂餌量（%）	-	-	-	-
平均黄体数	8.9	9.6	9.8	8.9
平均着床数	8.6	9.2	8.3	8.7
平均着床前胚損失率（%）	3.5	4.5	14.9	2.6
胎児：				
評価母体数	19	19	18	9
生存胎児数	156	162	146	57
平均吸収胚数	0.4	0.7	0.6	4.9
死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
平均着床後胚損失率（%）	4.9	6.7	10.4	56.3*
平均胎児体重（g）	42.4	42.6	42.8	38.5
胎児の性比	-	-	-	-
胎児の異常：				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常[d]				
前頭低骨化症[e]	1（1）	1（1）	2（1）	2（2）[g]

投与量（mg/kg/日）	0（対照群）	10	40	120
胸椎椎体二分割 [e]	0（0）	0（0）	1（1）[g]	1（1）[g]
胸椎中心融合 [f]	0（0）	0（0）	1（1）	1（1）[g]
胸椎半椎体 [f]	0（0）	0（0）	0（0）	2（2）[g]
胸椎位置異常 [f]	0（0）	0（0）	0（0）	2（2）[g]
腰椎過剰 [f]	0（0）	2（1）[g]	1（1）[g]	4（2）[g]
腰椎位置異常 [f]	0（0）	0（0）	0（0）	1（1）[g]
舌翼奇形 [f]	1（1）	4（2）	2（2）	3（2）[g]

a 被験物質の投与に起因しないと判断した。
b 個体数（発生頻度）で表示した。
c Day 7～19 の体重増加量。対照群は kg 単位、120 mg/kg/日群については対照群との変動率（%）で表示した。
d 胎児発生率（同腹児発生率）で表示した。
e 異常は「変異」として分類した。
f 異常は「奇形」として分類した。
g 被験物質の投与に起因すると判断した。
*p<0.05

1.12E　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

報告書の題名：A PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL TOXICITY AND MATERNAL FUNCTION STUDY OF SCH 66336 ADMINISTERED ORALLY BY GAVAGE IN RATS		**被験物質：**ロナファルニブ
試験計画：Federal Register, Vol. 59, No. 183, 1994 Sep.に準拠	**投与期間：**妊娠 6～哺育 20 日目	**試験番号：**SN 96047
	交尾成立日：妊娠 0 日目	
動物種／系統：ラット（Sprague Dawley）	**投与方法：**経口（強制）	**eCTD における記載箇所：**モジュール 4.2.3.5.3
試験開始週齢：13～13.4 週齢	**溶媒／投与形態：**0.4% w/v MC 水溶液	
初回投与年月日：20■ 年■ 月■ 日	**同腹児数の調整／非調整：**調整済み	**GLP 適用**：適
特記事項：なし		
無毒性量		
F_0 母動物：一般毒性：10 mg/kg/日と判断した。		
次世代の発生：20 mg/kg/日以上と判断した。		

投与量（mg/kg/日）	**0（対照群）**	**5**	**10**	**20**
F_0 母動物[a]：				
妊娠動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死により安楽死させた個体数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
妊娠時体重[b]（%）	386	－0.78	－1.81	－4.14
授乳時体重[c]（%）	330	0	0	－0.91
妊娠時摂餌量[b]（%）	23	0	0	0
授乳時摂餌量[c]（%）	55	3.64	3.64	5.17
平均妊娠期間（日数）	21.4	21.8	21.8	21.9
異常分娩	-	-	-	-

投与量（mg/kg/日）			0（対照群）	5	10	20
F_1 出生児：（離乳前）	評価母体数		25	25	24	25
	平均着床数		15.9	15.4	15.4	15.1
	平均出生児数/腹		15.4	14.6	14.5	14.3
	平均生存出生児数/腹		15.3	14.4	14.4	14.2
	死産産児を有する母体数		-	-	-	-
	出生 4 日後生存率		-	-	-	-
	離乳時生存率		-	-	-	-
	全同腹児死亡母体数		0	3	0	0
	出生児体重変化－雄[d]（g）		45.0	44.8	45.4	45.5
	出生児体重変化－雌[d]（g）		42.7	43.4	43.8	42.4
	出生児性比（%雄）		48.0	47.8	49.5	46.6
	出生児一般状態		-	-	-	-
	出生児剖検		-	-	-	-
F_1 雄：（離乳後）	離乳後評価動物数		25	22	24	25
	死亡及び瀕死により安楽死させた個体数		0	0	0	2[e]
	一般状態		-	-	-	-
	剖検		-	-	-	-
	体重変化（g）	生後 1～21 日目	45.0	44.8	45.4	45.5
		生後 21～119 日目	509.4	524.9	522.8	483.9
	包皮の分離		-	-	-	-
	感覚機能		-	-	-	-
	運動機能		-	-	-	-
	学習及び記憶		-	-	-	-
	平均交配所要日数		2.6	2.9	2.0	4.0
	交尾動物数		24	21	24	24
	授胎動物数		23	21	23	22
F_1 雌：（離乳後）	離乳後評価動物数		25	22	24	25

