# 目次

1. 概要 ..... 3
2. 単回投与毒性 ..... 8
2.1. Sprague Dawley ラットにおける単回投与毒性 ..... 8
2.2. イヌにおける単回投与用量漸増 MTD 試験 ..... 8
3. 反復投与毒性 ..... 9
3.1. ラットにおける反復投与毒性試験 ..... 9
3.1.1. ラットにおける 14 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 9
3.1.2. ラットにおける 28 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 9
3.1.3. ラットにおける 13 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 12
3.1.4. ラットにおける 26 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 14
3.2. イヌにおける反復投与毒性試験 ..... 17
3.2.1. イヌにおける 14 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 17
3.2.2. イヌにおける 28 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 18
3.2.3. イヌにおける 13 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 19
3.2.4. イヌにおける 39 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験 ..... 21
4. 遺伝毒性試験 ..... 23
4.1. Ames 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験） ..... 23
4.2. *In vitro* 染色体異常試験 ..... 23
4.3. ラットを用いた骨髄小核試験 ..... 24
5. がん原性試験 ..... 26
6. 生殖発生毒性試験 ..... 27
6.1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ..... 27
6.2. 胚・胎児発生に関する試験 ..... 27
6.2.1. SD ラットにおける胚・胎児発生毒性試験 ..... 27
6.2.2. ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験 ..... 28
6.3. 出生前及び出生後の発生に関する試験 ..... 30
7. 幼若動物を用いた毒性試験 ..... 31
8. 局所刺激性 ..... 32
9. その他の毒性試験 ..... 33
9.1. 光毒性の評価 ..... 33
9.2. 代謝物評価 ..... 33
9.3. 不純物の評価 ..... 34
10. 考察及び結論 ..... 35
11. 参考文献 ..... 36

# 表目次

Table 1: 毒性試験プログラム....3
Table 2: ラットにおける投与 10 日のトキシコキネティクスパラメータの概要....9
Table 3: ラットにおける 28 日間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの概要（180-0064-TX）....11
Table 4: ラットにおける 13 週間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの概要（180-0074-TX）....14
Table 5: ラットにおける 26 週間反復投与試験での BGB-3111 のトキシコキネティクスパラメータの概要（180-0193-TX）....16
Table 6: ラットにおける 26 週間反復投与試験での BGB-7941 のトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0193-TX）....17
Table 7: イヌにおける 14 日間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約....18
Table 8: イヌにおける 28 日間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0059-TX）....19
Table 9: イヌにおける 13 週間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0075-TX）....20
Table 10: イヌにおける 39 週間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0192-TX）....22
Table 11: ラットにおける BGB-3111 の胚・胎児発生毒性試験でのトキシコキネティクス....28
Table 12: ウサギにおける BGB-3111 の胚・胎児発生毒性試験でのトキシコキネティクス....29

略語一覧は Module 2.6.1 に記載。

# 1. 概要

BGB-3111 の非臨床毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを以下の試験により検討した。Sprague-Dawley（SD）ラット及びビーグル犬を用いた単回経口投与毒性試験、14 日間、28 日間、91 日間、及び 6/9 カ月間の反復経口投与毒性試験、コアバッテリー遺伝毒性試験として *in vitro* Ames 及び染色体異常試験並びにラット *in vivo* 骨髄小核試験、生殖発生毒性試験としてラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験並びにラット出生前及び出生後発生毒性試験である。その他の評価としては、*in silico* モデリング又は Ames 試験による不純物変異原性評価、光毒性評価及びヒト代謝物評価を実施した。完了した毒性試験の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 毒性試験プログラム

| Type of Study/Duration | Species and Strain | Method of Administration | Test Compound | GLP | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|
| **Single-Dose Toxicity** | | | | | |
| Single dose toxicity | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0062-TX |
| Single dose toxicity | Dog, beagle | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0063-TX |
| **Repeat-Dose Toxicity** | | | | | |
| 14-day, TK | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | No | NCL-134 |
| 28-day (+ 28-day recovery), TK | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0064-TX |
| 13-week (+ 28-day recovery), TK | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0074-TX |
| 26-week (+6-week recovery), TK | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0193-TX |
| 14-day, TK | Dog, beagle | Oral, gavage | BGB-3111 | No | 180-0058-TX |
| 28-day (+ 28-day recovery), TK | Dog, beagle | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0059-TX |
| 13-week (+ 28-day recovery), TK | Dog, beagle | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0075-TX |
| 39-week (+6-week recovery), TK | Dog, beagle | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0192-TX |
| **Method Validation** | | | | | |
| Formulation analysis method | 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | - | BGB-3111 | Yes | 180-0055-AC |
| Formulation analysis method | DMSO | - | BGB-3111 | Yes | 180-0134-AC |
| Bioanalytical method validation | Rat plasma | - | BGB-3111 | Yes | 180-0060-BA |
| Bioanalytical method validation | Dog plasma | - | BGB-3111 | Yes | 180-0056-BA |

Table 1:　毒性プログラム（続き）

| Type of Study/Duration | Species and Strain | Method of Administration | Test Compound | GLP | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|
| Bioanalytical method validation | Rabbit plasma | - | BGB-3111 | Yes | 180-0164-BA |
| Bioanalytical method validation | Rat plasma | - | BGB-7941 (Metabolite) | Yes | 180-0194-BA |
| **Genotoxicity** | | | | | |
| ***In vitro*** | | | | | |
| Ames test | Salmonella and E. Coli strains | *In vitro* | BGB-3111 | No | 180-0049-GT |
| Ames test | Salmonella and E. Coli strains | *In vitro* | BGB-3111 | Yes | 180-0135-GT |
| Chromosomal aberration assay | Chinese Hamster Ovary Cells | *In vitro* | BGB-3111 | Yes | 180-0136-GT |
| ***In vivo*** | | | | | |
| Micronucleus assay | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0137-GT |
| **Reproductive and Developmental Toxicity** | | | | | |
| Fertility and Early Embryonic Development | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0196-DR |
| Embryo fetal development | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0161-TX |
| Embryo fetal development | New Zealand White Rabbits | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0167-TX |
| Pre- and postnatal development | Rat, Sprague Dawley | Oral, gavage | BGB-3111 | Yes | 180-0228-DR |
| **Other Studies** | | | | | |
| Impurity Assessment | [redacted] software | - | Potential impurities in the process of production and storage | No | 00-IMPURITY-3111 |
| Impurity Assessment | [redacted] software | - | Potential impurities in the process of production and storage | No | 01-IMPURITY-3111 |
| Impurity Assessment | Salmonella and E. Coli strains | *In vitro* | Potential impurities in the process of production and storage | No | 180-0053-GT<br>180-0168-GT<br>180-0229-GT<br>180-0230-GT<br>180-0233-GT<br>180-0323-GT |

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）配列の相同性及び機能アッセイの点から（Module 2.6.2）、ラット及びイヌは共に薬理学的に関連性を有する動物種であるため、毒性評価に用いることとした。さらに、ラット及びイヌでは、本剤に関しヒトと同等の代謝プロファイル及び十分な経口バイオアベイラビリティも認められた（Module 2.6.4）。

すべての重要な試験は、現行の試験ガイドラインに従い、米国食品医薬品局（FDA）、経済協力開発機構（OECD）及び中国国家食品薬品監督管理総局（CFDA）が発行した医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の規制を遵守して、[redacted]社にて実施した。これらの試験の品質及び完全性に影響を及ぼすような逸脱は認められなかった。

重要な試験で使用した被験物質はその不純物プロファイルを含め、臨床試験及び製造販売承認申請で使用したものと同等であった（Module 2.6.7, Section 4）。

ラット及びイヌのいずれにおいても、1,000 mg/kg までの単回投与で死亡及び重度の毒性は認められなかった。

ラット 28 日間毒性試験及びトキシコキネティクス試験では、500 mg/kg/日までの用量で被験物質に関連した死亡は認められなかった。投与期間中に認められた臨床所見及び変化は、痂皮／腫脹、流涎及び軟便、雄の体重減少、白血球増加及び赤血球減少であった。病理組織学的変化が、膵臓、皮膚、脾臓、前立腺、肝臓、卵巣、子宮、副腎及び胸腺に認められた。膵臓及び皮膚の変化のみが毒性変化と判断された。上記の所見はいずれも回復期間中に回復したが、膵臓の病理組織学的変化の一部は完全には回復しなかった。それでもなお、ラットの膵臓病変は、現在、BTK 阻害剤の種特異的クラス効果と考えられており、ラットにおける背景病変の増悪に起因する可能性が非常に高い（Bhaskaran et al 2018）。最大耐量（MTD）は 500 mg/kg/日と判断された。

ラット 13 週間毒性試験及びトキシコキネティクス試験では、300 mg/kg/日まで死亡は認められなかった。被験物質に関連する所見は、28 日間毒性試験と一致していた。リンパ球サブセット、並びにクレアチンキナーゼ（CK）及び乳酸脱水素酵素（LDH）の血液生化学検査について追加のアッセイを実施した。CK 及び LDH の用量依存的な減少が認められたが、毒性に関する懸念は他に特定されなかった。膵臓の所見は被験物質と関連ありと判断されたが、相関する臨床病理所見の欠如及び動物の全体的な健康状態に対する有害な影響がないことから毒性変化ではないと考えられた。

ラット 6 カ月間毒性試験及びトキシコキネティクス試験では、投与 5 日以降 1000 mg/kg/日で投与に関連した死亡が認められ、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮及び／又は好中球浸潤からなる消化管の病理組織学的変化及びリンパ球枯渇を含む胸腺の病理組織学的変化が認められた。ラットに BGB-3111 を最大 300 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与したところ、毒性学的に重要な変化は認められなかった。毒性及びトキシコキネティクスプロファイルは過去の反復投与試験と同様であり、6 カ月間の投与期間中に明らかな毒性増加は認められなかった。

