2.6.6 毒性試験の概要文

目次

目次 1
表目次 2
略語及び略号一覧 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 概要 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.2.1 ラット単回投与試験（M4.2.3.1-1） 6
2.6.6.2.2 イヌ単回投与試験（M4.2.3.1-2） 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験（M4.2.3.2-1） 7
2.6.6.3.2 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験 （M4.2.3.2-2） 8
2.6.6.3.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（M4.2.3.2-3） 9
2.6.6.3.4 イヌ 39 週間反復経口投与（錠剤）毒性試験（M4.2.3.2-4） 11
2.6.6.4 遺伝毒性試験 12
2.6.6.4.1 *In vitro* 試験 12
2.6.6.4.2 *In vivo* 試験 13
2.6.6.5 がん原性試験 14
2.6.6.6 生殖・発生毒性試験 14
2.6.6.6.1 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験（M4.2.3.5.2-1, M4.2.3.5.2-2） 14
2.6.6.6.2 幼若動物試験 15
2.6.6.7 局所刺激試験 15
2.6.6.8 その他の毒性試験 15
2.6.6.8.1 *In vitro* 光毒性試験（M4.2.3.7） 15
2.6.6.9 考察と結論 16

表目次

表 1 SCC244 の非臨床安全性試験について 4
表 2 ビーグルイヌに SCC244 を経口投与したときのトキシコキネティックパラメータ 6
表 3 SD 系ラットに SCC244 の異なる投与量を 28 日間経口投与したときの TK パラメータ 7
表 4 ビーグルイヌに SCC244 を 28 日間反復経口投与したときの TK パラメータ 9
表 5 SD ラットに SCC244 を 26 週間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ 10
表 6 ビーグルイヌに SCC244 を 39 週間反復経口投与したときの血漿中 TK パラメータ 11
表 7 妊娠 SD ラットの血漿中 SCC244 及び代謝物 M199 の TK パラメータ 14

略語及び略号一覧

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALB	Albumin	アルブミン
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 から 24 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to the time	0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
CHL	Chinese hamster lung derived cell	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
CPZ	Chlorpromazine Hydrochloride	クロルプロマジン塩酸塩
D	Days	日数
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	Electrocardiogram	心電図
GD	Gestational Day	妊娠日数
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
h/hr	Hours	時間
HNSTD	Highest Non-Severely Toxic Dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
LYMP	Lymphocyte	リンパ球
MONO	Monocyte	単球
MPE	Mean photo effect	平均光作用
MTD	Maximum Tolerable Dose	最大耐量
NA	Not applicable	該当なし
NEUT	Neutrophil	好中球
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observable effect level	無影響量
PIF	Photo irritation factor	光毒性係数
PLT	Platelet	血小板
QTcV	Van de Water-corrected QT interval	心電図 QT 間隔（Van de Water 補正）
RDW	Red cell distribution width	赤血球分布幅
S9	Rat Liver S9 Homogenate	ラット肝ホモジネート
SD	Sprague-Dawley (rat strain)	Sprague Dawley（ラット動物系統）
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
WBC	White blood cell	白血球

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 概要

SCC244（一般名：Gumarontinib）の非臨床安全性は、ラット及びイヌの単回及び反復経口投与毒性試験、*in vivo*（マウス）及び *in vitro* の遺伝毒性試験、妊娠ラットの胚・胎児毒性試験、光毒性試験で検討した。

GLP 試験に使用された SCC244 のバッチ及び不純物プロファイルを［M2.6.7.4］に示す。表 1 に SCC244 で実施した毒性試験とその GLP ステータスを示す。

表 1 SCC244 の非臨床安全性試験について

試験種類（GLP 対応）	投与経路	動物種／株	投与量	CTD 記載箇所
単回投与毒性試験				
単回投与-最大耐量（GLP）	経口	SD ラット	雌雄各 4 匹／群 溶媒対照（0 mg/kg）、SCC244 100（50 mg/kg × 2）及び 300（150 mg/kg × 2） mg/kg/日を経口投与	M4.2.3.1-1
単回投与-最大耐量（GLP）	経口	ビーグルイヌ	雌雄各 1 匹／群 溶媒対照（0 mg/kg）、SCC244 50 mg/kg（25 mg/kg × 2）及び 100 mg/kg（50 mg/kg × 2）を、投与間隔 6 日間、24 時間に約 6 時間間隔で 2 回ずつ経口投与	M4.2.3.1-2
反復投与毒性試験				
28 日間の反復投与と 28 日間の回復期間（GLP）	経口	SD ラット	雌雄各 15 匹／群 TK サテライト群：雌雄各 3 匹／群（計 144 匹） SCC244（10、30、100 mg/kg）又は溶媒対照（0 mg/kg）を 1 日 1 回、28 日間経口投与	M4.2.3.2-1
28 日間の反復投与と 28 日間の回復期間（GLP）	経口	ビーグルイヌ	雌雄各 5 匹／性別／群 SCC244 錠（5、20、60 mg/kg/日）又はブランク錠（0 mg/kg）を 1 日 1 回、28 日間経口投与	M4.2.3.2-2
26 週間反復投与と 6 週間の回復期間（GLP）	経口	SD ラット	雌雄各 20 匹／群 TK サテライト群：雌雄各 4 匹／群（計 192 匹） SCC244（10、30、100 mg/kg/日）又は溶媒対照（0 mg/kg）を 1 日 1 回経口投与し、26 週間投与	M4.2.3.2-3
39 週間反復投与と 6 週間の回復期間（GLP）	経口	ビーグルイヌ	雌雄各 7 匹／群 SCC244 を錠剤（2、6、20/60* mg/kg/日）又はブランク錠（0 mg/kg）として 1 日 1 回、39 週間経口投与	M4.2.3.2-4
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP）	*in vitro*	サルモネラ（Salmonella typhimurium）	SCC244 50-2000 µg/dish 又は溶媒対照	M4.2.3.3.1-1
染色体異常試験（GLP）	*in vitro*	チャイニーズハムスター肺由来細胞	S9 の非存在下で 4 時間作用：0, 25, 50, 100, 200 µg/mL S9 の非存在下で 24 時間作用：0, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL S9 の存在下で 4 時間作用：0, 50, 100, 200, 300µg/mL	M4.2.3.3.1-2
小核試験（GLP）	経口	ICR マウス	雄 6 匹/群 SCC244（50, 100, 200 mg/kg）又は溶媒対照（0 mg/kg）を 1 日 1 回 2 日間経口投与し、陽性対照として 80 mg/kg のシクロホスファミドを単回経口投与	M4.2.3.3.2

（続き）

試験種類（GLP 対応）	投与経路	動物種／株	投与量	CTD 記載箇所
生殖発生毒性試験				
胚・胎児発生毒性試験（GLP）	経口	SD ラット	妊娠ラット 23-24 匹/群 SCC244（1, 10, 100 mg/kg）又は溶媒対照（0 mg/kg）を GD6 から 15 日まで 1 日 1 回経口投与	M4.2.3.5.2-1
妊娠ラットに経口投与したときの胚・胎児発生毒性のトキシコキネティックス試験（GLP）	経口	SD ラット	SCC244（1、10、100 mg/kg）を 6 匹の妊娠ラットの GD6 から 15 日まで 1 日 1 回経口投与	M4.2.3.5.2-2
その他の毒性試験				
3T3 細胞 *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験（GLP）	*in vitro*	Balb/c 3T3 細胞	SCC244 （0.24, 0.51, 1.09, 2.34, 5.03, 10.82, 23.26, 50 μg/mL)、陰性対照（DMSO） 及び陽性対照（CPZ）	M4.2.3.7

*：1～231 日目の投与量は 20 mg/kg/日、232～273 日目の投与量は 60 mg/kg/日

GLP 単回経口投与毒性試験において、SCC244 はラットでは 100 mg/kg まで、イヌでは 100 mg/kg まで良好な忍容性を示した。最大耐量（MTD）は、ラットで 100 mg/kg、イヌで 100 mg/kg であった。

ラットの反復投与毒性試験（4 週及び 26 週）において、10～30 mg/kg の投与量では薬物曝露量の増加は投与量の増加より小さいかそれに近く、30～100 mg/kg の投与量では投与量の増加による曝露量の有意な増加は認められず、反復投与による薬物の蓄積は観察されなかった。毒性変化は、白血球（WBC）（好中球（NEUT）、リンパ球（LYMP）及び単球（MONO））のわずかな増加がみられた。4 週間反復投与試験における回復群の最大耐量は 100 mg/kg 以上、無作用量（NOEL）は 10 mg/kg、26 週間反復投与試験における重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）は 100 mg/kg であった。

ビーグルイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、薬物曝露量の増加は、5～20 mg/kg の範囲では投与量増加に伴い増加し、20～60 mg/kg の範囲でも用量増加に伴い増加した。ビーグルイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、2～6 mg/kg の範囲における薬物曝露量の増加は投与量増加に伴い増加し、6～20/60 mg/kg の範囲における薬物曝露量の増加は投与量増加を下回ることが確認された。反復投与しても有意な蓄積は認められなかった。主な毒性は、心電図パラメータの変化、胃腸反応、血液パラメータの変化、胸腺リンパ球の萎縮、骨髄顆粒球と巨核球の増加であったが、回復期の終了時には回復した。ビーグルイヌ 4 週間の反復投与で NOAEL は 5 mg/kg、最大耐量は 60 mg/kg であり、39 週間の連続投与で NOAEL は 6 mg/kg、HNSTD は 20/60 mg/kg であった。

遺伝毒性試験の結果、SCC244 の投与により、マウス骨髄における細菌変異の誘発、染色体異常、多染色赤血球小核の割合の増加はみられなかった。

胚・胎児発生毒性試験において、SCC244 の投与により、胎盤及び胎児の重量の減少、胎児の小型化、骨格形成の遅延、奇形又は変異の発生率の上昇を示した。胎児の外表や内臓に目立った異常や変異は認められなかった。SCC244 の NOAEL は、妊娠ラットと胚で 100 mg/kg、胎児で 1 mg/kg であった。

In vitro 光毒性試験において、SCC244 の光毒性のリスクはないことが示された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回投与試験（M4.2.3.1-1）

本研究の目的は、SD ラットを用いた SCC244 の経口投与による急性毒性を観察し、1 日 2 回経口投与したときの最大耐量を求め、その後の毒性試験及び臨床試験で設定する用法・用量の参考とすることである。SD ラット 24 匹（雌雄各 12 匹）を無作為に 3 群（雌雄各 4 匹/群）に分け、溶媒又は SCC244 を 100 あるいは 300 mg/kg/日を約 6±0.5 時間間隔で 24 時間以内に 2 回経口投与した。総投与量は 0 mg/kg/日、100（50 mg/kg × 2）、300（150 mg/kg × 2）であった。投与後 14 日間連続で安楽死させ、剖検した。本試験では、一般状態観察、体重、摂餌量、剖検、組織学的検査を実施した。

予定外の剖検：300 mg/kg/日群の雌ラット 1 匹は、2 回目の投与後、涙目、活動性低下、粗毛がみられ、投与後 3 日目に死亡が確認された。この群の死亡率は 12.5%（1/8）であった。剖検時、肺の局所的な変色（灰色）、両側の副腎肥大、胃内容部の蓄積と腸に液状内容物が確認された。病理組織学的には、肺胞マクロファージの軽度な増加、副腎皮質髄質及び胃腸粘膜の自己融解が認められた。死因は特定できなかった。

剖検所見：300 mg/kg/日投与群では、投与後 1～3 日目に涙目、活動性低下、粗毛、水様便、軟便などの症状が認められ、摂餌量も減少がみられ、投与 4 日目には上記の変化が回復した。観察期間中、雌雄ラットの体重及び一般状態に異常は認められなかった。100 mg/kg/日群の雌ラット 1 匹で 300 mg/kg/日群と同様の臨床症状がみられた。

本試験条件下で、SD ラットに SCC244 を 24 時間に 2 回、6±0.5 時間の間隔で経口投与したときの最大耐量（MTD）は 100 mg/kg/日（50 mg/kg を 24 時間かけて 2 回投与）であった。

2.6.6.2.2 イヌ単回投与試験（M4.2.3.1-2）

本試験の目的は、SCC244 のビーグルイヌにおける経口投与後の急性毒性を観察し、1 日 2 回の経口投与における最大耐量を決定し、その後の毒性試験及び臨床試験のデザインを決定することを目的としている。また、*in vivo* での曝露量を評価するためにトキシコキネティクス（TK）評価を行った。

ビーグルイヌ 2 匹（雌雄各 1 匹）に SCC244 をそれぞれ 50 mg/kg/日（25 mg/kg × 2）及び 100 mg/kg/日（50 mg/kg × 2）に増量し、約 6 時間の間隔で 1 日 2 回経口投与した。各投与時期は 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。最終投与後 14 日間観察し、その後剖検した。一般状態観察、体重、摂餌量、血液、血液生化学検査、剖検、SCC244 曝露量などの指標を評価した。ビーグルイヌに SCC244 を 50 及び 100 mg/kg/日経口投与したとき、曝露量（SCC244 血漿中濃度曲線下面積 $AUC_{0\text{-}30h}$）は投与量の増加とともに減少し（表 2）、各投与量における投与日の嘔吐の程度が異なることが関連したと考えられる。