投与量（mg/kg/日）			0（対照群）	5	10	20
F_1 雌：（離乳後）	死亡及び瀕死により安楽死させた個体数		0	0	0	0
	一般状態		-	-	-	-
	剖検		-	-	-	-
	交配前体重変化（g）	生後 1～21 日目	42.7	43.4	43.8	42.4
		生後 21～妊娠 0 日目	236.4	245.2	225.4	229.9
	妊娠時体重変化[f]（g）		138	123	138	135
	膣開口までの平均日齢（日数）		33.2	32.7	32.8	33.2
	感覚機能		-	-	-	-
	運動機能		-	-	-	-
	学習及び記憶		-	-	-	-
	平均交配所要日数		2.6	2.9	2.0	4.0
	精子が確認された雌動物数		23	21	24	25
	妊娠動物数		23	22	23	23
	平均妊娠期間（日数）		21.6	21.8	21.7	21.6
	異常分娩		-	-	-	-
F_2 出生児：	評価母体数		23	22	22	23
	平均着床数		15.9	14.8	15.9	15.3
	平均出生児数/腹		15.0	13.8	15.2	14.2
	平均生存出生児数/腹		14.8	13.5	15.1	14.1
	死産産児を有する母体数/腹					
	出生 4 日後生存率（%）		95.1	100	98.9	95.0
	出生 7 日後生存率（%）		93.2	96.2[g]	98.0	92.6
	出生児体重変化[h]－雄（g）		6.9	7.7	7.1	7.7
	出生児体重変化[h] －雌（g）		6.6	7.1	6.9	7.3
	出生児性比（%雄）		53.8	50.6	51.0	46.8
	出生児一般状態		-	-	-	-
	出生児剖検[i]					
	腎臓位置異常		-	-	-	4（1）[e]

[a] ラットでは 5、10 及び 20 mg/kg/日を投与したときの定常状態 TK データは得られていないが、3 箇月間反復経口投与毒性試験（96030）及び 6 箇月間反復経口投与毒性試験（96034）でほぼ同じ用量群のデータが得られている。
[b] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。すべての値は妊娠 20 日目から得られた値である。
[c] 対照群は g 単位、被験物質投与群は対照群との変動率（%）で表示した。すべての値は授乳 21 日目から得られた値である。
[d] 生後 1～21 日目
[e] 被験物質の投与に起因しないと判断した。
[f] 妊娠 0～20 日目
[g] 同腹児 22 匹中 1 匹が Day 7 に技術的ミスにより死亡した。生存率は残りの 21 匹で算出した。
[h] 生後 1～7 日目
[i] 所見が認められた出生児数（同腹児）として示した。