イヌ 28 日間毒性試験では、100 mg/kg/日まで死亡及び有害毒性は認められなかった。一過性及び散発的な軟便及び嘔吐は、主に投与期間中に 100 mg/kg/日で認められた。30 及び 100 mg/kg/日では、投与期間終了時にフィブリノゲンの軽度でわずかな増加が認められた。投与期間終了時に 10 mg/kg/日以上で脾臓で軽微又は軽度のリンパ球枯渇が認められた。MTD は 100 mg/kg/日超と判断された。

イヌ 13 週間毒性試験では、100 mg/kg/日までの用量で死亡は認められなかった。被験物質に関連する変化は、イヌ 28 日間毒性試験と一致していた。追加の毒性の懸念は特定されなかった。

イヌ 9 カ月間毒性試験では、100 mg/kg/日までの用量で被験物質に関連した死亡及び有害作用は認められなかった。被験物質に関連する変化は、それ以前に実施したイヌ反復投与毒性試験と一致しており、追加の毒性の懸念は特定されなかった。

全身曝露量は用量に比例して増加し、雌ラットでの曝露量が雄ラットよりわずかに高かったことを除き、明白な性差や蓄積は認められなかった。300 mg/kg のラット及び 100 mg/kg のイヌにおける血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は、臨床用量（320 mg/日）でのヒト全身曝露量の約 14～32 倍であった（Module 2.6.7, Section 3）。

ラットの受胎能試験では、雄に交配前 4 週間及び交配期間を通して連日投与した。雌には交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 7 日まで連日投与した。雌雄いずれにおいても受胎能に対する影響は認められなかったが、最高用量である 300 mg/kg/日で、精子の形態異常及び着床後胚損失の増加が認められ、この用量での全身曝露量（AUC）はヒトの臨床用量の 10 倍超であった。

ラット胚・胎児毒性試験で、ラットに BGB-3111 を 30 mg/kg/日から 150 mg/kg/日の用量で経口投与したところ、全用量群でラット胎児に 2～3 の心腔の発現率の増加（0.3～1.5%）が認められ、150 mg/kg/日で発現率が最も高かったものの、それ以外に胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。ウサギ胚・胎児毒性試験で、ウサギに BGB-3111 を最大 150 mg/kg/日で経口投与したところ、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。150 mg/kg/日で着床後胚損失率のわずかな増加（対照群の 3.1%に対し 9.3%）が認められた。30 mg/kg/日群のラット及び 150 mg/kg/日群のウサギの全身曝露量は、それぞれヒトの臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）の約 4 倍及び 23 倍であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験で、母動物に 150 mg/kg/日までの用量で着床から離乳まで投与したところ、BGB-3111 投与群の出生児における複数の眼病変の発現率（26～42%）及び重症度が同時対照群（26%）と比較して高かったものの、母動物及び出生児に出生前及び出生後の発生毒性は認められなかった。

*In vitro* Ames 試験及び染色体異常試験、並びにラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験を含むコアバッテリー遺伝毒性試験では、変異原性及び染色体異常誘発毒性は認められなかった。

2 つの相補的（定量的）構造活性相関［(Q)SAR］法を用いて、特定された不純物計 46 種類の変異原性を評価した。また、ICH M7 に基づく細菌変異原性（Ames）アッセイで検討した。これらの不純物はいずれも変異原性に対し陰性であると判断された。

BGB-3111 が光毒性を示す可能性について、ICH S10 に従って評価した。光化学的特性及び得られている非臨床及び臨床データに基づくと、BGB-3111 が光毒性を示す潜在的リスクは低いと考えられる。

アクリル酸は、同定されている代謝物のうち、ヒト血漿中の総薬物曝露の 10%を超えると考えられる唯一の代謝物で、血漿中の総放射能（TRA）AUC の 48.14%を占める。文献に基づくリスク評価では、BGB-3111 320 mg/日で 1 日 2 回投与する臨床用量から生じるアクリル酸の量は、安全性の懸念を引き起こすことはないと結論付けられた。

要約すると、BGB-3111 の毒性試験では良好な安全性プロファイルが示された。ラットでは 300 mg/kg までの用量で 6 カ月まで、イヌでは 100 mg/kg までの用量で 9 カ月まで、それぞれ被験物質に関連した毒性変化は認められなかった。これらの用量レベルでの両動物種の全身曝露量は、ヒト推奨臨床用量である 320 mg/日の 10 倍超であった。心血管系、呼吸器系及び中枢神経系への影響など、重要な臓器機能に対する安全性の懸念は認められなかった。QT 間隔延長のリスクは低いと考えられる。BGB-3111 は、遺伝毒性試験のコアバッテリー試験である GLP *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、遺伝毒性を示さなかった。
発生及び生殖毒性に関しては、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の最高用量である 300 mg/kg/日で精子の形態異常及び着床後胚損失の増加が認められたこと、ラット胚・胎児発生毒性試験で胎児に 2～3 の心腔の発現率の増加（0.3～1.5%）が認められたこと、ウサギ胚・胎児発生毒性試験の 150 mg/kg/日で着床後胚損失率のわずかな増加が認められたこと、ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験で出生児における複数の眼病変の発現率（26～42%）及び重症度が同時対照群（26%）と比較して高かったことを除き、受胎能、初期胚、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に明らかな毒性は認められなかった。

# 2. 単回投与毒性

## 2.1. Sprague Dawley ラットにおける単回投与毒性

試験番号：180-0062-TX

BGB-3111 をラット 40 匹に、0（溶媒）、250、500 又は 1000 mg/kg（各群雌雄各 5 匹）の用量で単回経口投与したときの毒性を評価した。動物を投与後 14 日間観察し、投与 15 日に剖検した。

製剤を分析し、各用量レベルの濃度及び均一性は名目値の 99%及び 103%以内であった。

試験中に死亡は認められなかった。試験期間を通して、被験物質に関連した所見、一般状態の変化、体重及び体重増加量の変化並びに摂餌量及び眼科検査値の変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群の雌雄で APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）の軽度の短縮が認められたことを除き、いずれの投与動物でも血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査に被験物質に関連した変化は認められなかった。

臓器重量、剖検及び病理組織学的所見に被験物質に関連した変化は認められなかった。

この結果に基づき、本試験の MTD は 1000 mg/kg を超えると考えられた。

## 2.2. イヌにおける単回投与用量漸増 MTD 試験

試験番号：180-0063-TX

本試験では、ビーグル犬に BGB-3111 を漸増用量で経口投与したときの MTD を求めた。4 匹のイヌ（雌雄各 2 匹）に、0.5%（w/v）メチルセルロース溶液の BGB-3111 を 100、300 及び 1000 mg/kg の用量でそれぞれ 1、5 及び 9 日目に強制経口投与した。全動物を安楽死させ、最終投与後 4 日目に剖検した。

製剤を分析したところ、各用量レベルの濃度及び均一性は名目値の 97～99%であった。

試験期間を通して死亡は認められなかった。投与に関連する一般状態の変化は、一過性に認められた嘔吐及び／又は白色便のみであり、これらは 100 又は 1000 mg/kg 投与後の投与日に被験物質が混合した可能性が最も高かった。いずれの投与群でも、体重、摂餌量、眼科検査及び心電図（ECG）に被験物質に関連した変化は認められなかった。

白血球、好中球及びフィブリノゲンの偶発的なわずかな増加を除き、投与動物のいずれにおいても、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査に被験物質に関連した変化は認められなかった。剖検では、剖検所見及び臓器重量に特記すべき変化は認められなかった。

この結果に基づき、本試験の MTD は 1000 mg/kg を超えると考えられた。

# 3. 反復投与毒性

## 3.1. ラットにおける反復投与毒性試験

### 3.1.1. ラットにおける 14 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：NCL-134

14 日間の探索的反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験では、ラット 58 匹（雌雄各 29 匹）を 4 群に割り付け、BGB-3111 を 0（溶媒）、25、75 又は 250 mg/kg/日の用量で経口投与した。

いずれの群でも被験物質に関連した死亡は認められなかった。投与 9 日に 250 mg/kg/日の主試験群の雄 1 匹に強制投与に関連した偶発死が発現し、投与 10 日に 25 mg/kg/日のトキシコキネティクス（TK）群の雄 1 匹に麻酔に関連した死亡が発現した。

いずれの用量群でも、被験物質に関連した一般状態の変化は認められなかった。試験期間を通して、投与群間で体重及び体重増加の変化は認められなかった。

250 mg/kg/日群の雌で認められた白血球の軽度の増加及び雌雄で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼの増加を除き、動物で血液学的検査及び血液生化学検査に被験物質に関連した変化は認められなかった。

全身曝露量は雌雄で用量に比例して増加し、雌における曝露量は、同用量の雄よりも 2.4～3.0 倍高かった（Table 2）。

剖検では、動物に特記すべき観察所見は認められなかった。

Table 2: ラットにおける投与 10 日のトキシコキネティクスパラメータの概要

| **Dose Level** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | | **$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)** | | **$T_{max}$ (h)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (mg/kg/day) | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| 25 | 367.809 | 679.032 | 1037.41 | 3065.075 | 1 | 2 |
| 75 | 1079.85 | 2612.387 | 4856.965 | 11741.6 | 1 | 2 |
| 250 | 2112.544 | 6460.235 | 14806.67 | 40364.68 | 4 | 2 |

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}8h}$: area under the concentration vs time curve from 0 to 8 hours; $C_{max}$=maximum concentration observed; $T_{max}$=time to maximum concentration observed