表 2 ビーグルイヌに SCC244 を経口投与したときのトキシコキネティックパラメータ

投与量（mg/kg）	試験日	動物番号	性別	$AUC_{0\text{-}30h}$* (ng･h/mL)
50（25 mg/kg、1日2回投与）	Day 1	1	M	82590
		2	F	37898
100（50 mg/kg、1日2回投与）	Day 7	1	M	44389
		2	F	25140

*：AUC は 2 回投与後の合計値。$AUC_{0\text{-}30h}$ は初回投与時（0h）と 2 回目投与の 24 時間後（合計 30 時間）の値。
資料番号 M4.2.3.1-1

SCC244 の 50 及び 100 mg/kg/日投与において耐容性が示された。雌雄ともに各投与日に嘔吐、活動性低下又は横臥がみられ、雄では 50 mg/kg/日で投与日又は翌日に水様便又は軟便がみられた。両投与量群で投与翌日に WBC（主に NEUT）のわずかな増加が認められたが、経過観察後回復し、消化器系反応に関連したものと考えられた。また、体重、摂餌量、血液生化学及び病理組織学的観察に変化は認められなかった。

この試験の条件下で、ビーグルイヌに 50 及び 100 mg/kg/日で SCC244 を 1 日 2 回経口投与したとき、最大耐量（MTD）は 100 mg/kg/日であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

GLP 反復投与毒性試験において、ラット及びイヌに SCC244 を 28 日間、26 週間又は 39 週間反復経口投与し、毒性作用を観察するとともに、休薬後の回復性を観察した。

2.6.6.3.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験（M4.2.3.2-1）

ラットに SCC244 を 28 日間反復経口投与した後、28 日間休薬し、毒性の可逆性、進行性及び遅発性の程度を観察し、SCC244 の TK プロファイルを評価することを目的とした。

SD ラット 144 匹（雌雄各 72 匹）を無作為に 8 群（毒性試験群：雌雄各 15 匹/群、サテライト群：雌雄 3 匹/群）に分け、SCC244 又は溶媒を 1 日 1 回 28 日間経口投与した後、休薬による 28 日間の回復期間を設けた。SCC244 の投与量は、0、10、30、100 mg/kg/日であった。毒性試験群の各用量で、20 匹（雌雄各 10 匹/群）のラットを投与期間終了時に剖検し、残りの 10 匹（雌雄各 5 匹/群）は回復期間終了時に剖検した。サテライト群は、最後の採血終了後に安楽死させ、剖検は行わなかった。一般状態の観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学、血液凝固、血漿生化学、尿検査、肉眼観察、臓器重量、病理組織学的検査、SCC244 の血漿中濃度などの指標を評価した。

TK において、対照群の血漿サンプルに SCC244 は検出されなかった。平均最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、すべての投与群で約 2.0～6.0 時間であった。平均 C_{max} 及び平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、すべての投与群において、雌ラットが雄ラットに比べて全般的にやや高い値を示した。1 日目のラットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は、投与量の増加とともに増加し、投与量に比例した増加量よりも少なかった。28 日目の平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は、10～30 mg/kg/日の範囲では投与量の増加に比例して増加したが、30～100 mg/kg/日の範囲では有意な変化は認められなかった。各投与群（10、30、100 mg/kg/日）及び単回投与後の 28 日目の蓄積比の平均値は、それぞれ 1.3、1.7、1.2 であった。TK パラメータを表 3 に示した。

表 3 SD 系ラットに SCC244 の異なる投与量を 28 日間経口投与したときの TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別		Day 1			Day 28		
			T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h /mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)
10	M	Mean	4.7	3840	58640	3.3	6320	79589
		SD	3.1	788	13237	1.2	1570	10615
		N	3	3	3	3	3	3
10	F	Mean	4.7	6317	98017	4.0	8983	115146
		SD	3.1	661	11051	0.0	1177	27546
		N	3	3	3	3	3	3
30	M	Mean	6.0	8263	138831	5.3	17200	234962
		SD	3.5	2342	42691	2.3	2081	55591
		N	3	3	3	3	3	3
30	F	Mean	5.3	11750	220267	5.3	25967	338908
		SD	2.3	4422	53501	2.3	3842	72386
		N	3	3	3	3	3	3
100	M	Mean	2.0	18900	189038	2.2	19200	213153
		SD	0.0	4215	32000	1.8	1758	12733
		N	3	3	3	3	3	3
100	F	Mean	2.0	19633	269985	2.7	30433	338931
		SD	0.0	7176	77416	1.2	15621	122387
		N	3	3	3	3	3	3

注）M：雄、F：雌、Mean：平均値、SD：標準偏差、N：動物数
資料番号 M4.2.3.2-1

対照群に比べ、30 mg/kg/日以上の用量群では、雌雄ラットともに投与終了時に LYMP 及び NEUT を中心とした WBC の増加がわずかに認められたが、背景データの範囲内又はわずかに外れた程度であった。上記の変化は、いずれも回復期間の終了時には戻った。対照群及び各投与群では、雌雄とも 4～9/10 日目に糞便の色が薄くなったが、これは溶媒との関連性が考えられる。

各投与群の体重、摂餌量、眼科学的検査、血栓、血漿生化学、尿検査、肉眼所見、臓器重量及び病理組織学的検査において、対照群と比較して薬物による変化は特に認められなかった。

この試験の条件下で、SD ラットに SCC244 を 28 日間経口投与したときの無作用量（NOEL）は 10 mg/kg、最大耐量は 100 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.3.2 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験 （M4.2.3.2-2）

本試験（GLP 適用）は、ビーグルイヌに対して SCC244 を 28 日間反復経口投与し、投与中止から 28 日の回復期間後に毒性変化を観察し、SCC244 の可逆性、進行性及び／又は遅発性、SCC244 の TK プロファイルを評価した。

40 匹のビーグルイヌ（雌雄各 20 匹）を無作為に 4 群（雌雄各 5 匹/群）に分け、SCC244 錠又はブランク錠（0 mg/kg）を 1 日 1 回、28 日間経口投与した。投与量は 0、5、20、60 mg/kg/日であった。投与期間終了時に各群 6 匹（雌 3 例、雄 3 例）、回復期間終了時に各群 4 匹（雌 2 匹、雄 2 匹）を剖検した。

一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、体温、血液学、血液凝固、血液生化学、尿検査、肉眼観察、臓器重量、病理組織学的検査、骨髄塗抹検査、血漿中の SCC244 濃度などの指標を評価した。

対照群のすべての動物で投与 1 日目に薬物は検出されなかった。対照群の雄 1 匹では、投与 28 日目の投与後のすべての時点の検体で薬物が検出され、低用量群の動物と同様であったが、理由は明らかではない。この動物には明らかな異常所見は認められなかった。一方、薬物投与群の動物の血漿中薬物濃度には、明らかな異常は認められなかったことから、TK パラメータの算出や評価には影響を及ぼさないと考えられる。

TK（B154）において、血漿中 SCC244 の平均 T_{max} は、雌雄とも投与量の増加に伴いわずかに増加した。投与 1 日目及び 28 日目の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雌雄ともに投与量の増加に伴い増加し、5～20 mg/kg の範囲では投与量の比例に近いかそれ以上の増加、20～60 mg/kg の範囲では投与量の比例に低いかそれ以下の増加がみられた。いずれの投与群においても有意な蓄積は認められなかった。60 mg/kg 群の雌の平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は、1 日目の雄の約 2 倍であり、28 日目の雄よりわずかに高い値を示した。その他の群では、初回投与時と最終投与時で有意な性差は認められなかった。TK パラメータは表 4 にまとめた。

60 mg/kg 群では観察期間中、一部の動物で嘔吐や軟便などの消化器症状、軽度～中等度の唾液分泌がまれに増加した。また、軽度～中等度の活動量の低下や横臥、摂餌量の減少、あるいは餌の食べ残し、体重減少、低体温などが雌雄でみられた。これらの所見は、雄よりも雌での頻度が高く、その発現は雄よりも早かった。27 日目に雄の心拍数が増加し、PR 間隔は雌雄で短縮し、心電図 QT 間隔（Van de Water 補正）（QTcV）は雌と雄の一部で延長した。28 日目は雌雄ともに、WBC と NEUT の増加、赤血球分布幅（RDW）と血小板数（PLT）の軽度増加、雌では活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の軽度延長、トリグリセリド（TG）の軽度増加、アルブミン（ALB）の軽度減少が観察された。雄では副腎に、雌では肝臓に絶対重量、相対重量の上昇がみられた。雌雄ともに、胸腺の小型化、重量減少、リンパ節萎縮がみられ、胸骨骨髄では顆粒球の軽度増加、好中球性成熟顆粒球の増加がみられた。巨核球の数は、雌雄ともに増加した。

表 4 ビーグルイヌに SCC244 を 28 日間反復経口投与したときの TK パラメータ

投与量（mg/kg）	性別		Day 1			Day 28		
			T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
		Mean	4.00	345	3015	1.60	531	3684
5	M	SD	0.0	130.9	1482	1.3	206.6	1286.2
		N	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.20	360	2869	2.20	385	2539
5	F	SD	1.6	97.4	1023.7	1.6	132.2	852.1
		N	5	5	5	5	5	5
		Mean	5.60	1185	13895	4.00	2876	23527
20	M	SD	2.2	369.6	5282.9	0.0	869.6	8423.2
		N	5	5	5	5	5	5
		Mean	4.00	1657	18203	5.80	2423	20309
20	F	SD	0.0	1163.4	14530.3	4.3	2465.7	19563.5
		N	5	5	5	5	5	5
		Mean	9.60	1822	26390	8.80	2694	37509
60	M	SD	2.2	608.9	5185.3	4.4	2079.8	29789.3
		N	5	5	5	5	5	5
		Mean	8.80	3822	51614	6.40	4486	53343
60	F	SD	1.8	865.7	20041.2	2.2	1650.6	24672.1
		N	5	5	5	5	5	5

注）M：雄、F：雌、Mean：平均値、SD：標準偏差、N：動物数
資料番号 M4.2.3.2-2

20 mg/kg/日群では、少数の雄に時折水様便又は軟便がみられた。27 日目の雌雄で心拍数増加、PR 間隔の短縮がみられた。28 日目では WBC と NEUT が雌雄ともにわずかに増加し、雄では PLT と RDW がわずかに増加した。

60 mg/kg 群/日及び 20 mg/kg/日群では、28 日間の休薬による回復期間で上記の変化が回復した。

5 mg/kg/日群では、上記の各指標に異常は認められなかった。

また、眼科学的検査及び尿検査では、いずれの群においても薬物による変化は認められなかった。

以上より、本試験条件下において、SCC244 の NOAEL は 5 mg/kg 及び最大耐量は 60 mg/kg で 28 日間反復経口投与したビーグルイヌにおける主な毒性所見は、心電図変化、胃腸反応、胸腺リンパ節萎縮及び骨髄顆粒球増加及び巨核球増加であった。

2.6.6.3.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（M4.2.3.2-3）

SD ラットに SCC244 を 26 週間反復経口投与したときの毒性を観察し、標的臓器の可能性を特定することを目的とした。6 週間の回復期間を設け、毒性反応の可逆性及び遅発毒性を観察した。NOAEL 及び/又は毒性発現用量は、その後の毒性試験及び臨床試験のデザインに情報を提供するためである。薬物の曝露レベルを評価するために、TK の評価を行った。

SD ラットを無作為に 8 群（毒性試験群：雌雄各 20 匹/群の計 4 群、サテライト群：雌雄各 4 匹/群の計 4 群）に分け、溶媒（SCC244 ブランク液剤）又は SCC244 の 10、30、100 mg/kg/群で、1 日 1 回 26 週間反復経口投与し、6 週間の回復期間を設けた。毒性試験群の動物は、投与期間終了時（雌雄各 15 匹 /群）及び回復群（雌雄各 5 匹/群）をそれぞれ剖検し、サテライト群は最後の採血終了後に安楽死させた。試験期間中は、一般状態観察、眼科学的検査、体重及び摂餌量測定、血液学検査、血液凝固時間、血漿生化学検査、尿検査、肉眼観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査、TK 評価を行った。主な結果は以下の通りである。

TK において、投与 1 日目の対照群及び SCC244 投与群の投与前の検体から薬物は検出されず、すべての SCC244 投与群の投与後の血漿試料から薬物が検出された。投与 1 日目、91 日目及び 182 日目の平均 T_{max} は、各投与群で 2.0～8.0 時間であった。1 日目の平均 C_{max} は雌雄とも投与量の増加に伴い増加したが、その割合は投与量の増加に比べ少なく、平均 AUC_{0-t} は 10～30 mg/kg/日の範囲で投与量の増加に比べやや少なく、30～100 mg/kg/日の範囲で有意な変化はみられなかった。10～30 mg/kg/日の範囲では投与量の増加に近似した比例で増加しており、30～100 mg/kg/日の範囲では有意な変化はないか、わずかに減少した。雌雄ともに 10、30、100 mg/kg/日群では、全体として有意な蓄積はみられなかった。平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-t} は、雄より雌でわずかに高かった。TK パラメータを表 5 に示した。