1.13. 幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いた試験は実施しなかった。

1.14. 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

1.15. その他の毒性試験

				被験物質：ロナファルニブ		
動物種／系統	**投与方法（溶媒／投与形態）**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**性別及び一群の動物数**	**特記すべき所見**	**試験番号**
***In vitro* 骨髄毒性**						
サル造血前駆細胞	*In vitro*	8～10 日間	0.1、0.2、0.5、2、5、10、20、50 μmol/L	NA	用量と関連した細胞増殖抑制の IC_{25}、IC_{50}、IC_{75} 及び IC_{90} 値は、CFU-GM についてはそれぞれ 0.25、0.68、2.35 及び 6.51 μmol/L、CFU-Mk についてはそれぞれ 0.17、0.34、0.79 及び 1.59 μmol/L、BFU-E 細胞についてはそれぞれ 0.13、0.44、1.98 及び 6.79 μmol/L であった。	SN 97192
ヒト造血前駆細胞	*In vitro*	14 日間	0.1、0.2、0.5、2、5、10、20、50 μmol/L	NA	用量と関連した細胞増殖抑制の IC_{25}、IC_{50}、IC_{75}、IC_{90} 値は、CFU-GM についてはそれぞれ 0.17、0.46、1.63、4.74 μmol/L、CFU-Mk についてはそれぞれ 0.20、0.41、1.03、2.18 μmol/L であった。BFU-E 細胞についての IC_{50}、IC_{75} 及び IC_{90} 値は、それぞれ 0.11、0.50 及び 1.80 μmol/L であった。	SN 97191
腎毒性						
ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	1 箇月まで	0、180	雌 20	体重及び摂餌量の減少並びに平均摂水量の増加。血液生化学検査及び尿検査項目並びに病理組織学的所見について、腎臓で認められた変化（腎髄質内層の空胞化、鉱質沈着、壊死、並びに腎遠位皮質尿細管の好塩基球増加）及び副甲状腺で認められた変化は、カルシウム恒常性の変化及び細胞表面のカルシウム感知受容体の活性化と一致する。	SN 98190
眼毒性						
サル（カニクイ）	経鼻胃管（強制）	3 箇月間	15、60	雄 3、雌 3	≧15 mg/kg/日で用量依存的な網膜電図への影響（すなわち、暗所視の赤色及び青色の刺激における波形の振幅減少）が認められた。	SN 97263

				被験物質：ロナファルニブ		
動物種／系統	**投与方法（溶媒／投与形態）**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**性別及び一群の動物数**	**特記すべき所見**	**試験番号**
不純物の毒性						
細胞を用いる復帰突然変異試験（[redacted]% Compound W/[redacted]%　不純物Ｂ*　）						
ネズミチフス菌 (TA97a, TA98, TA100,TA102, and TA1535) 大腸菌 (WP2 uvrA)	*In vitro*	NA	39.3 ～ 5000 µg/plate	NA	陰性	SN 96032
細胞を用いる復帰突然変異試験（[redacted]% Compound W/[redacted]%　不純物Ａ*　/[redacted]%　不純物Ｂ*　）						
ネズミチフス菌 (TA97a, TA98, TA100,TA102, and TA1535) 大腸菌 (WP2 uvrA)	*In vitro*	NA	39.3 ～ 5000 µg/plate	NA	陰性	SN 97526
細胞を用いる復帰突然変異試験（[redacted]% Compound W/[redacted]%　不純物Ｂ*　）						
ネズミチフス菌 (TA97a, TA98, TA100,TA102, and TA1535) 大腸菌 (WP2 uvrA)	*In vitro*	NA	15.8 ～ 5000 µg/plate	NA	陰性	SN 97527
染色体異常試験（[redacted]% Compound W/[redacted]%　不純物Ｂ*　）						
HPBL	*In vitro*	NA	0.313～100µg/mL	NA	陰性	SN 96033
小核試験（[redacted]% Compound W/[redacted]%　不純物Ａ*　）						
マウス（CD-1）	腹腔内	24 時間又は 48 時間	雄：0、20、40、90、110 雌：0、20、40、80、100	雄 6、雌 6	陰性	SN 02270
マウス（CD-1）	腹腔内	2 日間	雄：0、15、30、60 雌：0、15、30、50	雄 6、雌 6	陰性	SN 96049

***新薬承認情報提供時に置き換え**

				被験物質：ロナファルニブ		
動物種／系統	**投与方法（溶媒／投与形態）**	**投与期間**	**投与量（mg/kg）**	**性別及び一群の動物数**	**特記すべき所見**	**試験番号**
不純物に関する反復投与毒性試験				**被験物質：**Compound W/ 不純物A* / 不純物B*		
ラット（Sprague Dawley）	経口（強制）	14 日間及び 28 日間	0/[redacted]/[redacted]/[redacted][a]、0/[redacted]/[redacted]/[redacted][a] 又は 0/[redacted]/[redacted]/[redacted][a]	雄 10、雌 10	400 mg のロナファルニブ中に存在する 3 種類の不純物の安全性が確認された。	SN 2555-15001

IC_{25} = 25%阻害濃度、IC_{50} = 50%阻害濃度、IC_{75} = 75%阻害濃度、IC_{90} = 90%阻害濃度

[a] それぞれ陰性対照/Compound W/ 不純物A* / 不純物B* の投与量