この結果に基づき、本試験の無毒性量（NOAEL）は 250 mg/kg/日と判断された。

### 3.1.2. ラットにおける 28 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

治験番号：180-0064-TX

本試験では、主試験群（各群雌雄各 15 匹）及び TK 群（対照群雌雄 3 匹、投与群雌雄 9 匹）を含む 4 群に 180 匹（雌雄 90 匹）のラットを割り付け、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は

BGB-3111 を 50、150 又は 500 mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。

投与 1 週目及び投与 4 週目の投与製剤は、調製日及び 2～8°C で保管した後 8 日目又は 9 日目に分析した。各用量レベルでの濃度及び均一性は、名目値の 89～100%の範囲内であった。

500 mg/kg/日群の TK 群の雄 1 匹が、投与 28 日の投与後 4 時間の採血前に死亡していたことを除き、いずれの投与群でも死亡は認められなかった。剖検時に異常所見は認められず、死亡は被験物質と関連なしと判断された。

500 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の雌では、鼻、口、口唇及び/又は眼瞼周囲の痂皮/腫脹、並びに 500 mg/kg/日群の雌雄では流涎及び軟便を含む被験物質関連の一般状態の変化が認められた。回復期間終了時にこれらの徴候は認められなかった。500 mg/kg/日群の雄で認められた摂餌量の減少（対照群の 0.63 倍）を伴わない体重増加量の減少を除き、投与 4 週目でいずれの投与群でも体重及び摂餌量の変化は認められなかった。また、眼科検査では被験物質に関連した変化は認められなかった。

投与 28 日に 500 mg/kg/日群の雌雄で被験物質に関連した白血球、好中球及び網状赤血球の増加、並びに赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められ、50 及び 150 mg/kg/日群の雌でも白血球及び好中球の増加が認められた。試験期間を通して、血液生化学検査及び凝固検査に顕著な毒性学的変化は認められなかった。150 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌に潜血及び/又は赤血球を含む被験物質に関連した尿の変化が認められ、投与 28 日の雄には 500 mg/kg/日群のビリルビンが認められた。これらの変化はいずれも回復期間後には認められなかった。

全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は雌雄共に用量に比例して増加し、雌では雄より曝露量が 1.8～2.9 倍高かった。28 日間の試験期間を通して蓄積は認められなかった（Table 3）。

投与期間終了時に被験物質に関連する肉眼的変化が膵臓、脾臓及び皮膚に認められた。具体的な所見は、500 mg/kg/日の雄 1 匹における膵臓の多巣性暗赤色変色、500 mg/kg/日の雌雄における軽微から軽度の脾臓肥大、500 mg/kg/日の雌雄における皮膚（唇）の軽微な腫脹、並びに 500 mg/kg/日の雄及び 150 mg/kg/日以上の雌における皮膚（唇及び鼻の周囲）の痂皮などが認められ、これらは病理組織学的所見と相関していた。

投与期間終了時に被験物質に関連した臓器重量の変化が認められ、それには、雌雄双方における脾臓重量の増加、雄における前立腺及び精巣上体の重量の減少、雌における肝臓及び副腎重量の増加並びに卵巣、子宮及び胸腺重量の減少が含まれていた。前立腺、精巣上体、卵巣、子宮、副腎及び胸腺の重量変化はストレスに起因するものであった。肝臓重量の増加は肉眼的及び病理組織学的変化と相関せず、脾臓重量の増加は軽微又は軽度の造血亢進と相関していた。被験物質に関連する臓器重量の変化は、回復期間中に脾臓、子宮及び副腎で持続し、肝臓、前立腺、精巣上体、卵巣及び胸腺で完全又はほぼ完全に消失した。

被験物質関連の病理組織学的変化は、膵臓、脾臓、前立腺、盲腸、結腸、直腸、皮膚（唇及び／又は鼻）及び子宮に認められた。これらの所見に含まれていたのは、膵臓の小葉萎縮、間質性線維形成、間質出血、間質性フィブリン蓄積、間質性色素性マクロファージ、間質性混合細胞炎症、間質性単核細胞浸潤、腺房細胞空胞化、膵島の線維形成及び出血、及び／又は膵島周囲のフィブリン蓄積、脾臓のうっ血又は造血亢進の発現率増加、リンパ球枯渇、前立腺の上皮萎縮及び分泌減少、盲腸と結腸の粘膜固有層への混合細胞浸潤、直腸の粘膜固有層の混合細胞浸潤、鼻の皮膚の表皮及び真皮の混合細胞炎症、びらん/潰瘍、血清細胞滲出液、真皮の単核細胞浸潤、口唇の皮膚の表皮及び真皮の漿液性滲出液及び混合細胞炎症、子宮内の子宮無活動の発生率の増加であった。

膵臓では、被験物質に関連した病理組織学的変化が主に 50 mg/kg/日以上の雄で認められ、用量依存性は認められなかった。皮膚では、主に 500 mg/kg/日群の雌雄で口唇及び／又は鼻に変化が認められ、28 日間の回復期間後には認められなかった。その他の被験物質関連の変化は、生理的反応、ストレスに対する一般的な反応、もしくは毒性変化ではないと考えられた。回復期間後、持続性変化として、色素性マクロファージ、単核細胞浸潤、膵臓の膵島線維化、脾臓のうっ血が認められたが、重症度は軽微であった。また、これらの所見は、回復時間が延長された場合完全に消失すると予想される。膵臓及び皮膚の病理組織学的変化は毒性変化であり、28 日間の回復期間後に回復するものと判断された。

Table 3: ラットにおける 28 日間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの概要（180-0064-TX）

| Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 1 | Male | 1830 | 0.5 | 6310 |
| | | Female | 4080 | 0.5 | 13700 |
| | 28 | Male | 1700 | 2.0 | 6300 |
| | | Female | 3400 | 2.0 | 13500 |
| 150 | 1 | Male | 3380 | 1.0 | 17300 |
| | | Female | 8480 | 2.0 | 40000 |
| | 28 | Male | 3080 | 1.0 | 20900 |
| | | Female | 10700 | 2.0 | 59700 |
| 500 | 1 | Male | 5200 | 8.0 | 53600 |
| | | Female | 11500 | 2.0 | 103000 |
| | 28 | Male | 10400 | 2.0 | 70700 |
| | | Female | 11700 | 2.0 | 127000 |

この結果に基づき、本試験の最大耐量（MTD）は 500 mg/kg/日と判断された。

### 3.1.3. ラットにおける 13 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：180-0074-TX

本試験では、主試験群（各群雌雄各 20 匹）及び TK 群（対照群は雌雄各 3 匹、投与群は雌雄各 9 匹）を含む 4 群に計 220 匹（雌雄各 110 匹）のラットを割り付け、溶媒又は BGB-3111 を 30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で 91 日間経口投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。

製剤は、投与 1 日、22 日及び 91 日の調製日、並びに初回調製後 2～8°C での保存後 8 日目に分析した。各用量レベルでの均一性及び安定性を含む分析した全検体の濃度は、名目値の 93～104%であった。

本試験では死亡は認められなかった。被験物質関連の一般状態は、30 mg/kg/日以上の雌及び 300 mg/kg/日の雄において、鼻、口、口唇及び／又は眼瞼周囲の痂皮／腫脹に限定された。投与期間中に 300 mg/kg/日群の雌雄で流涎が認められた。投与期間中、100 mg/kg/日以上の雄のみに体重のわずかな減少が認められ（同時対照群と比較して最大 6%）、100 mg/kg/日以上の雌のみに摂餌量にわずかな統計的に有意な増加が認められた。眼科検査では、被験物質に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査又は尿検査で統計的に有意な変化がいくつか認められたが、これらの変化は、程度が小さい、正常範囲内である、又は病理組織学的所見と相関しない、といったことから、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。これらの変化に含まれるものは、投与期間終了時に認められた、白血球、好中球、単球及び好酸球の増加、カリウム、クレアチンキナーゼ、乳酸脱水素酵素、尿素、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、尿中タンパク質、血液及び／又は赤血球及びビリルビンの検出であった。

投与 13 週目では、リンパ球サブセットに毒性学的に重要な変化は認められなかった。300 mg/kg/日では、雌で被験物質に関連した総 T 細胞の増加、雌雄でヘルパーT 細胞の増加、雌で B 細胞の減少が認められ、薬理作用と考えられた。細胞傷害性細胞及び NK 細胞に変化は認められなかった。

投与 1 日及び 91 日にトキシコキネティクス解析を実施した。全身曝露量は用量に比例して増加し、91 日間にわたり明らかな蓄積は認められなかった。雌では雄よりも全身曝露量［$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び／又は最高濃度（$C_{max}$）］が高かった。$C_{max}$ 比及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 比（雌対雄）は、各用量でそれぞれ 1.9～3.3 及び 1.7～3.9 であった（Table 4）。

臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に被験物質に関連した有害な変化は認められなかった。

投与期間終了時に、300 mg/kg/日で被験物質に関連した絶対及び相対臓器重量の統計的に有意な変化が認められ、これには雌雄の副腎重量の増加、雌の心臓、肝臓、腎臓、脾臓及び胸腺重量の増加が含まれた。このうち雄 2 匹では、相関する病理組織学的な軽微な副腎皮質肥大が認められた

が、残りの臓器重量の変化については、関連する病理組織学的変化は認められなかった。回復期間後、脾臓及び胸腺の重量のみが上昇したままであった。臓器重量の変化はいずれも毒性変化ではないと考えられた。

投与期間終了時に、雌 3 匹（100 mg/kg/日群で 1 匹、300 mg/kg/日群で 2 匹）に、鼻の近くの痂皮が被験物質関連の剖検所見として認められた。これらの所見は、300 mg/kg/日群の雌 2 匹で病理組織学的所見として認められた軽度の表皮好中球滲出液と相関していた。