表 5 SD ラットに SCC244 を 26 週間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別		Day 1			Day 91			Day 182		
			T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
10	M	Mean	6.0	4060	58900	3.3	7240	81500	4.0	6730	83600
		SD	2.3	380	5840	1.2	1370	9110	0.0	1730	12200
		N	4	4	4	3*	3	3	3	3	3
10	F	Mean	8.0	6220	92300	8.0	8820	127000	7.0	9270	135000
		SD	0.0	1120	16400	0.0	2140	25500	2.0	1490	25600
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
30	M	Mean	7.0	9530	153000	5.0	20900	292000	7.0	20400	298000
		SD	2.0	771	8910	2.0	3350	29500	2.0	3630	43600
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
30	F	Mean	8.0	13500	206000	6.0	23800	342000	6.0	26500	395000
		SD	0.0	3090	41500	2.3	3730	43900	2.3	1690	29500
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
100	M	Mean	2.0	15000	155000	2.5	16200	196000	4.0	13400	186000
		SD	0.0	2440	18100	1.0	1850	9440	0.0	2100	16700
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
100	F	Mean	2.0	19800	211000	2.5	25100	306000	2.0	26300	332000
		SD	0.0	5940	56700	1.0	9180	90800	0.0	6620	61000
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4

*：10 mg/kg/日群の雄 1 匹が投与中に死亡していることが確認された。
注）M：雄、F：雌、Mean：平均値、SD：標準偏差、N：動物数
資料番号 M4.2.3.2-3

10 mg/kg/日投与群の雌 1 匹と雄 2 匹が 48 日目又は 69 日目に投与後 2～4 時間で死亡したため、予定外の剖検を実施した。試験期間中、当該動物の一般状態、体重、摂餌量に異常はなかった。剖検時の肉眼観察では、肺損傷、気管内の泡状液体、胸腔内の暗赤色の滲出物はみられなかった。病理組織学検査では、肺のうっ血、肺胞内の茶色の異物、または気管の粘膜下出血が確認された。また、10 mg/kg を投与したサテライト群で、雄 1 匹が 69 日目の投与後 2～4 時間に死亡した。これらの動物の死因は、薬剤の誤投与に関連する可能性があると考えられる。

剖検の結果、溶媒対照群に比べて、薬物投与群の雌雄ともに投与期間終了時の WBC、NEUT、LYMP、MONO は上昇したが、試験施設の基準値の範囲内又はわずかに範囲外であった。また、上記の変化は、回復期間終了時に戻った。

いずれの投与群においても、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科検査、血栓、血漿生化学、尿検査、剖検時肉眼所見、臓器重量及び病理組織学的に薬物による変化は認められなかった。

以上より、SCC244（10、30、100 mg/kg/日）は、本試験条件下で SD ラットに 26 週間経口投与することにより忍容性が確認された。血液学的パラメータには、すべての投与群でわずかな変化が認められたが、投与中止後に回復した。重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）は 100

mg/kg/日であり、この用量で 26 週間連続投与した場合の SCC244 の平均 AUC_{0-t} は雌 332000 ng･h/mL 及び雄 186000 ng･h/mL であった。

2.6.6.3.4 イヌ 39 週間反復経口投与（錠剤）毒性試験（M4.2.3.2-4）

本試験の目的は、ビーグルイヌに SCC244 を 39 週間反復経口投与したときの毒性を観察し、毒性のある標的臓器を特定することであった。また、毒性の可逆性及び遅発毒性の可能性を観察するため、投与中止後に 6 週間の回復期間を設けた。無作用量と毒性量は、その後の臨床試験プロトコールの作成に有用な情報となる。生体内における薬物の曝露レベルを検討するために、トキシコキネティクス評価を行った。

ビーグルイヌ 56 匹（雌雄各 7 匹/群、計 4 群）に SCC244 錠 2、6、20/60 mg/kg、又は SCC244 のブランク錠（0 mg/kg）を 1 日 1 回、39 週間反復経口投与し、中止後 6 週間の回復期間を設定した。20 mg/kg/日で投与を開始した群では、投与期間中に認められた毒性変化がわずかであったため、232 日目から 60 mg/kg/日に増量した（20/60 mg/kg/日群）。各群ともに投与期間終了時（雌雄各 4 匹/群）と回復期間終了時（雌雄各 3 匹/群）に剖検を実施した。試験期間中に、一般状態、眼科学的検査、体重、摂餌量、体温（肛門温）、血圧、心電図、血液学、血液凝固、血漿生化学、尿検査、剖検時の肉眼観察、臓器重量、病理組織学的検査、血漿中の SCC244 曝露量について評価を行った。主な結果は以下の通りである。

TK において、対照動物の血漿及び各投与群の 1 日目の投与直前に採取した検体から SCC244 は検出されなかった。各投与群の平均 T_{max} は、投与 1 日目及び 273 日目にそれぞれ 2.7～6.0 h 及び 1.9～3.6 h の範囲であった。雌雄ともに投与 1 日目及び 273 日目の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-t} は、投与量の増加に伴い全体的に増加し、2～6 mg/kg/日の範囲では投与量の増加に近似し、6～20/60 mg/kg/日の範囲では投与量の増加より低い値であった。2 mg/kg/日群及び 6 mg/kg/日群の雌雄の平均蓄積比は、投与 1 日目と比較して 273 日目に 1.7～2.4 の範囲にあったが、20/60 mg/kg/日群は投与量を調整しているため比較対象外とした。各投与群の初回及び最終投与後の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-t} は、雌より雄がわずかに高かった。TK パラメータを表 6 に示した。

表 6 ビーグルイヌに SCC244 を 39 週間反復経口投与したときの血漿中 TK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別		Day 1 T_{max} (h)	Day 1 C_{max} (ng/mL)	Day 1 AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day 273 T_{max} (h)	Day 273 C_{max} (ng/mL)	Day 273 AUC_{0-t} (ng·h/mL)
2	M	Mean	6.0	119	1160	1.9	223	2300
		SD	8.1	54.8	621	1.5	68.1	592
		N	7	7	7	7	7	7
2	F	Mean	3.1	105	1030	1.9	168	1700
		SD	1.5	64.3	631	1.5	95.3	888
		N	7	7	7	7	7	7
6	M	Mean	3.7	376	3080	3.3	646	6120
		SD	2.4	181	1140	2.6	332	2890
		N	7	7	7	7	7	7
6	F	Mean	2.7	208	2030	3.1	577	4870
		SD	1.6	96.1	1060	1.5	357	2640
		N	7	7	7	7	7	7
20/60*	M	Mean	5.7	677	7490	2.7	4150	43600
		SD	3.1	250	2370	1.6	2220	39400
		N	7	7	7	7	7	7
20/60*	F	Mean	3.3	472	4940	3.6	2860	25000
		SD	2.6	294	3600	1.1	1520	14500
		N	7	7	7	7	7	7

注）*：1～231 日目の投与量は 20 mg/kg/日、232～273 日目の投与量は 60 mg/kg/日
M：雄、F：雌、Mean：平均値、SD：標準偏差、N：動物数
資料番号 M4.2.3.2-4

観察期間中、いずれの群においても予定外の剖検は発生しなかった。

20/60 mg/kg/日群では、投与中に数匹で嘔吐が散見され、半数以上の動物で軟便/水様便、時折/断続的な唾液分泌がみられた。投与量の調整前は体重及び摂餌量に有意な変化は認められなかったが、投与量調整後は雌雄ともに体重の減少（≦17%）、摂餌量の減少及び体温の低下が認められ、雄 1 匹に軽度の活動低下が認められた。心電図は、投与 13 週目、26 週目又は投与終了時に雌雄各 1 匹で心拍数の増加、PR 間隔の短縮、QTcV の延長が観察された。血液学的検査では、PLT、WBC、NEUT、LYMP は、投与 13 週目、26 週目又は投与終了時に雌雄ともにわずかに上昇したが、背景データ範囲内又はわずかに範囲外にとどまった。血漿生化学検査では、投与 26 週目又は投与期間終了時に雌雄で ALB 及び A/G が減少し、TG が増加した。上記の変化は、6 週間の回復期間で元に戻った。

6 mg/kg/日群では、投与中に雌 1 匹のみ嘔吐が散見され、7 匹に軟便/水様便が散見された。回復期間中に異常は認められなかった。これらの動物では摂餌量の減少や他のパラメータに明らかな異常は認められなかったことから、一時的な嘔吐及び軟便・緩便は有害作用ではないと考えられた。

2 mg/kg/日群では、投与中及び回復期に上記各指標に異常はみられなかった。

いずれの投与群の動物においても、眼科学的検査、血圧、血液凝固系検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に薬物による変化は認められなかった。

以上のことから、ビーグルイヌに SCC244 錠（2、6、20/60 mg/kg/日）を本試験の条件下で 39 週間経口投与したところ、すべての薬物投与群の動物に忍容性が認められ、NOAEL は 6 mg/kg/日、HNSTD は 20/60 mg/kg/日（273 日目の平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は雌 25000 及び雄 43600 ng･h/mL）であり、主な毒性変化は心電図パラメータの変化、胃腸反応、血液学的パラメータの変化であったが、いずれも 6 週間の回復期間中に回復した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

SCC244 の遺伝毒性は、*in vitro* 試験（細菌復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス骨髄小核試験）を用いて評価した。

2.6.6.4.1 *In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌復帰突然変異試験（エームズ試験）（M4.2.3.3.1-1）

Salmonella typhimurium の 5 株（TA97、TA98、TA100、TA02、TA1535）に対し、代謝活性化系存在下（＋S9）又は非存在下（-S9）で SCC244 の変異原性を評価した。

試験は、-S9 でのプレートへの組み込みと、＋S9 での前培養により実施した。溶媒対照としてジメチルスルホキシド（DMSO）を使用した。SCC244 の 50、150、500、1000、2000 μg/plate の 5 濃度を設定した。また、陰性対照群、陽性対照群を設定した。被験物質の沈殿、復帰コロニー数について評価した。この試験は 1 回だけ繰り返された。

その結果、本薬の調製時に、すべての濃度において、沈殿は観察されなかった。プレートへの組み込み時、-S9 では 50 μg/plate 以上、+S9 では 150 μg/plate 以上で沈殿がみられ、培養終了時、-S9/+S9 ともに 1000 μg/plate 以上で沈殿が認められた。＋S9 及び-S9 で、2000 μg/plate で各菌株の生育阻害（顕微鏡下で観察可能な微小コロニー数の軽度な減少を特徴とする）が確認された。陰性対照はすべての条件下で試験施設の基準値の範囲内であり、陽性対照は有意な変異原性を示し、どの曝露群でもコロニー数の有意な増加は認められなかった。上記の結果は、再現性が認められた。これらの結果から、この試験は有効であると判断された。

以上のことから、50～2000 μg/plate の濃度範囲では、被験物質に菌株の変異原性作用は観察されなかった。したがって、SCC244 は本試験条件下で Salmonella typhimurium の TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535 株に対して変異原性作用を示さなかった。

2.6.6.4.1.2 *In vitro* 染色体異常試験（M4.2.3.3.1-2）

チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）に対する SCC244 の染色体損傷誘導能を代謝活性化系存在下（+S9）及び非存在下（-S9）の条件で評価した。

-S9 で 4 時間と 24 時間、+S9 で 4 時間、それぞれアッセイを実施した。+S9 及び-S9 の 4 時間では、SCC244 を 4 時間曝露させた後に細胞を回収し、新鮮な培養液に交換し、約 20 時間培養を継続させた。-S9 で、SCC244 を約 24 時間作用させた後、細胞を直接採取した。各条件下で 4 つの濃度を使用した。すなわち、-S9 での 4 時間（25、50、100、200 μg/mL）及び 24 時間（12.5、25、50、100 μg/mL）、+S9 での 4 時間（50、100、200、300 μg/mL）とした。同時に、各条件下において陰性対照群及び陽性対照群を設定した。

本薬の溶液調製時には、どの濃度でも沈殿は観察されなかった。培養液に試験溶液を 50 μg/mL 以上の濃度で添加した場合、すべての条件で少量又は多量の沈殿が観察された。処理終了時、-S9 では、50 μg/mL 以上の濃度で沈殿が観察された。+S9 と異なり、処理終了時に 50 μg/mL で沈殿は観察されなかった。-S9 の 4 時間で、25、50、100、200 μg/mL の細胞毒性は、それぞれ 1%、4%、7%、45%であり、同条件下の 24 時間で、12.5、25、50、100 μg/mL の細胞毒性は、それぞれ 14%、20%、23%、30%であった。また、+S9 の 4 時間で、50、100、200、300 μg/mL の細胞毒性は、それぞれ 1%、12%、25%、32%であった。

培養終了時、陰性対照群では有意な染色体異常は観察されず、陽性対照群はすべての試験条件で有意な染色体異常を示したので、試験の妥当性が示された。試験品の細胞毒性及び沈殿物から、各系統で 3 つの試験品の処理グループを選択して検査し、染色体構造異常（ギャップを除く）の発生率を算出した。その結果、-S9 の 4 時間では、25、100、200 μg/mL 曝露で、それぞれ 2.5%、4%、3.5%であり、同条件の 24 時間では、12.5、50、100 μg/mL 曝露で、それぞれ 2.5%、2%、3%であった。また、+S9 の 4 時間では、100、200、300 μg/mL 曝露で、それぞれ 3.5%、4.5%、4.5%であった。染色体構造異常の発生率は、すべての投与量において 5%未満であった。