投与期間終了時に、雌雄ともに全用量群で膵臓に被験物質関連の病理組織学的所見が追加で認められ、雄で発現率が高く、用量反応はなく、100 mg/kg/日以上では雌雄とも肺に認められた。

膵臓の変化の重症度は軽微又は軽度であり、小葉萎縮、間質線維形成、出血、色素性マクロファージ、混合細胞浸潤及び単核細胞浸潤、膵島出血、フィブリン沈着、色素性マクロファージ及び単核細胞浸潤が含まれた。その他の膵臓の変化には、軽微から中等度の膵島線維形成及び軽微な腺房細胞の空胞化があった。膵臓の変化は、相関する臨床病理学的所見がなく、動物の全体的な健康状態に有害な影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと考えられた。回復期間後、膵臓にいくつかの変化が持続したが、所見数及び重症度は減少し、回復時間が長くなると完全に回復することが示唆された。

被験物質に関連する肺の病理組織学的所見は、100 mg/kg/日以上を投与した動物での軽微な肺胞マクロファージの発現率の増加であった。この変化は、動物の全体的な健康状態に有害な影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと考えられた。回復期間後、この所見の発現率は対照群と投与群で同程度であった。

Table 4: ラットにおける 13 週間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの概要（180-0074-TX）

| Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 1 | Male | 1350 | 0.5 | 2990 |
| | | Female | 2610 | 0.5 | 7220 |
| | 91 | Male | 1680 | 0.5 | 4490 |
| | | Female | 4290 | 1.0 | 10300 |
| 100 | 1 | Male | 2670 | 0.5 | 10400 |
| | | Female | 6730 | 0.5 | 33500 |
| | 91 | Male | 3460 | 1.0 | 24700 |
| | | Female | 9450 | 0.5 | 41400 |
| 300 | 1 | Male | 3830 | 0.5 | 22600 |
| | | Female | 10100 | 1.0 | 89100 |
| | 91 | Male | 6050 | 2.0 | 34300 |
| | | Female | 19700 | 1.0 | 96700 |

この結果に基づき、本試験の NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。

### 3.1.4. ラットにおける 26 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：180-0193-TX

本試験では、計 272 匹（雌雄各 136 匹）のラットを主試験群（1～4 群は各群雌雄各 20 匹、5 群は雌雄各 10 匹）及び TK 群（対照群は雌雄各 6 匹、投与群は雌雄各 10 匹）の 5 群に割り付け、溶媒又は BGB-3111 を 30、100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で最長 26 週間経口投与し、その後 6 週間の回復期間を設けた。

1 回目、13 回目及び最終調製液の BGB-3111 製剤を分析した。分析した全検体の濃度及び均一性は、名目値の 96%及び 102%以内であった。

投与に関連した死亡は 1000 mg/kg/日群の動物でのみ認められ、これらの動物は投与 6～9 日に死亡又は瀕死状態のため早期に安楽死させた。1000 mg/kg/日群の残りの動物は、投与 9 日（雄）又は投与 8 日（雌）に早期中止した。生存中の観察所見は、主に瀕死状態に関連していた。病理組織学的変化は主に胃、十二指腸及び胸腺に認められ、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮、消化管の好中球浸潤及び胸腺の著明なリンパ球枯渇であった。さらに、100 mg/kg/日群の雄 1 匹が投与 135 日に死亡し、病理組織学的所見として肺の中等度のびまん性うっ血が認められた。また膵臓では被験物質に関連した変化が認められたが、毒性変化ではないと考えられた。死因は不明であったが、他の投与

動物の状態や用量反応性が認められないことを考慮すると、被験物質との関連はないと判断された。

300 mg/kg/日までの用量を投与した動物では、主に雄で認められた最大 11.33%の経時的な体重減少を除き、一般状態、体重及び摂餌量の著しい異常や変化は認められなかった。試験期間を通して、眼科検査における被験物質に関連した変化は認められなかった。

30、100 又は 300 mg/kg/日群の動物では、白血球、好中球、単球、好酸球、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン／グロブリン、総コレステロール）のわずかな増加、総タンパク質、グロブリン及びトリグリセリドのわずかな減少、並びにカリウム及びクレアチニンキナーゼの用量非依存的な減少を除き、血液学的検査、血液生化学検査及び凝固検査に被験物質に関連した変化は認められなかった。投与動物では、尿糖、潜血及びウロビリノーゲンが認められ、混濁尿の発現率が高かった。これらの変化のいずれも、程度が小さく、病理組織学的変化を伴わなかったために毒性変化とはみなされなかった。リンパ球サブセットに変化は認められなかった。

BGB-3111 30～300 mg/kg/日を投与した動物では、投与期間終了時に毒性変化と想定されるような被験物質に関連した臓器重量の変化、剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。被験物質に関連した臓器重量の変化は、300 mg/kg/日での副腎、心臓、肝臓及び腎臓重量の増加、100 mg/kg/日以上での甲状腺及び胸腺重量の増加であった。相関する病理組織学的変化は、皮質血管拡張を伴う副腎及びびまん性濾胞細胞肥大を伴う甲状腺にのみ認められた。その他の被験物質関連の病理組織学的変化は、膵臓、主気管支を伴う肺及び骨格筋に認められた。膵臓では、主に 30～300 mg/kg/日の雄で、小葉萎縮、間質線維形成/出血、局所フィブリン沈着、間質色素性マクロファージ及び／又は間質単核細胞浸潤の発現率及び重症度が高かった。主気管支を有する肺では、300 mg/kg/日で肺胞マクロファージの発現率増加が認められた。骨格筋では、300 mg/kg/日で単核細胞及び／又は筋線維変性の局所又は多巣性浸潤が認められた。上記の変化は、膵臓の変化を除き、全て回復期間終了時に完全又は部分的に回復した。

BGB-3111 及びその代謝物 BGB-7941 のトキシコキネティクスを、30、100 及び 300 mg/kg/日群では投与 1 日及び 182 日に、1000 mg/kg/日群では投与 1 日及び 7 日又は 8 日に評価した。BGB-3111 及び BGB-7941 のいずれも、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）は投与後 0.5～4.0 時間であった。BGB-3111 の全身曝露量は用量に比例して増加し、明らかな性差や薬物蓄積は認められなかった。BGB-7941 の全身曝露量は用量比例性を下回って増加し、明らかな薬物蓄積は認められなかった。雌では雄よりも全身曝露量が高かった（Table 5、Table 6）。

要約すると、ラットに BGB-3111 を最大 300 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与したところ、毒性学的に重要な変化は認められなかった。1000 mg/kg/日群では、被験物質に関連した死亡が認められた。

Table 5: ラットにおける 26 週間反復投与試験での BGB-3111 のトキシコキネティクスパラメータの概要（180-0193-TX）

| Analyte | Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BGB-3111 | 30 | 1 | Male | 1320 | 0.5 | 4420 |
| | | | Female | 3240 | 0.5 | 8140 |
| | | 182 | Male | 1960 | 0.5 | 6600 |
| | | | Female | 4420 | 0.5 | 9320 |
| | 100 | 1 | Male | 5150 | 0.5 | 23500 |
| | | | Female | 6240 | 0.5 | 26400 |
| | | 182 | Male | 3740 | 0.5 | 26500 |
| | | | Female | 8340 | 2.0 | 36000 |
| | 300 | 1 | Male | 5670 | 0.5 | 38300 |
| | | | Female | 11900 | 2.0 | 104000 |
| | | 182 | Male | 6980 | 2.0 | 52100 |
| | | | Female | 17200 | 2.0 | 87300 |
| | 1000 | 1 | Male | 8200 | 2.0 | 82800 |
| | | | Female | 14900 | 2.0 | 159000 |
| | | 7 | Female | 11000 | 1.0 | 170000 |
| | | 8 | Male | 11400 | 4.0 | 195000 |

Table 6: ラットにおける 26 週間反復投与試験での BGB-7941 のトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0193-TX）

| Analyte | Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BGB-7941 | 30 | 1 | Male | 209 | 1.0 | 878 |
| | | | Female | 604 | 0.5 | 2040 |
| | | 182 | Male | 283 | 2.0 | 1520 |
| | | | Female | 1140 | 0.5 | 3210 |
| | 100 | 1 | Male | 481 | 2.0 | 3760 |
| | | | Female | 1310 | 2.0 | 8390 |
| | | 182 | Male | 457 | 2.0 | 4010 |
| | | | Female | 2400 | 2.0 | 12400 |
| | 300 | 1 | Male | 541 | 2.0 | 5250 |
| | | | Female | 1250 | 2.0 | 13900 |
| | | 182 | Male | 549 | 4.0 | 6280 |
| | | | Female | 3410 | 2.0 | 18400 |
| | 1000 | 1 | Male | 855 | 4.0 | 10100 |
| | | | Female | 1270 | 1.0 | 20100 |
| | | 7 | Female | 1240 | 1.0 | 17600 |
| | | 8 | Male | 1060 | 4.0 | 9110 |

この結果に基づき、本試験の NOAEL は 300 mg/kg/日と判断した。

## 3.2. イヌにおける反復投与毒性試験

### 3.2.1. イヌにおける 14 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：180-0058-TX

本試験では、ビーグル犬 16 匹を 4 群（各群雌雄各 2 匹）に割り付け、溶媒のみ［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111 を 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で経口投与した。

嘔吐及び流涎の一過性及び散発的な発現を除き、死亡は見られず、体重、摂餌量、眼科検査及び ECG に異常変化は認められなかった。

100 mg/kg/日群では、白血球、好中球及びフィブリノゲンのわずかな増加並びに網状赤血球のわずかな減少を除き、投与動物のいずれにおいても血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査で被験物質に関連した変化は認められなかった。

BGB-3111 の全身曝露量は投与 14 日に用量に比例して増加し、雌雄間で差は認められなかった（Table 7）。

剖検では、特記すべき臓器重量の変化及び肉眼的所見は認められなかった。

Table 7:　イヌにおける 14 日間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

| Dose Level (mg/kg/day) | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 10 | Male | 1780 | 1.0 | 3980 |
| | Female | 1740 | 0.8 | 4870 |
| 30 | Male | 4460 | 1.0 | 13000 |
| | Female | 3990 | 1.0 | 12300 |
| 100 | Male | 11100 | 1.0 | 32100 |
| | Female | 8120 | 1.5 | 29100 |

Abbreviations: $AUC_{0-24h}$: area under the concentration vs time curve from 0 to 24 hours; $C_{max}$=maximum concentration observed; $T_{max}$=time to maximum concentration observed

本結果に基づき、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/日と判断した。

### 3.2.2.　イヌにおける 28 日間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：180-0059-TX

本試験では、48 匹（雌雄各 24 匹）のイヌを 4 群（各群雌雄各 6 匹）に割り付け、溶媒のみ［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111 を 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。

投与 1 週目及び投与 4 週目の投与製剤を、調製日及び調製後 8 日目（2～8ºC で保管後）に分析した。各用量レベルでの濃度及び均一性は、名目値の 92～100%の範囲内であった。

本試験期間を通して、いずれの投与群でも死亡は認められなかった。一過性及び散発的な嘔吐並びに軟便が、投与期間中に主に 100 mg/kg/日で認められた。100 mg/kg/日群の雄においてのみ、投与 1 日から 3 日まで軽度ではあるが統計的に有意な摂餌量の減少が見られたことを除き、いずれの投与群でも体重、体温、眼科検査及び ECG に被験物質に関連した変化は認められなかった。

100 mg/kg/日群の雄においてのみ、投与 27 日にフィブリノゲンのごくわずかな増加が認められたことを除き、血液学的検査、血液生化学的検査及び凝固検査で被験物質に関連した変化は認められなかった。

28 日間に渡って全身曝露量（$AUC_{0-24h}$）は用量に比例して増加し、性差及び蓄積は認められなかった（Table 8）。

投与期間終了時に肉眼的病変及び被験物質に関連した臓器重量の変化は認められなかった。投与29日でのみ、10 mg/kg/日以上で被験物質に関連した脾臓の軽微又は軽度のリンパ球枯渇が認められたが、それに相関する血液学及び臓器重量の変化は認められなかった。

Table 8: イヌにおける28日間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0059-TX）

| Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 1 | Male | 2260 ± 513 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 5180 ± 1290 |
| | | Female | 2030 ± 174 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 4910 ± 746 |
| | 28 | Male | 1710 ± 409 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 4370 ± 1030 |
| | | Female | 2000 ± 493 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 5200 ± 841 |
| 30 | 1 | Male | 5020 ± 1640 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 14300 ± 5340 |
| | | Female | 4800 ± 1310 | 1.0 (0.5 - 1.0) | 12100 ± 3820 |
| | 28 | Male | 4330 ± 1210 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 11900 ± 3260 |
| | | Female | 5630 ± 1670 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 14100 ± 4580 |
| 100 | 1 | Male | 10300 ± 3030 | 1.0 (1.0- 2.0) | 36800 ± 12500 |
| | | Female | 12200 ± 2230 | 1.0 (1.0- 2.0) | 43600 ± 3680 |
| | 28 | Male | 8590 ± 2410 | 1.0 (1.0- 2.0) | 35800 ± 11900 |
| | | Female | 10300 ± 2290 | 1.0 (1.0- 2.0) | 39400 ± 8090 |

Data is presented as mean ± SD for $C_{max}$, $AUC_{0-24h}$ values, and median (range) for $T_{max}$ values.

本結果に基づき、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/日と判断した。

### 3.2.3. イヌにおける13週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：180-0075-TX

本試験では、計48匹のイヌ（雌雄各24匹）を4群（各群雌雄各6匹）に割り付け、溶媒又はBGB-3111を10、30又は100 mg/kg/日の用量で91日間経口投与し、その後28日間の回復期間を設けた。

製剤組成は、1回目、4回目及び最後の調製日、並びに1回目調製後2～8°Cで保管後8日目に分析した。均一性及び安定性を含め分析した検体の濃度はすべて、名目値の93～105%であった。

いずれの投与群でも、死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、体温、眼科検査及びECGに毒性学的に重要な変化は認められなかった。投与期間中に一過性及び散発性の軟便／水様便／粘液様便が全群で認められ、10及び100 mg/kg/日群で発現率が高かった。10 mg/kg/日以上の雄では、投与期間中にわずかな体重減少（最大7.4%）が認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査において、重度な変化や毒性学的に重要な変化は認められなかった。白血球数、好中球、単球及びフィブリノゲンのわずかな増加、並びに赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総タンパク質、アルブミン、アルブミン／グロブリン比の減少が、同時対照又はベースライン平均と比較して主に投与 6 週目及び 13 週目に 100 mg/kg/日の用量で認められた。これらの変化はいずれも回復期間後に回復するものと考えられた。これらの変化の程度は小さく、背景データの変動範囲内であり、相関する病理組織学的所見も認められなかったため、毒性変化ではないと考えられた。

投与 1 日及び 91 日にトキシコキネティクス解析を実施した。全身曝露量は用量に比例して増加し、91 日間にわたり性差及び蓄積は認められなかった（Table 9）。

被験物質に関連した臓器重量の変化及び剖検所見は認められなかった。投与期間後、10 mg/kg/日以上の雌雄で、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び脾臓の 1 つ以上の部位に、胚中心の喪失を特徴とする軽微から軽度のリンパ球枯渇が認められた。回復期間後、各用量で 1 匹又は 2 匹に軽微な影響が持続した。腸間膜リンパ節及び脾臓は完全に回復したことから、より長い回復期間があれば下顎リンパ節は完全に回復することが示唆される。観察された軽微なリンパ球枯渇は毒性変化ではないと判断された。

Table 9: イヌにおける 13 週間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0075-TX）

| Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 1 | Male | 2000 ± 252 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 5620 ± 561 |
| | | Female | 1740 ± 451 | 0.5 (0.5 - 1.0) | 4440 ± 626 |
| | 91 | Male | 2090 ± 337 | 0.5 (0.5 - 1.0) | 5390 ± 858 |
| | | Female | 2010 ± 528 | 1.0 (0.5 - 1.0) | 4690 ± 855 |
| 30 | 1 | Male | 5600 ± 1240 | 1.0 (0.5 - 1.0) | 19000 ± 4470 |
| | | Female | 5100 ± 1300 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 16100 ± 4910 |
| | 91 | Male | 5250 ± 1020 | 0.8 (0.5 - 1.0) | 14300 ± 2790 |
| | | Female | 4880 ± 1270 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 14700 ± 3400 |
| 100 | 1 | Male | 15900 ± 1630 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 64400 ± 7190 |
| | | Female | 13100 ± 3040 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 56100 ± 22200 |
| | 91 | Male | 10000 ± 2730 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 35700 ± 9950 |
| | | Female | 9080 ± 4190 | 1.0 (1.0 - 2.0) | 30400 ± 14500 |

本結果に基づき、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/日と判断した。

### 3.2.4. イヌにおける 39 週間反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験

試験番号：180-0192-TX

この試験では、計 48 匹のイヌ（雌雄各 24 匹）を 4 群（各群雌雄各 6 匹）に割り付け、溶媒又は BGB-3111 を 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 39 週間経口投与し、その後 6 週間の回復期間を設けた。

各用量レベルで 1 回目、13 回目、26 回目及び最終回に調製した BGB-3111 製剤を調製日に分析した。均一性を含め分析した検体の濃度はすべて、名目値の 96～101%の範囲内であった。

本試験を通して被験物質に関連した死亡は認められなかった。100 mg/kg/日群の雄 1 匹は、重度のびまん性出血を伴う空腸捻転により死亡した。この所見は投与との関連はないと判断した。被験物質関連の一般状態変化として、唾液分泌、被毛粗剛、軟便／水様便/粘液様便、脱毛症、痂皮、皮膚の肥厚／変色（発赤）、腫脹及び発疹の発現率の増加が認められ、また一過性の振戦及び極度の疲労が認められた。同時対照群と比較して、雄で最大 18.0%、雌で最大 10.9%の用量依存的な体重減少が認められた。さらに、眼科検査では 30 mg/kg/日以上で投与した動物に結膜充血が認められた。これらの変化はいずれも毒性変化ではないと考えられ、回復期間終了までに完全に又は部分的に回復した。摂餌量、体温及び ECG に被験物質に関連した変化は認められなかった。

投与期間中又は回復期間中に、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査で重度もしくは毒性学的に重要な変化は認められなかった。主に 30 mg/kg/日以上で、軽度の変化として、白血球数、好中球、単球、血小板数、フィブリノゲン、及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、並びに赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均血小板容積、総タンパク質、アルブミン、アルブミン／グロブリン比、総ビリルビン、尿素、カルシウム、グルコース、総コレステロール及び／又はトリグリセリドの減少が認められた。

被験物質関連の臓器重量の変化は、前立腺、卵巣及び子宮（子宮頸管を含む）重量の減少に限定され、これらの変化は発情期及び／又は性的成熟度の差に起因するか、ストレス及び／又は栄養状態の変化の結果生じるものと考えられた。病理組織学的所見に毒性変化と考えられるものはなかった。被験物質群では、腸関連リンパ組織におけるリンパ球枯渇又は赤血球貪食が認められた。これらの所見は、10 mg/kg/日群の 3 匹の腸間膜リンパ節における軽微な赤血球貪食を除き、回復期間の終了時には回復していた。