結論として、SCC244 は、本試験条件下において CHL 細胞に染色体異常を誘発することはなかった。

2.6.6.4.2 *In vivo* 試験

2.6.6.4.2.1 小核試験（M4.2.3.3.2）

本試験では、ICR マウスの骨髄多染性赤血球における SCC244 の小核誘発能を評価した。

30 匹の雄 ICR マウス（1 群 6 匹）に、溶媒対照、シクロホスファミド（80 mg/kg）、SCC244（50、100、200 mg/kg）のいずれかを経口投与した。シクロホスファミド群では単回投与、その他の群では 1 日 1 回、2 日間反復投与した。各群の動物は最終投与から 20.5～22 時間後に安楽死させ、骨髄塗抹標本を作製した。試験中、一般状態観察と体重測定を実施し、骨髄塗抹標本を観察し、全赤血球に占める多染性（幼若）赤血球の割合と多染性赤血球小核の割合を評価した。

一般状態観察では、200 mg/kg において投与後に軽度あるいは中等度の活動性低下がみられたが、その他の投与群では顕著な異常はみられなかった。

各投与群のマウスの体重は、溶媒対照及び投与前と比較して、有意な変化は認められなかった。

骨髄塗抹標本について、溶媒対照群の平均小核率は当試験施設の背景データの範囲内であり、陽性対照群では有意な小核の増加が認められ、試験は有効であった。溶媒対照群の全赤血球に対する多染性赤血球の割合（0.49）と比較して、投与群に有意な変化は認められなかった。

以上のことから、SCC244 は本試験条件下において、200 mg/kg まで小核を誘発しないことが確認され、遺伝毒性を有しないと判断された。

2.6.6.5 がん原性試験

SCC244 のがん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖・発生毒性試験

2.6.6.6.1 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験（M4.2.3.5.2-1, M4.2.3.5.2-2）

SD 妊娠ラットに SCC244 を経口投与したときの妊娠ラット及び器官形成期の胚・胎児への毒性を評価することを目的として実施した（試験番号：[redacted]153R）。本試験では、妊娠 6～15 日目（GD6～GD15）の SD ラットを無作為に 4 群（1 群 23～24 匹）に分け、SCC244 を 0（溶媒液）、1、10、100 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。妊娠日は、膣スメア精子陽性及び/又は膣栓が観察された日と定義した。妊娠 20 日目に安楽死させ帝王切開した。胎児は外観、内臓、骨格を検査した。

その結果、各投与群の妊娠ラットは糞が明るい色、あるいは柔らかくなり、投与期間終了後は徐々にその症状が消失したことが確認された。妊娠中のラットの体重及び摂餌量に有意な変化は認められなかった。いずれの投与群においても、胚発生に異常は観察されなかった。SCC244 の 10 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日群では、胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児の小型化、骨格成長遅延、骨格の奇形又は変異の発生率の増加がみられた。胎児の外観や内臓に異常や変異は認められなかった。

SCC244 の 1 mg/kg/日群では、胎児の発育に大きな影響はなく、胎児の外観、内臓、骨格に顕著な奇形や変異は認められなかった。

結論として、本試験の条件下において、SCC244 の NOAEL は、妊娠ラット及び胚の発生に対して 100 mg/kg/日、胎児の発生に対して 1 mg/kg/日であった。

SD 妊娠ラットの GD6 日～15 日に SCC244 を 1、10、100 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与した TK 試験（試験番号：[redacted]106R）において、最終投与後、11700、101000、188000 ng･h/mL（それぞれ臨床予定用量 300 mg/日の曝露量の 0.3、2.5、4.7 倍）の曝露量を示し、代謝物である M199 の曝露量はそれぞれ 11.8、239、613 ng･h/mL であった。TK パラメータを表 7 に示した。

表 7 妊娠 SD ラットの血漿中 SCC244 及び代謝物 M199 の TK パラメータ

				SC244 の TK パラメータ					
				GD6			GD15		
群別	投与量 (mg/kg)	性別	統計	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	1	F	Mean	6.3	634	9960	8.0	807	11700
			SD	2.7	202	4100	0.0	96.8	1280
			N	6	6	6	6	6	6
2	10	F	Mean	7.0	4460	79400	7.3	7130	101000
			SD	2.4	1090	14300	1.6	1090	12100
			N	6	6	6	6	6	6
3	100	F	Mean	2.7	23200	277000	2.3	14500	188000
			SD	1.0	8860	93900	0.82	4600	45800
			N	6	6	6	6	6	6

（続き）

群別	投与量 (mg/kg)	性別	統計	M199 の毒性動態学パラメータ					
				GD6			GD15		
				T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	1	F	Mean	6.7	1.70	14.1	6.7	2.07	11.8
			SD	2.1	1.08	17.1	2.1	0.431	2.31
			N	6	6	6	6	6	6
2	10	F	Mean	4.0	10.7	164	5.0	19.9	239
			SD	3.1	4.10	63.4	2.4	6.02	57.3
			N	6	6	6	6	6	6
3	100	F	Mean	2.3	57.5	672	2.0	56.0	613
			SD	0.82	24.6	294	0.0	30.2	186
			N	6	6	6	6	6	6

資料番号 M4.2.3.5.2-2

2.6.6.6.2 幼若動物試験

SCC244 の幼若動物に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激試験

SCC244 の局所耐性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 *In vitro* 光毒性試験（M4.2.3.7）

SCC244 の潜在的な光毒性作用を *in vitro*3T3 細胞ニュートラルレッド摂取アッセイにおいて、Balb/C 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込み阻害を紫外線 A 波の存在下（+UVA）と非存在下（-UVA）で比較評価した。

SCC244 の最終の最高濃度は、試験施設によって実施された予備試験の結果に従い、+UVA 及び-UVA 条件下で 50 μg/mL（析出濃度）とし、異なる濃度の SCC244 溶液を 3√10 の倍数で希釈して用いた。Balb/c 3T3 細胞を 96 ウェル培養プレートに播種し、異なる濃度の SCC244、陽性対照（クロルプロマジン塩酸塩：CPZ）、陰性対照を含む Hank's 平衡塩溶液（HBSS）を添加する前に約 24 時間培養した。被験物質と陽性性対照のそれぞれについて、+UVA と-UVA の 2 種類の培養プレートを用いた。約 1 時間培養した後、5.0 J/cm^2 の光量になるまで約 1.7 mw/cm^2 の光量で UVA を照射し、室温で同じ時間 UVA を当てずに保護したプレートを放置した。光照射時間終了後、新鮮な培養液に交換して培養を継続した。培養終了の約 3 時間前に、血清を含まずニュートラルレッドを含む培養液に変更した。培養終了後、ニュートラルレッド溶出液を加え、振とう後、各ウェルの吸光度（OD540）を 540 nm で測定した。光毒性係数（PIF）や平均光作用（MPE）の算出には、Phototox ソフトウェアを用いた。

SCC244 の最終濃度を 50 μg/mL とし、+UVA 及び-UVA 条件下で処理開始時と終了時に SCC244 の析出が観察されたが、その他の条件では SCC244/CPZ の析出は観察されなかった。

試験において、溶媒対照の平均 OD540 は 0.4 より大きく、陽性対照 CPZ の IC_{50}（+UVA）は 0.1 μg/mL から 2.0 μg/mL の間の 0.912 μg/mL であった。また、IC_{50}（-UVA）は 7.0 μg/mL から 90.0 μg/mL の間の 26.561 μg/mL で、PIF は 6.0 を超える 29.257 であった。したがって、試験条件は有効であると判断した。

SCC244 は、+UVA/-UVA ともに 50 μg/mL（沈殿濃度）までの濃度では、細胞毒性を示さなかった。したがって、SCC244 の IC_{50}（-UVA）及び IC_{50}（+UVA）は算出できなかった。SCC244 の MPE は 0.1 未満の 0.020 であり、光毒性は認められなかった。

この試験条件下では、SCC244 は光毒性を示さないと推定された。

2.6.6.9 考察と結論

SCC244 の毒性は、遺伝毒性試験、単回及び反復投与（28 日、26 週または 39 週）毒性試験、胚・胎児発生毒性試験、光毒性試験により評価された。遺伝毒性試験では、Salmonella typhimurium を用いた細菌復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* マウス小核試験が行われた。上記の遺伝毒性試験はすべて陰性であった。*In vitro* 光毒性試験の結果、SCC244 は光毒性を示さないことが推定された。胚・胎児発生毒性試験において、SCC244 は胎盤及び胎児の体重減少、胎児の小型化、骨格発達遅延、骨格の奇形又は変異の発生率の増加がみられたが、胎児の外観や内臓に奇形又は変異を引き起こさないことが示された。SCC244 の胎児発生に対する NOAEL は 1 mg/kg/日であり、TK 試験は、この投与量での SCC244 の妊娠ラットの曝露量は、臨床用量として提案されている 300 mg/日での曝露量の 0.3 倍であることを示している。

ラット及びイヌにおいて、それぞれ 4 週、26 週又は 39 週の反復投与毒性試験を行ったが、反復投与による顕著な薬物蓄積は認められなかった。これらの試験で確認された標的臓器は、心臓（心電図パラメータ）、消化管、胸腺、骨髄などであり、血液学的検査値の変化も回復期間中に回復した。ラットにおいて重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）である 100 mg/kg を 26 週間反復投与したときの雌雄の曝露量は、それぞれ 332000 ng･h/mL 及び 186000 ng･h/mL であり、臨床用量 300 mg（40088 ng・h/mL）の約 8 及び 5 倍の曝露量であった。また、イヌにおいて重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）である 20/60 mg/kg（注、1～231 日目の投与量は 20 mg/kg/日、232～273 日目の投与量は 60 mg/kg/日）を 39 週間投与したときの最終投与後の平均 $AUC_{0\text{-}t}$は、雄 25000 ng･h/mL、雌 43600 ng･h/mL であり、臨床用量 300 mg（40088 ng･h/mL）の約 0.6 倍及び 1.1 倍であった。

臨床マスバランス試験において、ヒトにおける SCC244 の主代謝物である M199 の血漿中曝露量は 10%以上であり、M199 を介した排泄（腎及び便中排泄を含む）は SCC244 投与量の 20.09%であることが示された。非臨床試験の複数回投与による TK 評価では、SCC244 毒性試験の用量（30 mg/kg）における M199 の血漿中曝露量は、ヒトのマスバランス試験における M199 の血漿中曝露量の 50%を超えており（詳細は M2.6.4 参照）、ICH M3（R2）に基づくと、M199 に対する非臨床安全性評価の必要性はないことが示唆された。

2.6.7 毒性試験の概要表

目次

目次 1
略語及び略号一覧 2
2.6.7 毒性試験の概要表 3
2.6.7.1 毒性試験一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験データの概要 6
2.6.7.3.1 トキシコキネティクス試験成績一覧表 6
2.6.7.3.2 ラット 28 日間反復投与毒性試験 9
2.6.7.3.3 イヌ 28 日間反復投与毒性 10
2.6.7.3.4 ラット 26 週間反復投与毒性試験 11
2.6.7.3.5 イヌ 39 週間反復投与毒性試験 13
2.6.7.3.6 ラットにおける胚・胎児発生毒性に関するトキシコキネティクス試験 15
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧 17
2.6.7.5 単回投与毒性試験 19
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 20
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 21
2.6.7.7.1. ラット 28 日間反復投与毒性試験 21
2.6.7.7.2. イヌ 28 日間反復投与毒性試験 23
2.6.7.7.3. ラット 26 週間反復投与毒性試験 26
2.6.7.7.4. イヌ 39 週間反復投与毒性試験 28
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 31
2.6.7.8.1. *In vitro* 細菌復帰突然変異試験（エームス）試験 31
2.6.7.8.2. *In vitro* CHL 細胞の染色体異常試験 33
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 35
2.6.7.9.1. *In vivo* マウス小核試験 35
2.6.7.10 がん原性試験 36
2.6.7.11 生殖発達毒性試験 重要な試験以外の試験 36
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 36
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 胚・胎児毒性発生に関する試験 37
2.6.7.13.1 胚・胎児発生毒性に関する試験 37
2.6.7.14 生殖発生毒性試験 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 40
2.6.7.15 新生児を用いた試験 40
2.6.7.16 局所刺激性試験 40
2.6.7.17 その他の毒性試験 41
2.6.7.17.1 その他の毒性試験 － 光毒性試験 41

略語及び略号一覧

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 から 24 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to the time	0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
CP	Cyclophosphamide monohydrate	シクロホスファミド一水和物
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
GD	Gestational Day	妊娠日数
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
HNSTD	Highest Non-Severely Toxic Dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
MMC	Mitomycin C	マイトマイシン C
MNPCE	Micronucleated Polychromatic Erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
NCE	Normochromatic Erythrocyte	成熟赤血球
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
PCE	Polychromatic Erythrocyte	多染性赤血球
SD	Sprague-Dawley (rat strain)	Sprague-Dawley（ラット動物系統）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