トキシコキネティクス解析を投与 1 日、26 週目及び 39 週目に実施した。$T_{max}$ の中央値は投与後 0.5～1.0 時間に認められ、全身曝露量は 39 週間の投与期間を通して明らかな性差及び蓄積なく用量に比例して増加した（Table 10）。

Table 10: イヌにおける 39 週間反復投与試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約（180-0192-TX）

| Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 1 | Male | 2520 ± 573 | 0.8 (0.5-1.0) | 5350 ± 690 |
| | | Female | 1920 ± 643 | 0.8 (0.5-1.0) | 5210 ± 1110 |
| | 180 | Female | 2470 ± 921 | 0.5 (0.5-1.0) | 5910 ± 1320 |
| | 181 | Male | 2510 ± 489 | 0.8 (0.5-1.0) | 5770 ± 610 |
| | 272 | Male | 2290 ± 636 | 0.8 (0.5-1.0) | 5950 ± 494 |
| | | Female | 2470 ± 877 | 0.8 (0.5-1.0) | 5660 ± 1420 |
| 30 | 1 | Male | 6060 ± 2020 | 1.0 (0.5-1.0) | 17700 ± 5920 |
| | | Female | 6660 ± 292 | 1.0 (0.5-1.0) | 16900 ± 2730 |
| | 180 | Female | 4910 ± 1490 | 1.0 (1.0-2.0) | 14700 ± 2620 |
| | 181 | Male | 4940 ± 1620 | 1.0 (1.0-2.0) | 13800 ± 3250 |
| | 272 | Male | 4800 ± 1600 | 1.0 (1.0-1.0) | 13200 ± 3080 |
| | | Female | 5330 ± 1620 | 0.5 (0.5-1.0) | 12400 ± 1780 |
| 100 | 1 | Male | 13900 ± 4930 | 1.0 (0.5-2.0) | 57700 ± 26400 |
| | | Female | 16500 ± 2160 | 1.0 (1.0-1.0) | 59700 ± 8960 |
| | 180 | Female | 12300 ± 3150 | 1.0 (1.0-1.0) | 45600 ± 10900 |
| | 181 | Male | 11200 ± 2000 | 1.0 (1.0-1.0) | 42300 ± 9590 |
| | 272 | Male | 11500 ± 2520 | 1.0 (1.0-1.0) | 41500 ± 8060 |
| | | Female | 10400 ± 3780 | 1.0 (1.0-1.0) | 36900 ± 11700 |

Data is presented as mean ± SD for $C_{max}$ and $AUC_{0-24h}$ values, and median (range) for $T_{max}$ values.

本結果に基づき、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/日と判断した。

# 4. 遺伝毒性試験

## 4.1. Ames 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験）

試験番号：180-0135-GT

*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに *Escherichia coli* WP2 *uvr* A を用いて、代謝活性化系（Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9）存在下及び非存在下で BGB-3111 の変異原性を評価した。

用量設定試験後、本試験で検討した用量レベルは、すべてのテスト菌株において、S9 mix の有無にかかわらず、プレートあたり 100、250、500、1000、2500 及び 5000 µg であった。細菌を一晩約 15 時間培養した。陰性溶媒対照及び陽性対照を同時に含めた。

本試験で使用した BGB-3111 に関し、調製日における濃度及び均一性について分析した。各用量レベルで測定された分析検体の濃度はすべて、名目値の 104%及び 107%以内であった。

試験の妥当性は、陰性対照及び陽性対照、テスト菌株の特性検査、並びに試験施設の背景データとの一貫性により確認した。

S9 代謝活性化系存在下又は非存在下で BGB-3111 を添加したテスト菌株では、復帰突然変異体数に有意な増加は認められなかった。S9 mix の存在下又は非存在下でのいずれの用量レベルでも、復帰突然変異コロニー数は、同時陰性対照と比較して TA98、TA100 及び WP2 *uvr* A では 2 倍未満、TA1535 及び TA1537 では 3 倍未満であった。さらに、用量反応性は認められなかった。2500 及び／又は 5000 µg/プレートで、わずかな又は明らかな細胞毒性及び沈殿物が認められた。

以上のデータに基づくと、この条件下での Ames 試験で、BGB-3111 は陰性であった。

BGB-3111 は、開発初期段階で実施された簡易 Ames 試験でも陰性を示した（Module 4.2.3.3.1、試験番号：180-0049-GT）。

## 4.2. *In vitro* 染色体異常試験

試験番号：180-0136-GT

活性化系（Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝 S9）の存在下又は非存在下で、チャイニーズハムスター卵巣（CHO-WBL）細胞を用いた染色体異常試験を行い、BGB-3111 の染色体異常誘発能を検討した。活性化系存在下では細胞を BGB-3111 で 3 時間又は 22 時間処理し、活性化系非存在下では 3 時間処理した。すべての細胞は、BGB-3111 による処理開始後 22 時間培養した。

最終的な変異原性試験で使用した BGB-3111 の組成について、濃度及び均一性を分析した。濃度及び均一性について分析した検体はすべて、名目値の 95%及び 103%以内であった。

用量設定試験の細胞毒性及び沈殿の結果に基づき、本試験で用いる用量レベルは以下のとおりとした。

| Treatment Condition | Treatment Time | Harvest Time | Concentrations (µg/mL) |
|---|---|---|---|
| S9 activated | 3 hours | 22 hours | 10, 20, 50, 60, 70, 80, 90 |
| Non-activated | 3 hours | | 10, 20, 50, 60, 70, 80, 90 |
| | 22 hours | | 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 |

本試験は、陰性（溶媒）対照及び陽性対照と同時に設定し、2 回実施した。いずれの用量レベルでも培地に沈殿物は認められなかった。顕微鏡観察時に割り当てられた用量レベルは細胞毒性に基づいており、以下に要約するように、細胞毒性が約 50%の用量レベルが 1 つ、低い用量レベルが 3 つ以上含まれていた。

| Treatment Condition | Treatment Time | Harvest Time | Concentrations (µg/mL) |
|---|---|---|---|
| S9 activated | 3 hours | 22 hours | 10, 20, 50, 60 |
| Non-activated | 3 hours | | 10, 20, 60, 80 |
| | 22 hours | | 5, 10, 30 |

非活性化及び活性化処理系列では、いずれの濃度でも構造異常を有する細胞の割合に有意な増加は認められなかった。S9 活性化群及び非活性化群において、3 時間処理後に、最高濃度で核内倍加を示す細胞が明らかに増加した。

同時陽性対照であるシクロホスファミド一水和物及びマイトマイシン C は、構造異常を有する細胞の割合の有意な増加を誘導した。同時溶媒対照における構造異常を有する細胞の割合は、試験施設の背景データと同程度であった。

以上のデータに基づき、本試験の条件下で、BGB-3111 は CHO-WBL 細胞における構造的染色体異常の誘発に対して陰性であると結論付けた。

## 4.3. ラットを用いた骨髄小核試験

試験番号：180-0137-GT

この試験では、成熟 SD ラットに BGB-3111 を単回強制経口投与し、骨髄中の多染性赤血球（MN-PCE）の小核をスコアリングすることにより BGB-3111 の染色体異常誘発能を評価した。陽性対照群にはシクロホスファミド一水和物（CP）を投与した。

用量設定試験の MTD 及び骨髄毒性の結果に基づき、本試験では高用量として 2000 mg/kg を選択した。動物（70 匹）を 7 群（各群雌雄各 5 匹）に割り付け、溶媒（第 1 群及び第 2 群）、BGB-3111（第 3 群～第 6 群）又は陽性対照（第 7 群）を 1 回投与した。第 3 群、第 4 群、第 5 群及び第 6 群の用量は、それぞれ 500、1000、2000 及び 2000 mg/kg であった。第 1、3、4、5 及び 7 群の動物は投与後約 24 時間に剖検し、第 2 及び 6 群の動物は投与後約 48 時間に剖検した。

最終試験で使用した BGB-3111 は濃度及び均一性について分析され、いずれも名目値の 100%及び 101%以内であった。

いずれの用量でも、一般状態及び体重に見た目の変化や毒性学的に重要な変化は認められなかった。1000 及び 2000 mg/kg を投与した動物では、軟便／黄色便及び肛門性器領域の被毛の汚れが認められた。

BGB-3111 投与群では、投与後 24 時間及び 48 時間のいずれにおいても明らかな骨髄細胞毒性は認められなかった。

投与後 24 時間及び 48 時間のいずれにおいても、小核の形成及び MN-PCE の頻度に生物学的に意味のある増加は認められなかった。データはすべて試験施設の背景データの正常範囲内であり、同時対照データと同程度であった。一方、陽性対照物質では、同時対照溶媒群と比較して、雌雄ラットで小核形成の統計的に有意な増加が認められた（$p \leq 0.05$、ANOVA）。

上記データに基づき、本ラットの骨髄小核試験では BGB-3111 は陰性と結論付けられた。

# 5. がん原性試験

がん原性試験は、ICH S9 ガイダンスにより、重度又は生命を脅かす悪性腫瘍患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬には必要とされていないことから、実施しなかった。

# 6. 生殖発生毒性試験

## 6.1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験番号：180-0196-DR

受胎能及び着床までの初期胚発生に対する BGB-3111 の影響を雌雄ラットで評価した。300 mg/kg までの用量では、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する被験物質に関連した影響は認められなかった。NOAEL は、300 mg/kg/day と判断した。

この試験では、ラット 192 匹（雌雄各 96 匹）を 4 群に無作為に割り付け、BGB-3111 を 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で経口投与した。雄は交配前 4 週間及び交配中から投与終了まで連日投与を行った。雌は交配前 2 週間及び交配期間中、妊娠 7 日まで連日投与を行った。膣栓又は膣垢中の精子が検出された雌は交配が成功したと考えられた。雌は妊娠 15 日に剖検した。雄は投与 55 日から 58 日に剖検した。

100 mg/kg/日の投与群の雄 2 匹が投与 31 日及び 57 日に死亡した。これらの動物はいずれも、死亡前に一般状態、体重及び摂餌量に関する異常は認められなかった。剖検では肉眼的病変は認められなかった。死亡は、一般状態の変化や用量依存性が見られなかったことから、被験物質に関連するものではないと判断された。

BGB-3111 300 mg/kg/日を投与した動物では、被験物質に関連する一般状態の所見は軟便及び鼻周囲の物質に限定された。これらの所見は被験物質に関連すると考えられたが、毒性変化ではないと考えられた。

この試験において、被験物質に関連した変化は認められなかった項目は、体重、妊娠子宮重量、摂餌量、発情周期、交配期間、受胎能データ（雄交尾指数、雄受胎能指数、雌交尾指数、雌受胎能指数、及び繁殖力指数）、剖検所見、生殖器重量、胎盤検査、同腹仔のデータ（黄体数、着床数、生存胎児数、胚吸収、着床前胚損失）、精子運動及び精子数であった。しかし、300 mg/kg/日では、12%の着床後胚損失（対照群では 6%）及び精子の形態異常が認められた。

さらに、ラット又はイヌを用いた 28 日間及び 91 日間の反復投与試験では、生殖器に肉眼的病変及び病理組織学的変化は認められず、受胎能障害のリスクは低いことが示唆された。

## 6.2. 胚・胎児発生に関する試験

### 6.2.1. SD ラットにおける胚・胎児発生毒性試験

試験番号：180-0161-TX

この試験では、交配した雌ラット 128 匹を主試験（25 匹／群）及び TK 試験（対照群に 4 匹、投与群に 8 匹／群）を含む 4 群に無作為に割り付け、妊娠 6～17 日に溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロ

ース］又は BGB-3111 を 30、75 又は 150 mg/kg/日の用量で経口投与した。妊娠 20 日に主試験の動物すべてに対し、剖検及び帝王切開を実施した。

妊娠 6 日及び 17 日に TK 試験動物から血液検体を採取した。$T_{max}$ は投与後 0.5～2.0 時間であった。全身曝露量は用量に比例して増加し、顕著な薬物蓄積は認められなかった（Table 11）。

母ラットでは、死亡及び被験物質に関連した一般状態の変化は認められなかった。150 mg/kg/日で初回投与日（妊娠 6～7 日）に認められた摂餌量の軽度の減少を除き、体重、体重増加量及び摂餌量に有意な変化は認められなかった。母ラットに肉眼的病変は認められなかった。

妊娠子宮重量、黄体数、着床部位数、生存胎児数、着床前及び着床後胚損失、胎児体重、胎児頭臀長及び性比に、投与に関連した変化は認められなかった。

150 mg/kg/日群の胎児 323 例中 5 例（同腹児 2 例）に三腔心が認められたことを除き、胎児に被験物質に関連した外表、内臓及び骨格の奇形は認められなかった。30 mg/kg/日群では胎児 338 例中 1 例に三腔心、75 mg/kg/日群では胎児 372 例中 1 例に二腔心が認められた。

要約すると、30、75 又は 150 mg/kg/日の用量で BGB-3111 を経口投与したとき、母ラットにおける投与に関連した胚・胎児の死亡及び明らかな毒性は認められなかった。いずれの用量でも催奇形性は認められなかったが、30、75 及び 150 mg/kg/日群の胎児において、それぞれ三腔心 1 例（0.3%）、二腔心 1 例（0.3%）及び三腔心 5 例（1.5%）が認められた。

Table 11:　ラットにおける BGB-3111 の胚・胎児発生毒性試験でのトキシコキネティクス

| Dose (mg/kg/day) | GD | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 30 | 6 | 3650 | 0.5 | 9310 |
| | 17 | 3030 | 1.0 | 11200 |
| 75 | 6 | 6860 | 0.5 | 35600 |
| | 17 | 6690 | 2.0 | 34600 |
| 150 | 6 | 10300 | 1.0 | 49700 |
| | 17 | 7690 | 1.0 | 45000 |

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $C_{max}$=maximum concentration observed; GD=Gestation Day; $T_{max}$=time to maximum concentration observed.

### 6.2.2.　ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験

試験番号：180-0167-TX

この試験では、交配済みの雌ウサギ 156 匹を 4 つの主試験群（35 匹／群）及び 4 つの TK 群（4 匹／群）に無作為に割り付け、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111 を妊娠 6 日から 18 日まで 30、70 又は 150 mg/kg/日の用量で経口投与した。妊娠 29 日に生存した主試験の動物すべてに対し、剖検及び帝王切開を実施した。

妊娠 6 日及び 18 日に TK 試験動物から血液検体を採取した。$T_{max}$ の中央値は、ほとんどが投与後 1.0 時間に認められた。全身曝露量は用量に比例して増加し、薬物の蓄積は認められなかった（Table 12）。

主試験の 0、30、70 及び 150 mg/kg/日群では、交配した雌 35 匹のうち、それぞれ 26、24、25 及び 22 匹が妊娠した。本試験期間を通して被験物質に関連した死亡及び流産は認められなかった。ストレスや技術的な過誤により、0、30、70 及び 150 mg/kg/日群において、35 匹のうちそれぞれ 2 匹、1 匹、1 匹及び 2 匹に被験物質と関連のない死亡が認められた。流産は、0、30、70 及び 150 mg/kg/日群でそれぞれ 1、3、4 及び 0 匹に認められた。150 mg/kg/日群での調整体重変化の減少を除き、体重及び調整体重に明らかな変化は認められなかった。投与期間中、全用量で軽度の摂餌量減少が認められたが、これは食欲不振及び排便減少が観察されたことと相関していた。母ウサギに被験物質に関連した肉眼的病変は認められなかった。

150 mg/kg/日群で同時対照群と比較して着床後胚損失率がわずかに高かった（それぞれ 9.3%対 3.1%）ことを除き、妊娠子宮重量、黄体数、着床部位数、生存胎児数、生存不能胚・胎児数、着床前及び着床後胚損失、性比、胎児体重及び胎児頭臀長に被験物質に関連した変化は認められなかった。胎児に被験物質に関連した外表、内臓及び骨格の異常は認められなかった。

要約すると、BGB-3111 を 30、70 及び 150 mg/kg/日の用量で経口投与したとき、150 mg/kg/日で着床後胚損失率がわずかに高かったことを除き、母ウサギにおける投与に関連した胚・胎児発生毒性や明らかな毒性、及び胎児の催奇形性は認められなかった。NOAEL は 150 mg/kg/日と判断し、妊娠 18 日の平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 13900 ng/mL 及び 69200 h·ng/mL であった。

Table 12: ウサギにおける BGB-3111 の胚・胎児発生毒性試験でのトキシコキネティクス

| Dose (mg/kg/day) | GD | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 30 | 6 | 4350 ± 1250 | 1.5 (1.0 - 2.0) | 23700 ± 2060 |
| | 18 | 5810 ± 1950 | 1.0 (0.5 - 1.0) | 21600 ± 7790 |
| 70 | 6 | 12100 ± 1870 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 55600 ± 1250 |
| | 18 | 9230 ± 1370 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 52500 ± 10500 |
| 150 | 6 | 18100 ± 4750 | 1.0 (1.0 - 1.0) | 119000 ± 15500 |
| | 18 | 13900 ± 2640 | 1.0 (1.0 - 2.0) | 69200 ± 3340 |

Note: Data is presented as mean ± standard deviation for $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24h}$ values, and median (range) for $T_{max}$.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the concentration vs time curve from 0 to 24 hours; $C_{max}$=maximum concentration observed; GD=Gestation Day; $T_{max}$=time to maximum concentration observed.

## 6.3. 出生前及び出生後の発生に関する試験

試験番号：180-0228-DR

交配済みの雌ラット 96 匹を第 1 群、第 2 群、第 3 群、第 4 群（24 匹／群）に無作為に割り付け、妊娠 6 日から授乳 21 日まで、溶媒又は BGB-3111 を 30、75 及び 150 mg/kg/日の用量で経口投与した。

初回及び最終被験物質溶液の組成を分析したところ、BGB-3111 の濃度及び均一性は名目値の 94%及び 101%以内であった。

試験期間中、F0 及び F1 動物のいずれにおいても被験物質に関連した死亡は認められなかった。

F0 雌では、75 mg/kg/日群及び 150 mg/kg/日群で、妊娠及び／又は授乳期間中に被験物質に関連した一過性の軽度の流涎、口唇及び鼻周囲の赤色／褐色物質の腫脹が認められた。150 mg/kg/日で妊娠 6 日から 9 日まで軽度の摂餌量減少（-12.2%）が認められたことを除き、体重及び摂餌量に被験物質に関連した変化は認められなかった。肉眼的病変は認められなかった。同腹児数、黄体数、着床部位、着床前及び着床後胚損失、性比、出生児の生存率など、生殖機能に関し投与に関連した変化は認められなかった。

F1 動物では、以下に記載する眼病変を除き、本試験期間を通して被験物質に関連する一般状態の異常は認められなかった。授乳中、発情期の開始期及び／又は中絶時に体重の軽度な変化として 5～7%の減少が認められたが、摂餌量に明らかな変化は認められなかった。肉眼的観察、同腹児のデータ、発達、反射及び感覚機能、自動運動活動検査、機能観察総合評価法、及び加速ロータロッド試験において、投与に関連した変化は認められなかった。発情周期、交配、受胎能及び受胎指数、妊娠子宮重量、黄体数、着床部位、生存胚、非生存胚、着床前及び着床後胚損失の評価により、生殖発生毒性は認められなかった。