被験物質： SCC244

試験の種類	動物種／系統・株	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
単回投与毒性試験	SDラット	経口	単回投与	0、100、300 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]118R	M4.2.3.1
	ビーグルイヌ	経口	単回投与	0、50、100 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]117D	M4.2.3.1
反復投与毒性試験	SDラット	経口	28日間	0、<u>10</u>、30、100 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]119R	M4.2.3.2
	ビーグルイヌ	経口錠剤	28日間	0、<u>5</u>、20、60 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]154D	M4.2.3.2
	SDラット	経口	26週	0、10、30、**100** mg/kg	[redacted]	適	[redacted]099R	M4.2.3.2
	ビーグルイヌ	経口	39週	0、2、6、20、60 mg/kg （高用量は232日目から60 mg/kgに調整）	[redacted]	適	[redacted]100D	M4.2.3.2
遺伝毒性試験								
復帰突然変異（Ames）試験	細菌／サルモネラ（Salmonella typhimurium:TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535）	*in vitro*	-	50、150、500、1000、2000 μg/dish	[redacted]	適	[redacted]165B	M4.2.3.3
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞	*in vitro*	-	<u>S9非存在下で4時間暴露：</u> 25、50、100、200 μg/mL <u>S9非存在下で24時間作用：</u> 12.5、25、50、100 μg/mL <u>S9存在下で4時間作用：</u> 50、100、200、300 μg/mL	[redacted]	適	[redacted]169C	M4.2.3.3

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、「-」：該当なし、QD：1日1回投与、GD：妊娠日数
下線は無毒性量（No Observed Adverse Effect Level: NOAEL）、太字は重篤な毒性が発現しない最大投与量（Highest Non-Severely Toxic Dose: HNSTD）

（続き） 被験物質：SCC244

試験の種類	動物種／系統・株	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
小核試験	ICR マウス	経口	2 日間、1 日 1 回	0、50、100、200 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]166M	M4.2.3.3
生殖発達毒性試験								
胚・胎児毒性	SD ラット	経口	GD6 から GD15	0、1、10、100 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]153R	M4.2.3.5
胚・胎児毒性に関するトキシコキネティク	SD ラット	経口	GD6 から GD15	1、10、100 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]106R	M4.2.3.5
光毒性								
3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性	マウス繊維芽細胞系 Balb/c 3T3 細胞	*in vitro*	-	0.24、0.51、1.09、2.34、5.03、10.82、23.26、50 μg/mL	[redacted]	適	20003[redacted]01	M4.2.3.7

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、「-」該当なし、QD：1 日 1 回投与、GD：妊娠日数
下線は無毒性量（No Observed Adverse Effect Level: NOAEL）、太字は重篤な毒性が発現しない最大投与量（Highest Non-Severely Toxic Dose: HNSTD）

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：SCC244

試験の種類	動物種	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
ラット 28 日間反復投与毒性	SD ラット	経口	0、10、30、100 mg/kg/日	適	[redacted]119R	M4.2.3.2
イヌ 28 日間反復投与毒性	ビーグルイヌ	経口	5、20、60 mg/kg/日	適	[redacted]154D	M4.2.3.2
ラット 26 週間反復投与毒性	SD ラット	経口	0、10、30、100 mg/kg	適	[redacted]099R	M4.2.3.2
イヌ 39 週間反復投与毒性	ビーグルイヌ	経口	0、2、6、20/60 mg/kg（232 日目から 60 mg/kg に調整）	適	[redacted]100D	M4.2.3.2
ラット胚・胎児発生毒性に関するトキシコキネティクス	SD ラット	経口	1、10、100 mg/kg	適	[redacted]106R	M4.2.3.5

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、下線は無毒性量（No Observed Adverse Effect Level: NOAEL）

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験データの概要

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス試験成績一覧表

被験物質 ：SCC244

平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)

投与量（mg/kg/日）	TKサンプル採取日	ラット		イヌ		試験番号	CTD記載箇所
		雄	雌	雄	雌		
1	妊娠6日		9960			[redacted]106R	M4.2.3.5
1	妊娠15日		11700			[redacted]106R	M4.2.3.5
2	投与1日			1160	1030	[redacted]100D	M4.2.3.2
2	投与273日			2300	1700	[redacted]100D	M4.2.3.2
5	投与1日			3015	2869	[redacted]154D	M4.2.3.2
5	投与28日			3684	2539	[redacted]154D	M4.2.3.2
6	投与1日			3080	6120	[redacted]100D	M4.2.3.2
6	投与273日			2030	4870	[redacted]100D	M4.2.3.2
10	妊娠6日		79400			[redacted]106R	M4.2.3.5
10	妊娠15日		101000			[redacted]106R	M4.2.3.5
10	投与1日	58640	98017			[redacted]119R	M4.2.3.2
10	投与28日	79589	11546			[redacted]119R	M4.2.3.2
10	投与1日	58900	92300			[redacted]099R	M4.2.3.2
10	投与91日	81500	127000			[redacted]099R	M4.2.3.2
10	投与182日	83600	135000			[redacted]099R	M4.2.3.2
20	投与1日			13895	18203	[redacted]154D	M4.2.3.2
20	投与28日			23527	18203	[redacted]154D	M4.2.3.2
20/60[a]	投与1日			7490	4940	[redacted]100D	M4.2.3.2
30	投与1日	138831	220267			[redacted]119R	M4.2.3.2
30	投与28日	234962	338908			[redacted]119R	M4.2.3.2
30	投与1日	153000	206000			[redacted]099R	M4.2.3.2
30	投与91日	292000	342000			[redacted]099R	M4.2.3.2
30	投与182日	298000	395000			[redacted]099R	M4.2.3.2
60	投与1日			26390	51614	[redacted]154D	M4.2.3.2
60	投与28日			37509	53343	[redacted]154D	M4.2.3.2
20/60[a]	投与273日			43600	25000	[redacted]100D	M4.2.3.2
100	妊娠6日		277000			[redacted]106R	M4.2.3.5
100	妊娠15日		188000			[redacted]106R	M4.2.3.5
100	投与1日	189038	269985			[redacted]119R	M4.2.3.2
100	投与28日	213153	338931			[redacted]119R	M4.2.3.2
100	投与1日	155000	211000			[redacted]099R	M4.2.3.2
100	投与91日	196000	306000			[redacted]099R	M4.2.3.2
100	投与182日	186000	332000			[redacted]099R	M4.2.3.2

[a]：1 日目の投与量は 20 mg/kg/日、273 日目の投与量は 60 mg/kg/日

平均 C_{max} (ng/mL)								
投与量（mg/kg/日）	TKサンプル採取日	ラット		イヌ		試験番号	CTD記載箇所
		雄	雌	雄	雌		
1	妊娠6日		634			[redacted]106R	M4.2.3.5
1	妊娠15日		807			[redacted]106R	M4.2.3.5
2	投与1日			119	105	[redacted]100D	M4.2.3.2
2	投与273日			223	168	[redacted]100D	M4.2.3.2
5	投与1日			345	360	[redacted]154D	M4.2.3.2
5	投与28日			531	385	[redacted]154D	M4.2.3.2
6	投与1日			376	646	[redacted]100D	M4.2.3.2
6	投与273日			208	577	[redacted]100D	M4.2.3.2
10	妊娠6日		4460			[redacted]106R	M4.2.3.5
10	妊娠15日		7130			[redacted]106R	M4.2.3.5
10	投与1日	3840	6317			[redacted]119R	M4.2.3.2
10	投与28日	6320	8983			[redacted]119R	M4.2.3.2
10	投与1日	4060	6220			[redacted]099R	M4.2.3.2
10	投与91日	7240	8820			[redacted]099R	M4.2.3.2
10	投与182日	6730	9270			[redacted]099R	M4.2.3.2
20	投与1日			1185	1657	[redacted]154D	M4.2.3.2
20	投与28日			2876	1657	[redacted]154D	M4.2.3.2
20/60[a]	投与1日			677	472	[redacted]100D	M4.2.3.2
30	投与1日	8263	11750			[redacted]119R	M4.2.3.2
30	投与28日	17200	25967			[redacted]119R	M4.2.3.2
30	投与1日	9530	13500			[redacted]099R	M4.2.3.2
30	投与91日	20900	23800			[redacted]099R	M4.2.3.2
30	投与182日	20400	26500			[redacted]099R	M4.2.3.2
60	投与1日			1822	3822	[redacted]154D	M4.2.3.2
60	投与28日			2694	4486	[redacted]154D	M4.2.3.2
20/60[a]	投与273日			4150	2860	[redacted]100D	M4.2.3.2
100	妊娠6日		23200			[redacted]106R	M4.2.3.5
100	妊娠15日		14500			[redacted]106R	M4.2.3.5
100	投与1日	18900	19633			[redacted]119R	M4.2.3.2
100	投与28日	19200	30433			[redacted]119R	M4.2.3.2
100	投与1日	15000	19800			[redacted]099R	M4.2.3.2
100	投与91日	16200	25100			[redacted]099R	M4.2.3.2
100	投与182日	13400	26300			[redacted]099R	M4.2.3.2

[a]:1 日目の投与量は 20 mg/kg/日、273 日目の投与量は 60 mg/kg/日

平均 T_{max} (h)

投与量（mg/kg/日）	TKサンプル採取日	ラット		イヌ		試験番号	CTD記載箇所
		雄	雌	雄	雌		
1	妊娠6日		6.3			106R	M4.2.3.5
1	妊娠15日		8.0			106R	M4.2.3.5
2	投与1日			6.0	3.1	100D	M4.2.3.2
2	投与273日			1.9	1.9	100D	M4.2.3.2
5	投与1日			4	2.2	154D	M4.2.3.2
5	投与28日			1.6	2.2	154D	M4.2.3.2
6	投与1日			3.7	2.7	100D	M4.2.3.2
6	投与273日			3.3	3.1	100D	M4.2.3.2
10	妊娠6日		7.0			106R	M4.2.3.5
10	妊娠15日		7.3			106R	M4.2.3.5
10	投与1日	4.7	4.7			119R	M4.2.3.2
10	投与28日	3.3	4			119R	M4.2.3.2
10	投与1日	6.0	8.0			099R	M4.2.3.2
10	投与91日	3.3	8.0			099R	M4.2.3.2
10	投与182日	4.0	7.0			099R	M4.2.3.2
20	投与1日			5.6	4	154D	M4.2.3.2
20	投与28日			4	4	154D	M4.2.3.2
20/60[a]	投与1日			5.7	3.3	100D	M4.2.3.2
30	投与1日	6	5.3			119R	M4.2.3.2
30	投与28日	5.3	5.3			119R	M4.2.3.2
30	投与1日	7.0	8.0			099R	M4.2.3.2
30	投与91日	5.0	6.0			099R	M4.2.3.2
30	投与182日	7.0	6.0			099R	M4.2.3.2
60	投与1日			9.6	8.8	154D	M4.2.3.2
60	投与28日			8.8	6.4	154D	M4.2.3.2
20/60[a]	投与273日			2.7	3.6	100D	M4.2.3.2
100	妊娠6日		2.7			106R	M4.2.3.5
100	妊娠15日		2.3			106R	M4.2.3.5
100	投与1日	2	2			119R	M4.2.3.2
100	投与28日	2.2	2.7			119R	M4.2.3.2
100	投与1日	2.0	2.0			099R	M4.2.3.2
100	投与91日	2.5	2.5			099R	M4.2.3.2
100	投与182日	4.0	2.0			099R	M4.2.3.2

[a]:1 日目の投与量は 20 mg/kg/日、273 日目の投与量は 60 mg/kg/日

2.6.7.3.2 ラット 28 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：SCC244 の SD ラットにおける 28 日間反復投与試験及び 28 日間回復試験　試験サンプル：SCC244

動物種/系統：SD ラット　投与期間：1 日 1 回、28 日間　試験番号：[redacted]119R

動物数：主試験は雌雄各 15 匹/群　摂食条件：採血前 24 時間以内の夜間絶食　CTD における記載箇所：M4.2.3.2

TK 試験は雌雄各 3 匹/群　GLP 適用：適

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：経口投与　溶媒/投与形態：溶液（[redacted]、[redacted]、[redacted]）

サンプル：血漿　試験サンプル：SCC244　分析方法：液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）

特記事項：　ロット番号：141103 & 141123 (1 mg/mL), 141102 & 141122 (3 mg/mL), 141101 & 141121 (10 mg/mL)

サンプル採取時点：投与 1 日、28 日の投与前（0 時間）、投与後 0.5、2、4、8、24 時間

SCC244 の薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin ソフトウェアバージョン 6.3 を用いて解析した。

薬物動態パラメータ

投与日数	1						28					
投与量（mg/kg/日）	10		30		100		10		30		100	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (h)	4.7	4.7	6	5.3	2	2	3.3	4	5.3	5.3	2.2	2.7
C_{max} (ng/mL)	3840	6317	8263	11750	18900	19633	6320	8983	17200	25967	19200	30433
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	58640											

2.6.7.3.3 イヌ 28 日間反復投与毒性

報告書の題名：SCC244 のビーグルイヌにおける 28 日間反復投与試験及び 28 日間回復試験

被験物質：SCC244

試験番号：[redacted]154D

動物種/系統：ビーグルイヌ

投与期間：28 日間

CTD における記載箇所：M4.2.3.2

動物数：5 匹/性別/群

摂食条件：採血前の絶食なし

GLP 適用：適

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：経口錠剤

溶媒/投与形態：溶液（[redacted]）

サンプル：血漿

分析方法：液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）

特記事項：
ロット番号：150502
投与 1 日、 28 日の投与前、投与後 1、4、8、12、24 時間
血漿中 SCC244 の薬物動態パラメータは WinNonlin ソフトウェアバージョン 6.3 を用いて解析した。

薬物動態パラメータ

投与日数	1						28					
投与量 (mg/kg/日)	5		20		60		5		20		60	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (h)	4	2.2	5.6	4	9.6	8.8	1.6	2.2	4	4	8.8	6.4
C_{max} (ng/mL)	345	360	1185	1657	1822	3822	531	385	2876	1657	2694	4486
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	3015	2869	13895	18203	26390	51614	3684	2539	23527	18203	37509	53343

2.6.7.3.4 ラット 26 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：SCC244 の SD ラットにおける 26 週間反復投与試験及び 6 週間回復試験

被験物質：SCC244

動物種/系統：SD ラット

投与期間：1 日 1 回、26 週間

試験番号：[redacted]099R

動物数：主試験は雌雄各 20 匹/群
TK 試験は雌雄各 4 匹/群

摂食条件：採血前 24 時間以内の夜間絶食

CTD における記載箇所：M4.2.3.2

GLP 適用：適

投与開始日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：経口投与

溶媒/投与形態：溶液（[redacted]、[redacted]、[redacted]）

サンプル：血漿

分析方法：液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）

特記事項： サンプル採取時点：投与 1、91、182 日の投与前（0 時間）投与後 0.5、2、4、8、24 時間
SCC244 の薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin ソフトウェアバージョン 6.3 を用いて解析した。

投与日数			1			91			182		
投与量（mg/kg/日）	性別		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
10	雄	Mean	6.0	4060	58900	3.3	7240	81500	4.0	6730	83600
		SD	2.3	380	5840	1.2	1370	9110	0.0	1730	12200
		N	4	4	4	3*	3	3	3	3	3
	雌	Mean	8.0	6220	92300	8.0	8820	127000	7.0	9270	135000
		SD	0.0	1120	16400	0.0	2140	25500	2.0	1490	25600
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
30	雄	Mean	7.0	9530	153000	5.0	20900	292000	7.0	20400	298000
		SD	2.0	771	8910	2.0	3350	29500	2.0	3630	43600
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	雌	Mean	8.0	13500	206000	6.0	23800	342000	6.0	26500	395000
		SD	0.0	3090	41500	2.3	3730	43900	2.3	1690	29500
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
100	雄	Mean	2.0	15000	155000	2.5	16200	196000	4.0	13400	186000
		SD	0.0	2440	18100	1.0	1850	9440	0.0	2100	16700
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	雌	Mean	2.0	19800	211000	2.5	25100	306000	2.0	26300	332000
		SD	0.0	5940	56700	1.0	9180	90800	0.0	6620	61000
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	4

*：10 mg/kg 群の雄 1 匹が投与中に死亡していることが確認された。

2.6.7.3.5 イヌ 39 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：SCC244 のビーグルにおける 39 週間反復投与試験及び 6 週間回復試験

被験物質：SCC244

動物種/系統：ビーグルイヌ

投与期間：39 週

試験番号：[redacted]100D

動物数：雌雄各 7 匹/群

採血前の絶食なし

CTD における記載箇所：M4.2.3.2

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：経口錠剤

GLP 適用：適

溶媒/投与形態：溶液（[redacted]）

サンプル：血漿

分析方法：液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）

特記事項： PK サンプル採取時点：投与 1 日、273 日の投与前（0h）、 投与後 1、4、8、12、24 時間
血漿中 SCC244 の薬物動態は WinNonlin ソフトウェアバージョン 6.3 を用いて解析された。

薬物動態パラメータ

投与日数			1			273		
投与量 (mg/kg/日)	性別		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
2	雄	Mean	6.0	119	1160	1.9	223	2300
		SD	8.1	54.8	621	1.5	68.1	592
		N	7	7	7	7	7	7
2	雌	Mean	3.1	105	1030	1.9	168	1700
		SD	1.5	64.3	631	1.5	95.3	888
		N	7	7	7	7	7	7
6	雄	Mean	3.7	376	3080	3.3	646	6120
		SD	2.4	181	1140	2.6	332	2890
		N	7	7	7	7	7	7
6	雌	Mean	2.7	208	2030	3.1	577	4870
		SD	1.6	96.1	1060	1.5	357	2640
		N	7	7	7	7	7	7
20/60*	雄	Mean	5.7	677	7490	2.7	4150	43600
		SD	3.1	250	2370	1.6	2220	39400
		N	7	7	7	7	7	7
20/60*	雌	Mean	3.3	472	4940	3.6	2860	25000
		SD	2.6	294	3600	1.1	1520	14500
		N	7	7	7	7	7	7

注）*1 日目の投与量は 20 mg/kg/日、273 日目の投与量は 60 mg/kg/日。

2.6.7.3.6 ラットにおける胚・胎児発生毒性に関するトキシコキネティクス試験

報告書の題名：SCC244 の SD ラットに経口投与した胚・胎児発生毒性試験
トキシコキネティクス試験

被験物質：SCC244
試験番号：[redacted]106R

動物種／系統：SD ラット
投与期間：10 日（GD6-GD15）
CTD における記載箇所：M4.2.3.5
動物数：妊娠ラット 6 匹/群
投与方法：経口投与
GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒/投与形態：溶液（[redacted]、[redacted]、[redacted]）

特記事項： ロット番号：20220725LDB (0.1 mg/mL):20220727LDA (1 mg/mL):20220727LDB (10 mg/mL)
採血時点：投与前（0h）、投与後 0.5、2、4、8、24 時間。トキシコキネティクスパラメータは WinNolin6.3 を用いて算出。

妊娠 SD 期ラットの血漿中における SCC244 及び代謝物 M199 と M278 のトキシコキネティックパラメータのまとめ

SCC244

			SCC244 のトキシコキネティックパラメータ					
			GD6			GD15		
投与量（mg/kg/日）	性別		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	雌	Mean	6.3	634	9960	8.0	807	11700
		SD	2.7	202	4100	0.0	96.8	1280
		N	6	6	6	6	6	6
10	雌	Mean	7.0	4460	79400	7.3	7130	101000
		SD	2.4	1090	14300	1.6	1090	12100
		N	6	6	6	6	6	6
100	雌	Mean	2.7	23200	277000	2.3	14500	188000
		SD	1.0	8860	93900	0.82	4600	45800
		N	6	6	6	6	6	6

M199

投与量（mg/kg/日）	性別		M199のトキシコキネティックパラメータ GD6 T_{max} (h)	GD6 C_{max} (ng/mL)	GD6 AUC_{0-t} (ng·h/mL)	GD15 T_{max} (h)	GD15 C_{max} (ng/mL)	GD15 AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	雌	Mean	6.7	1.70	14.1	6.7	2.07	11.8
		SD	2.1	1.08	17.1	2.1	0.431	2.31
		N	6	6	6	6	6	6
10	雌	Mean	4.0	10.7	164	5.0	19.9	239
		SD	3.1	4.10	63.4	2.4	6.02	57.3
		N	6	6	6	6	6	6
100	雌	Mean	2.3	57.5	672	2.0	56.0	613
		SD	0.82	24.6	294	0.0	30.2	186
		N	6	6	6	6	6	6

M278

投与量（mg/kg/日）	性別		M278のトキシコキネティックパラメータ GD6 T_{max} (h)	GD6 C_{max} (ng/mL)	GD6 AUC_{0-t} (ng·h/mL)	GD15 T_{max} (h)	GD15 C_{max} (ng/mL)	GD15 AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	雌	Mean	NA	0.00	0.00	NA	0.00	0.00
		SD	NA	0.00	0.00	NA	0.00	0.00
		N	0	6	6	0	6	6
10	雌	Mean	NA	0.00	0.00	NA	0.00	0.00
		SD	NA	0.00	0.00	NA	0.00	0.00
		N	0	6	6	0	6	6
100	雌	Mean	2.0	8.62	44.4	3.6	5.49	17.3
		SD	0	3.64	31.3	2.6	3.16	20.3
		N	6	6	6	5	6	6

注）NA：該当なし、N：動物数、低用量群及び中用量群の検体からはM278が検出されなかったため、T_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}値の報告はなし。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧

被験物質（ロット毎）一覧 被験物質：SCC244

ロット番号：	含有率（%）	個別規格設定不純物	規格設定不純物以外の不純物	試験番号	試験の種類
5 mg/mL: 141221	99.81%	N/A	N/A	[redacted]118R	ラット急性毒性
10 mg/mL: 141222	99.82%	N/A	N/A		
5 mg/mL: 141124	99.80%	N/A	N/A	[redacted]117D	イヌ急性毒性
10 mg/mL: 141121	99.83%	N/A	N/A		
1 mg/mL: 141103	104.43%	N/A	N/A	[redacted]119R	ラット 28 日間毒性
1 mg/mL: 141123	102.60%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 141102	100.33%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 141122	102.18%	N/A	N/A		
10 mg/mL: 141101	100.29%	N/A	N/A		
10 mg/mL: 141121	99.88%	N/A	N/A		
150502	99.80%	RRT[redacted]: [redacted]%	RRT[redacted]: [redacted]%	[redacted]154D	イヌ 28 日間毒性
1 mg/mL: 20200414	97%	N/A	N/A	[redacted]099R	ラット 26 週間毒性
1 mg/mL: 20200511	102%	N/A	N/A		
1 mg/mL: 20200609	100%	N/A	N/A		
1 mg/mL: 20200708	95%	N/A	N/A		
1 mg/mL: 20200818	97%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 20200409	97%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 20200512	103%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 20200610	99%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 20200709	98%	N/A	N/A		
3 mg/mL: 20200819	100%	N/A	N/A		
10 mg/mL: 20200413	98%	N/A	N/A		
10 mg/mL: 20200513	97%	N/A	N/A		

被験物質（ロット毎）一覧 被験物質：SCC244

ロット番号：	含有率（%）	個別規格設定不純物	規格設定不純物以外の不純物	試験番号	試験の種類
10 mg/mL: 20200611	99%	N/A	N/A	[redacted]099R	ラット 26 週間毒性
10 mg/mL: 20200710	94%	N/A	N/A		
10 mg/mL: 20200820	99%	N/A	N/A		
140A1901D	99.1%	RRT[redacted]% RRT[redacted]%		[redacted]100D	イヌ 39 週間毒性
A281096B	99.90%	[redacted] RRT[redacted]%	N/A	[redacted]165B	復帰突然変異（Ames）試験
A281095B	99.80%	[redacted]% RRT[redacted]%	N/A	[redacted]169C	染色体異常試験
2.5 mg/mL:150717-2	99.85%	N/A	N/A	[redacted]166M	小核試験
5 mg/mL:150717-3	99.85%	N/A	N/A		
10 mg/mL:150717-4	99.82%	N/A	N/A		
D19111401	100%	[redacted]:RRT[redacted]		20003[redacted]01	3T3 細胞ニュートラルレッド摂取光毒性試験
0.1 mg/mL:150311-1	100.43%	N/A	N/A	[redacted]153R	ラット胚・胎児発生毒性試験
1 mg/mL:150311-2	99.03%	N/A	N/A		
10 mg/mL:150311-3	101.54%	N/A	N/A		
0.1 mg/mL:20220725LDB	93.8%	N/A	N/A	[redacted]106R	ラットに経口投与した胚・胎児発生毒性に関するトキシコキネティック
1 mg/mL:20220727LDA	101.1%	N/A	N/A		
10 mg/mL:20220727LDB	97.9%	N/A	N/A		

2.6.7.5 単回投与毒性試験

試験サンプル：SCC244

動物種/系統：	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
SD ラット	経口投与 溶媒：SCC244 blank LF ([redacted])	溶媒対照（0 mg/kg）、SCC244 100（50 mg/kg×2）及び 300（150 mg/kg×2）mg/kg/日を経口投与	雌雄各 4 匹/群	100	300	予定外の剖検：300 mg/kg/日/群　雌 1 匹は、2 回目の投与後、涙目、活動性低下、粗毛が見られ、3 日目に死亡が確認された。この群の死亡率は 12.5%（1/8）であった。剖検時、肺の局所的な変色（灰色）、両側の副腎肥大、胃内容物の蓄積と腸に液状内容物が確認された。病理組織学的には、肺胞マクロファージの軽度な増加、副腎皮質髄質及び胃腸粘膜の自己融解が認められた。死因は特定できなかった。 剖検所見：300 mg/kg/日群では投与後 1～3 日目に、涙目、活動性低下、粗毛、水様便、軟便、摂餌量の減少が見られ、投与後 4 日目には上記の変化が回復した。観察期間中、体重に変化は認められなかった。 100 mg/kg/日群の雌 1 匹で、300 mg/kg/日群と同様の臨床症状を短時間示した。	[redacted]118R
ビーグルイヌ	経口投与 溶媒：SCC244 blank LF ([redacted])	SCC244 50 mg/kg（25 mg/kg × 2）を経口投与、6 日間の休薬期間後に 100 mg/kg（50 mg/kg × 2）を経口投与し、24 時間以内に約 6 時間間隔で 2 回投与	雌雄各 1 匹/群	100	>100	ビーグルイヌでは 50 及び 100 mg/kg/日において耐用性が示された。雌雄ともに各投与日に嘔吐、活動低下又は横臥が見られ、雄では 50 mg/kg/日で投与日又は翌日に水様便又は軟便が見られた。全投与量群で投与翌日に白血球（主に好中球）のわずかな増加が見られたが、観察期間後回復し、消化器系反応に関連したものと考えられた。 ビーグルイヌに 50 及び 100 mg/kg/日を投与した場合、体重、摂餌量、血液生化学検査及び剖検時肉眼所見に有意な変化は認められなかった。	[redacted]117D

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1. ラット 28 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：SCC244 のラットにおける 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復試験

被験物質：SCC244

動物種/系統：SD ラット
投与期間：1 日 1 回、28 日間
試験番号：[redacted]119R
試験開始週齢：6～9 週齢
休薬期間：28 日間
CTD における記載箇所：M4.2.3.2
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：経口投与
GLP 適用：適
溶媒/投与形態：溶液（[redacted]、[redacted]、[redacted]）

特記事項： 投与量：0、10、30、100 mg/kg/日を 28 日間投与、投与終了翌日剖検、
雌雄各 10 匹/群 + 4 週間回復　雌雄各 5 匹/群 + TK サテライト 雌雄各 3 匹//性別/群
TK 試料採取時点：投与 1 日及び 28 日の投与前（0 時間）、投与後 0.5、2、4、8、24 時間

無毒性量: 10 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティックスパラメータ								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NQ	NQ	3840	6317	8263	11750	18900	19633
Day 28	NQ	NQ	6320	8983	17200	25967	19200	30433
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)								
Day 1	NQ	NQ	58640	98017	138831	220267	189038	269985
Day 28	NQ	NQ	79589	115146	234962	338908	213153	338931
投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
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（g）	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（g/日）	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数（28 日目）	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
血液学的検査								
白血球数（10^9/L）	6.221	5.652	6.993	6.12	8.6743*	8.6652**	9.6902**	9.0712**
好中球数（10^9/L）	0.697	0.508	1.0592	0.581	1.4352**	0.163**	1.154**	0.179**
リンパ球数（10^9/L）	5.298	4.9	5.657	5.293	6.93	0.166**	8.243**	7.9492**
血液凝線溶系検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価								
評価動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-

NQ: 定量不能、- : 特記すべき所見なし、*: 0.05>p、 **: 0.01>p （Shirley 両側検定）

2.6.7.7.2. イヌ 28 日間反復投与毒性試験

報告書の題名：SCC244 のビーグルイヌにおける 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復試験
動物種/系統：ビーグルイヌ　投与期間：28 日間、休薬期間：28 日間
試験開始月齢：8～9 ヵ月齢　投与方法：経口投与
初回投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

被験物質：SCC244
試験番号：[redacted]154D
CTD における記載箇所：M4.2.3.2
GLP 適用：適
溶媒/投与形態：溶液（[redacted]）

特記事項：投与 1 日及び 28 日の投与前、投与後 1、4、8、12、24 時間に PK 検体を採取した。
血漿中 SCC244 の薬物動態は WinNonlin ソフトウェアバージョン 6.3 を用いて解析した。

無毒性量: 5 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0		5		20		60	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
トキシコキネティックパラメータ								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NQ	NQ	345	360	1185	1657	1822	3822
Day 28	NQ	NQ	531	385	2876	2423	2694	4486
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)								
Day 1	NQ	NQ	3015	2869	13895	18203	26390	51614
Day 28	NQ	NQ -	3684	2539	23527	20309	37509	53343
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床観察								
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）								
Day 12	-	10.2 kg	-	-3%	-	-2%	-	-11%[ww]
Day 27	-	10.864 kg	-	-1%	-	-3%	-	-27%[www]

摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	投与 5 日以降漸減
一般状態								
流涎	0	0	0	0	0	0	2	3
嘔吐/嘔気	0	0	0	0	0	0	1	4
自発運動減少	0	0	0	0	0	0	2	5
腹ばい姿勢	0	0	0	0	0	0	2	4
体温（^{O}C） Day 28	-	38.66	-	38.58	-	38.68	-	37.523[www]
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査								
HR (bpm) Day 27	131.2	112.601	124.8	126	147.8 (↑13%)	(↑41%)	152 (↑16%)	111.2-
PR-I (ms) Day 27	98.8	108.2	101.8	104.4	92 (↓7%)	92.82 (↓14%)[w]	86.4 (↓13%)	92.02 (↓15%)[w]
QT-I (ms) Day 27	-	199.8	-	195.6	-	180.2	-	229.0[w]
QTcI (ms) Day 27	-	239.0	-	240.8	-	234.0	-	265.8 (↑16%)[w w]
血液学的検査 Day 28								
白球球数	12.068	12.156	10.62	12.502	15.594[S]	16.1662[S]	17.402[S]	19.774[SS]
赤血球容積分布幅	14.02	14.46	14.78[SS]	14.54	15.86[SS]	15.18[S]	17.52[SS]	16.78[SS]
血小板数	401.2	447.6	448.8	442.4	556.4[SS]	502.0	560.4[SS]	710.4[SS]
好中球数	7.122	6.246	6.076	6.716	9.892[S]	10.464[SS]	11.324[S]	14.042[SS]
血液凝線溶系検査 Day 28								
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	-	7.581	-	6.78	-	6.92	-	10.78
血液生化学的検査 Day 28	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
中性脂肪（mmol/L）	-	0.340	-	0.386	-	0.330	-	0.634[S]
尿検査 Day 28	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検 Day 29								
投与量（mg/kg/日）	0		5		20		60	

動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
剖検所見								
胸腺小型化	0	0	0	0	0	0	1	3
器官重量（g）								
副腎 （%）	-	1.0333 g	-	+10	-	+15	-	+39^{ww}
胸腺 （%）	-	25.9347 g	-	-11	-	-10	-	-90 ^{ww}
病理組織検査								
評価動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
胸骨骨髄								
骨髄系細胞数の増加	0	0	0	0	0	0	1	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	3
胸腺								
リンパ節萎縮	0	0	0	0	0	0	1	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
回復性の評価								
評価動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-

NQ：定量不能、-：特記すべき所見なし、 ^{w}：p<0.05： ^{ww}： p<0.01： ^{www}： p<0.001 （Williams 両側検定）、^{S}： p<0.05： ^{SS}： p<0.01（Shirley 両側検定）。
絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり。数字は絶対器官重量の差を%で示す。

2.6.7.7.3. ラット 26 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：SCC244：SD ラットにおける 26 週間反復投与毒性及び 6 週間回復試験

被験物質：SCC244
試験番号：[redacted]099R

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

投与期間：26 週間
休薬期間：6 週
投与方法：経口投与

CTD における記載箇所：M4.2.3.2
GLP 適用：適
溶媒/投与形態：溶液（[redacted]、[redacted]、[redacted]）

特記事項： TK サンプル採取時点：投与前（0 時間）、投与後 0.5、2、4、8 及び 24 時間

HNSTD: 100 mg/kg

投与量(mg/kg/日)	0		10		30		100	
トキシコキネティックパラメータ								
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
投与ミスによる死亡	0	0	1 (Day 69)	0	0	0	0	0
評価動物数	雄：4	雌：4	雄：3*	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NQ	NQ	4060	6220	9530	13500	15000	19800
Day 91	NQ	NQ	7240*	8820	20900	23800	16200	25100
Day 182	NQ	NQ	6730*	9270	20400	26500	13400	26300
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)								
Day 1	NQ	NQ	58900	92300	153000	206000	155000	211000
Day 91	NQ	NQ	81500*	127000	292000	342000	196000	306000
Day 182	NQ	NQ	83600*	135000	298000	395000	186000	332000
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-
投与量（mg/kg/日）	0		10		30		100	
動物数	雄：15	雌：15	雄：13[a]	雌：14[b]	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
誤投与による死亡（投与日）	0	0	[a]：2 (Day 69)	[b]：1 (Day 48)	0	0	0	0

体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体温	-	-	-	-	-	-	-	-
評価動物数	15	15	13	14	15	15	15	15
眼科学的検査	-	-	NE	NE	NE -	NE -	-	-
血液学的検査								
白血球数（10^9/L）	8.541	5.981	1%	28%**	43%***	32%***	30%***	28%***
好中球数（10^9/L）	1.755	0.821	17%*	37%**	113%***	60%***	56%***	52%***
リンパ球数（10^9/L）	6.277	4.805	-4%	25%*	22%*	27%*	23%	23%*
単球（10^9/L）	0.333	0.233	12%	39%**	79%***	55%***	42%***	44%***
血液凝線溶系検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
アルブミン （g/L）		51.32		52.19* (2%)		54.62** (6%)		55.57** (8%)
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価								
評価動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-

NQ: 定量不能、-：顕著な変化は見られず　HNSTD: highest non-severely toxic dose

%=（投与群－対照群）／対照群×100%、*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$

a,b：雌 1 匹は投与 48 日目の投与後 2～4 時間に、雄 2 匹は投与 69 日目の投与後 2～4 時間に死亡が確認された。これらの動物の死因は、誤投与に関連するものと考えられた。

2.6.7.7.4. イヌ 39 週間反復投与毒性試験

報告書の題名：ビーグルイヌにおける 39 週間反復投与毒性及び 6 週間回復試験　被験物質：SCC244

動物種/系統： ビーグルイヌ	投与期間：39 週	試験番号：[redacted]100D
試験開始月齢：6～9 ヵ月齢	休薬期間：6 週	CTD における記載箇所： M4.2.3.2
初回投与日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：経口投与	GLP 適用： 適
		溶媒/投与形態： 50 mg, 620 mg 錠、プラセボ錠（主な賦形剤は、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）等）
特記事項：	Day232 に高用量群の投与量を 20 mg/kg から 60 mg/kg に変更した。 PK サンプル採取時点：1 日目及び 273 日目の投与前後 1、4、8、12、24 時間	

HNSTD： 20/60 mg/kg

無毒性量： 6 mg/kg

投与量(mg/kg/日)	0		2		6		20/60[a]	
動物数	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
トキシコキネティックパラメータ								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	-	-	119	105	376	208	677	472
Day 273	-	-	223	168	646	577	4150	2860
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)								
Day 1	-	-	1160	1030	3080	2030	7490	4940
Day 273	-	-	2300	1700	6120	4870	43600	25000
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）								
Day 237	9.069	7.687	3%	-1%	7%	-2%	-5%	-3%
Day 272	9.037	7.601	5%	0%	7%	0%	-10%	-6%
摂餌量(g)								
Day 237 → 238	227.1	209.6	-12.5%	11.8%	-13.0%	-4.1%	-4.1%	-28.2%*
Day 272 → 273	214.1	195.0	-4.1%	-1.2%	-4.4%	-19.1%	-19.9%	8.4
一般状態								
軟便/液状便	0	0	0	0	5	2	6	4

嘔吐		0	0	0	0	0	1	4	1
流涎		0	0	0	0	0	0	2	7
自発運動低下		0	0	0	0	0	0	1	0
体重減少（Day 232 以降）		0	0	0	0	0	0	0	2 (17.14%)
血圧		-	-	-	-	-	-	-	-
体温（^{O}C） Day 272		38.79	39.04	38.59	38.80	38.59	38.51	38.31* (-0.48 ^{O}C)	38.33*** (-0.71 ^{O}C)
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査 Day 267									
HR（bpm）		89.29	110.57	108.29	103.00	110.00	108.43	125.29* (40.32%)	135.00
PR-1 延長（発現数）		0	0	0	0	0	0	1	0
PR-1 短縮（発現数）		0	0	0	0	0	0	0	1
QRS（ms）		-	36.7	-	38.1	-	37.7	-	38.3* (4%)
QTcV（ms）		233.4	-	235.6	-	236.3	-	238.7 (2%)	-
QTcV 延長（発現数）		0	0	0	0	0	0	4	0
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
血小板数（10^9/L）	Day 87	262.7	-	293.3 (13%)	-	278.1 (6%)	-	345.7 (32%)*	-
	Day 272	262.6	303.3	277.7 (6%)	277.7(-8%)	270.3 (3%)	318.7 (5%)	361.6 (38%)**	452.4 (49%)*
白血球数（10^9/L）	Day 87	8.336	-	8.921 (7%)	-	9.411 (13%)	-	11.204 (34%)**	-
	Day 272	8.370	9.120	8.641 (3%)	9.110 (0%)	8.829 (5%)	10.831 (19%)	13.631 (63%)**	11.543 (27%)*
好中球数（10^9/L）	Day 87	4.824	4.484	4.670 (-3%)	-	5.399 (12%)	-	6.466 (34%)*	-
	Day 272	5.044	5.443	4.877 (3%)	5.289 (-3%)	5.101 (1%)	6.293 (16%)	8.804 (75%)**	6.987 (28%)*
血液凝線溶系検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査									
アルブミン（g/L）	Day 272	35.17	34.93	34.14	35.01	34.01	35.40	28.07	31.56 (-

				(-3%)	(0%)	(-3%)	(1%)	(-20%)***	10%)*
アルブミン/グロブリン	Day 178	1.30	-	1.39 (7%)	-	1.20 (-8%)	-	1.06 (-18%)*	-
比	Day 272	1.26	1.44	1.37 (9%)	1.54 (7%)	1.26 (0%)	1.43 (-1%)	0.91 (-28%)*	1.19 (-17%)*
中性脂肪 （**mmol/L**）	Day 272	-	0.741	-	0.833 (12%)	-	1.023 (38%)	-	1.024 (38%)**
評価動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
剖検所見		-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価									
評価動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見		-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし。％＝（投与群－対照群）／対照群×100

[a]: 20/60 mg/kg/日群の 1 日目の投与量は 20mg/kg/日、Day232 に 60mg/kg/日に変更、232 日以降の投与量は 60mg/kg/日

*：P < 0.05、**：P < 0.01、***：P < 0.001

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1. *In vitro* 細菌復帰突然変異試験（エームス）試験

報告書の題名：SCC244 の復帰突然変異（エームス）試験
菌株：*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535
代謝活性化系：アロクロール 1254 誘導ラット肝 S9
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
処理：プレート法で 37℃、64～66 時間
独立して実施した試験数：2
プレート数：3
分析細胞数/培養：-
陽性対照：ジメチルスルホキシド（DMSO）
被験物質ロット番号：A281096B
被験物質：SCC244
試験番号：[redacted]165B
CTD における記載箇所：M4.2.3.3.1
GLP 適用：適
処理年月日：20[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	用量段階（μg/dish）	復帰コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA97	TA98	TA100	TA102	TA1535
代謝活性化なし 試験#1（初回試験）	陰性対照（DMSO）	100 μL-	121 ± 3	30 ± 3	91 ± 7	367 ± 27	13 ± 2
	被験物質	50	130 ± 7	30 ± 9	86 ± 13	377 ± 59	15 ± 2
		150	125 ± 5	30 ± 2	96 ± 9	367 ± 13	13 ± 1
		500	123 ± 7	35 ± 6	86 ± 8	339 ± 29	16 ± 1
		1000	166 ± 10	28 ± 5	82 ± 8	299 ± 22	16 ± 2
		2000	168 ± 9	11 ± 3	82 ± 17	264 ± 28	13 ± 4
	陽性対照*	-	806 ± 10	1368 ± 148	489 ± 6	1664 ± 300	1409 ± 319
代謝活性化なし 試験#2（繰り返し試験）	陰性対照（DMSO）	100 μL	127 ± 12	32 ± 5	106 ± 10	408 ± 21	13 ± 3
	被験物質	50	133 ± 13	26 ± 5	105 ± 7	405 ± 24	14 ± 6
		150	136 ± 9	29 ± 2	111 ± 4	401 ± 38	10 ± 2
		500	140 ± 8	33 ± 2	113 ± 11	406 ± 12	12 ± 2
		1000	129 ± 14	30 ± 4	118 ± 17	337 ± 22	12 ± 1
		2000	130 ± 19	29 ± 2	107 ± 7	344 ± 51	16 ± 3
	陽性対照*	-	860 ± 40	1295 ± 196	560 ± 64	1963 ± 262	1528 ± 127

*TA97：9-アミノアクリジン（80μg／プレート）、TA98：2-ニトロフルオレン（20μg/プレート）、
TA100：メタンスルホン酸メチル（1300μg／プレート）、TA102：マイトマイシン C（0.5μg/プレート h）
TA1535：アジ化ナトリウム（4μg/プレート）

代謝活性化あり 試験#1（初回試験）	陰性対照（DMSO）	100 μL-	161 ± 5	45 ± 4	105 ± 8	473 ± 17	11 ± 2
	被験物質	50	182 ± 26	57 ± 8	110 ± 17	445 ± 14	16 ± 3
		150	172 ± 5	59 ± 2	102 ± 8	487 ± 32	11 ± 3
		500	177 ± 15	47 ± 3	97 ± 2	468 ± 15	9 ± 2
		1000	179 ± 12	64 ± 8	100 ± 3	503 ± 32	13 ± 1
		2000	135 ± 11	37 ± 4	103 ± 6	463 ± 57	10 ± 4
	陽性対照*	-	1273 ± 251	3302 ±758	1208 ± 123	992 ± 42	321 ± 4
代謝活性化あり 試験#2（繰り返し試験）	陰性対照（DMSO）	100 μL-	184 ± 9	46 ±7	114 ± 11	428 ± 66	10 ± 2
	被験物質	50	167 ± 8	49 ± 5	129 ± 17	460 ± 12	10 ± 3
		150	195 ± 16	54 ± 7	132 ± 7	465 ± 53	10 ± 3
		500	164 ± 3	52 ± 10	131 ± 14	414 ± 17	12 ± 4
		1000	185 ± 6	50 ± 5	127 ± 24	421 ± 5	14 ± 3
		2000	169 ± 14	48 ±5	118 ± 11	439 ± 26	14 ± 6
	陽性対照*	-	1307 ± 82	2459 ± 76	2003 ± 86	1837 ± 17	411 ± 52

*TA97、TA98、TA100：2-Nitrofluorene（50μg/dish）、TA102：2-Nitrofluorene（200μg/dish）、
TA1535：アジ化ナトリウム（4μg/dish）

2.6.7.8.2. *In vitro* CHL 細胞の染色体異常試験

報告書の題名：SCC244 の中国ハムスターにおける肺細胞の染色体異常試験		被験物質：SCC244
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：[redacted]169C
系統：チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）	プレート数：1	GLP 適用：適 CTD における記載箇所：M4.2.3.3.1
代謝活性化系：アロクロール 1254 誘発ラット肝 S9	分析細胞数/培養：100 もしくは 200	処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒対照：ジメチルスルホキシド（DMSO）	陽性対照：マイトマイシン（MMC）、シクロホスファミド一水和物（CP）	ロット番号：A281095B

処理：S9 非添加で 4 時間、24 時間処理、S9 添加で 4 時間処理

遺伝毒性：なし

代謝活性化	処理時間 (hr)	被験物質	処理濃度 (μg/mL)	細胞数	細胞毒性(%)	構造異常細胞の出現率（%） (-gap)	(+gap)	数的異常細胞の出現率（%）
なし	4	陰性対照（DMSO）	-	100	-	4	0	0
			-	100	-	0	1	0
			-	Mean	0	1.5	2.5	0
		SCC244	25	200	1	2.5	5	0
			100	200	7	4	8	0
			200	200	45	3.5	8	0
		陽性対照（MMC）	0.4	100	27	21	28	0
なし	24	陰性対照（DMSO）	-	100	-	0	2	0
			-	100	-	2	4	0
			-	Mean	0	1	3	0
		SCC244	12.5	200	14	2.5	5	0
			50	200	23	2	6	0
			100	200	30	3	6.5	0
		陽性対照（MMC）	0.2	100	16	22	27	0
あり	4	陰性対照（DMSO）	-	100	-	2	3	0
			-	100	-	3	5	0
			-	Mean	0	2.5	4	0
		SCC244	100	200	12	3.5	8.5	0
			200	200	25	4.5	8	0
			300	200	32	4.5	8	0
		陽性対照（CP）	50	100	55	21	27	0

-gap：ギャップ含まず、+gap：ギャップ含む
細胞毒性（%）＝ 100-RPD、相対的細胞集団増加（RPD）＝処理した培養細胞における細胞集団の倍加数÷対照培養細胞における細胞集団の倍加数×100
MMC：マイトマイシン、CP：シクロホスファミド一水和物

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1. *In vivo* マウス小核試験

試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種/系統：ICR マウス
週齢：7 週齢
評価した細胞：多染色赤血球
分析細胞数/動物：2000 個以上の多染性赤血球
初回投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与計画：1 日 1 回、2 日間
サンプリング時間：最終投与後 20.5～22 時間
投与方法：経口投与
陽性対照：シクロホスファミド一水和物（CP）
脱イオン水に溶解、単回投与

被験物質：SCC244
試験番号：[redacted]166M
CTD における記載箇所：M4.2.3.3.2
GLP 適用：適
溶媒/投与形態：溶液（[redacted]）

特記事項：	なし、ロット番号：150717-2 （2.5 mg/mL）、150717-3 （5 mg/mL）、 150717-4 （10 mg/mL）
毒性/細胞毒性	200 mg/kg で軽度～中等度の自発運動抑制
遺伝毒性：	なし
暴露証明：	200 mg/kg での毒性症状

小核率及び全赤血球に占める多染色赤血球の割合

被験物質	投与量 （mg/kg）	動物数	MNPCE/PCE （%） 平均値± SD	PCE/(PCE+NCE) （%） 平均値± SD
溶媒対照	0	雄 6 匹	0.7 ± 0.4	49 ± 3
SCC244	50	雄 6 匹	0.8 ± 0.5	48 ± 3
	100	雄 6 匹	1.0 ± 0.3	46 ± 3
	200	雄 6 匹	1.2 ± 0.3	47 ± 2
陽性対照（CP）	80	雄 7 匹	31.4 ± 2.9	34 ± 4
0.84 背景データ*		雄 78 匹	0.84 ± 0.54 （範囲：0 - 1.92[a]）	

PCE：多染性赤血球、MNPCE：小核を有する多染性赤血球、NCE：成熟赤血球、SD：標準偏差
*2010 年～2014 年までの陰性対照の背景データ。[a]：範囲：0 - 平均値±2SD

2.6.7.10 がん原性試験

本申請の適応症は進行がん患者の治療を目的としているので、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）に基づきがん原性試験は実施していない。

2.6.7.11 生殖発達毒性試験 重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本申請の適応症は進行癌患者の治療を目的としているので、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）に基づき、SCC244 の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。SCC244 の受胎能に及ぼす影響は、反復投与毒性試験の生殖器官の病理組織学的検査結果から評価し影響を認めなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験 胚・胎児毒性発生に関する試験

2.6.7.13.1 胚・胎児発生毒性に関する試験

報告書の題名：SCC244 の SD ラットを用いた強制経口投与による胚・胎児発生毒性に関する試験
被験物質：SCC244
試験計画：ICH S5 (R2) 4.1.3 に準拠
投与期間：10 日（GD6-GD15）
試験番号：[redacted]153R
動物種／系統：SD ラット
交尾成立日：GD0
CTD における記載箇所：M4.2.3.5
試験開始週齢：10 週齢
帝王切開日：GD20
GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：経口投与
溶媒/投与形態：溶液（[redacted]）

特記事項： トキシコキネティクスは別試験で実施（試験番号：[redacted]106R、CTD における記載場所：M4.2.3.5）
ロット番号：150311-1（0.1 mg/ml）、150311-2（1 mg/ml）、150311-3（10 mg/ml ）

無毒性量：F0 雌：100 mg/kg F1 世代：1 mg/kg

	投与量（mg/kg/日）		0	1	10	100
母体	妊娠動物数		22	20	23	21
	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	0	0
	一般症状		-	-	-	-
	剖検所見		-	-	-	-
	妊娠ラット体重（%）	GD15	304 g	2%	1%	1%
	摂餌量（%）	GD12 - 15	19 g	11%	5%	0%
		平均黄体数	15	15	15	14
		平均着床数	13	12	13	13
		平均着床前死亡率（%）	11.7	19.9	13.4	10.3
胎児	評価母体数		22	20	23	21
		平均生存胎児数	12	12	12	12
		平均吸収胚数	0.4	0.5	0.5	0.5
		死亡胎児数	0	0	0	0
		平均着床後死亡率（%）	3.0	2.8	3.8	3.3
		平均胎児体重(g)	3.325	3.367	2.914***	2.696***
		平均胎盤重量	0.563	0.533	0.378***	0.354***
		胎児の性（% 雄）	53.5	51.3	44.6	49.0
胎児の異常						
	外表異常		-	-	-	-
	内臓異常		-	-	-	-
	骨格異常					
	骨格変形					
		胸骨ダンベル型				
		胎児数（%）	5 (3.6)	9 (7.5)	27 (19.0)	52 (40.6)
		母体数（%）	5 (23)	8 (0.4)	14 (61)	20 (95)
	骨化遅延					
		恥骨骨化遅延				
		胎児数（%）	0 (0)	3 (2.5)	17(12.0)	52(40.6)
		母体数（%）	0 (0)	2 (10)	9 (39)	17 (81)

投与量（mg/kg/日）		0	1	10	100
	上後頭骨骨化遅延				
	胎児数（%）	9 (6.6)	17 (14.2)	26 (18.3),	75(58.6)
	母体数（%）	5 (23)	10 (50)	11 (48)	21 (100)
骨化数					
	平均仙椎・尾椎骨化数	8	8	7*	7**
	平均胸骨骨化数	5	5	4***	3***
	平均中足骨骨化数	10	9	9**	9

*：p＜0.05 vs 溶媒対照群、**：p＜0.01 vs 溶媒対照群、***：p＜0.001 vs 溶媒対照群

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

本申請の適応症は進行癌患者の治療を目的としているので、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）に基づき、SCC244 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は実施していない。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

本申請の適応症は小児患者への治療を目的としていないので、SCC244 の新生児を用いた試験は実施していない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 その他の毒性試験 － 光毒性試験

報告書の題名：SCC244 の *In vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験　　被験物質：SCC244

試験系	試験方法	処理濃度（μg/mL）	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
Balb/c 3T3細胞	*In vitro* 3T3ニュートラルレッド取り込み光毒性試験	0.24 、 0.51 、 1.09 、 2.34 、 5.03 、 10.82 、 23.26、50	50 μg/mL （析出濃度）まで細胞毒性なし（PIF: C 1.000） MPE: 0.020（< 0.1） *In vitro*光毒性：陰性	20003[redacted]01	4.2.3.7

PIF: Photo-Irritation-Factor、MPE: Mean Photo Effect