F1 動物の全群で眼病変が認められ、対照群と比較して投与群で発現率及び重症度が高かった。発現率は、対照群では 26%であったのに対し、投与群では 26～42%であった。眼病変としては、散瞳薬への反応の欠如又は不完全な反応、白内障、角膜混濁、眼内構造不明、不明瞭な眼底などがあり、眼内炎症に関連がある可能性があった。若齢 SD ラットで自然発生性眼病変が過去に報告されており、同時対照群で観察されたことを考慮すると、この試験で観察された眼病変の発現率の増加は、被験物質と関連はあるものの、臨床的意義を有するか否かは不明である（Kuno et al 1991）。

要約すると、妊娠 6 日～授乳 21 日に BGB-3111 を 30、75 又は 150 mg/kg/日の用量で F0 動物に経口投与したとき、F1 動物の眼病変を除き、出生前及び出生後の明らかな発生毒性は認められなかった。本試験では、F1 動物の眼病変を除き、NOAEL は 150 mg/kg/日と判断された。

# 7. 幼若動物を用いた毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。

# 8. 局所刺激性

BGB-3111 の局所刺激性に関し、個別の試験は実施しなかった。

ラットに最大 300 mg/kg/日を 6 カ月間、イヌに 100 mg/kg/日を 9 カ月間経口投与した後、明らかな消化管炎症は認められなかった。

消化管における投与に関連する変化として、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮及び／又は好中球浸潤を伴う病理組織学的変化が、1000 mg/kg/日を投与したラットにおいてのみ、5 日間の投与後に認められた。この時の全身曝露量（AUC）は、ヒトでの臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）における全身曝露量の約 66 倍であったため、臨床的リスクは軽微であると考えられる。

# 9. その他の毒性試験

## 9.1. 光毒性の評価

BGB-3111 が光毒性を有する可能性について、ICH S10 に従って評価した。

BGB-3111 の光吸収は 290～320 nm（UVB）でのみ認められ、モル吸光係数（MEC）は 1000 L $mol^{-1}$ $cm^{-1}$ を超え、320 nm を超える吸収は認められなかった。また、BGB-3111 に 4500 ルクスの光を照射したところ、光安定性を示した。さらに、BGB-3111 は、半減期が短く、組織蓄積を伴わない良好な薬物動態プロファイルを有する。

ICH S10 の情報に基づくと、UVB の表皮の透過はわずかであることから、UVB でのみ認められた紫外線吸収は、全身曝露の医薬品ではほとんど問題にならないと考えられる。また、400 nm 未満の光のみを吸収する化合物に関しては、400 nm 未満の光の角膜、水晶体及び硝子体への透過は限られ、成人の網膜には達しないため問題にならないと考えられる。加えて、ラット及びイヌを用いたそれぞれ最長 6 カ月及び 9 カ月の BGB-3111 の反復投与毒性試験では、眼科検査で眼に有害作用は認められなかった。

BGB-3111 の光化学的特性、入手可能な非臨床データ及び一般情報に基づくと、BGB-3111 の光毒性の潜在的リスクは低いと考えられる。

## 9.2. 代謝物評価

BGB-7941 はラットにおいて主要な循環血中代謝物であることが特定され、ラット血漿中の TRA の 10%超を占めていた。これに対し、BGB-7941 のヒト血漿中での放射能は、TRA の 5.73%にとどまった。ヒト血漿中の TRA の 10%未満であったため、それ以上の試験は実施しなかった。

ヒト血漿中の BGB-3111 代謝物で最も多いものは、アクリル酸であることが特定され、TRA AUC の 48.14%を占めていた（試験番号：CSR BGB-3111-105）。また、標識体を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるプロファイリングにより、標識投与物質中にアクリル酸が存在する可能性が示唆された。

動物試験では、アクリル酸は代謝物として検出されなかった（報告書番号：RTC01116）。アクリル酸は BTK 阻害の薬理活性を示さなかった（報告書番号：R01-BIOL-155）。また、非臨床動物種におけるその毒性プロファイルは広範に検討され、文献として報告されている（Module 2.6.4）。さらに、これまでの臨床試験では、アクリル酸に関連する有害事象は特定されていない。

公表されている動物試験に基づくと、アクリル酸の主な影響は局所刺激であり、病変は、単回及び反復曝露後に、投与経路ごとに想定される接触部位を中心に見られた（鼻／気道、肺、眼、皮膚又は胃への病変）。概して、アクリル酸は遺伝毒性及びがん原性を示さないと考えられた。実験動物において、先天異常、生殖への悪影響、及び生殖器官への損傷は引き起こさなかった

（ARKEMA, GPS 安全性概要）。全身曝露量が低いと健康への影響はほとんどもしくは全く認められなかったが、曝露量が高い場合には死亡に至った（US EPA, 1994）。

アクリル酸に関する動物毒性の広範な情報が得られており、米国環境保護庁はアクリル酸曝露によるヒトの健康リスクの評価を行っている。それによると、アクリル酸の長期経口参照用量（p-RfD）は 0.5 mg/kg/日と推奨されている。ヒトマスバランスデータに基づくと、BGB-3111 320 mg を投与した場合、その 2.83%が体内でアクリル酸に変換される。これは、60 kg のヒトにおいて約 0.02 mg/kg/日のアクリル酸用量に相当し、推奨経口参照用量の約 22 分の 1 以下である。

文献に基づくリスク評価の結果、臨床用量 320 mg/日で BGB-3111 から生成されるアクリル酸の量は、安全上の懸念にはならないと結論付けられた。

## 9.3. 不純物の評価

Module 4.2.3.7.61 及び Module 4.2.3.7.62

BGB-3111 の原薬及び／又は製剤中に特定された 46 種類の不純物の変異原性を、ICH M7 ガイドラインに従って簡易 Ames 試験又は *in silico* 解析により評価した。エキスパートルールベースの予測と統計ベースの予測の両方を使用するソフトウェアである [redacted] バージョン [redacted] および [redacted] を用いて *in silico* 解析を行った。

BGB-3111 及びその不純物である BGB-5984（代替コード：BG-4）、BGB-4103、BGB-5985（代替コード：BG-8）、BGB-3111-BG-10-IM5（代替コード：BGB-10535）、BGB-3111-BG-4-IM1（代替コード：BGB-10527）及び BGB-6372 の変異原性の可能性を簡易 Ames 試験で評価したところ、陰性であった。その他の不純物はすべて、[redacted] で陰性であることを確認した。

全体として、BGB-3111 原薬及び／又は製剤で特定された不純物を評価したところ、変異原性は認められなかった。

## 10. 考察及び結論

ラット及びイヌのいずれにおいても、1,000 mg/kg までの単回経口投与で死亡は認められなかった。5 日間の投与後、1,000 mg/kg/日のラットでのみ投与に関連した死亡が認められ（試験番号：180–0193-TX）、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮及び／又は好中球浸潤を伴う胃腸管の病理組織学的変化が認められた。この全身曝露量（AUC）はヒトの臨床用量レベル（320 mg/日、1 日 2 回）における全身曝露量の約 66 倍であったため、臨床リスクは軽微であると考えられる。

ラットでは 300 mg/kg までの用量で 6 カ月間、イヌでは 100 mg/kg までの用量で 9 カ月間、毒性学的な意義やヒトへの関連性を有する所見、標的臓器の変化及び病理組織学的変化は認められなかった。被験物質に関連した変化［白血球の増加及び赤血球の減少、ラットでのみ認められた膵臓の可逆的な病理組織学的変化、脾臓、前立腺、大腸（盲腸、結腸及び直腸）、皮膚及び子宮の変化］は軽度であり、毒性変化ではないと考えられた。ラットでのみ認められた膵臓の変化は、BTK 阻害剤の種特異的クラス効果であり、ヒトへの関連性はないと考えられた（Bhaskaran et al 2018）。

全身曝露量は用量に比例して増加したが、明らかな性差及び蓄積は認められなかった。ただし、雌ラットの曝露量は雄ラットよりわずかに高かった。300 mg/kg/日群のラット及び 100 mg/kg/日群のイヌにおける全身曝露量（AUC）は、臨床用量レベル（320 mg/日）でのヒト全身曝露量の約 14～32 倍であった。

発生毒性試験及び生殖毒性試験では、評価に用いた用量は、全身曝露量（AUC）で換算すると、ヒト臨床用量レベルの 4～25 倍の範囲であった。最高用量である 300 mg/kg/日で精子の形態異常及び着床後胚損失の増加が認められたことを除き、雌雄ラットの受胎能に毒性変化は認められなかった。ラットにおいて、胚・胎児発生試験の全用量群で胎児の二腔心又は三腔心の発生頻度の増加（0.3～1.5%）が見られたこと、及びウサギの 150 mg/kg/日で着床後胚損失率のわずかな増加が認められたことを除き、ラット及びウサギで胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。また、ラットにおいて同時対照群（26%）と比較して、BGB-3111 投与群の出生児における眼病変の発現率の増加（26～42%）及び重症度の増加を除き、明らかな出生前及び出生後の発生毒性は認められなかった。対照群では眼病変が認められること、及びこれは若齢の Sprague Dawley ラットでよく見られる背景所見でもあることから、この所見の臨床的意義は不明である。

BGB-3111 のコアバッテリー遺伝毒性試験では遺伝毒性の可能性は認められず、想定される合計 46 種類の不純物についても変異原性は特定されなかった。ヒト代謝物に対する安全上の懸念も特定されず、光毒性のリスクは低いと考えられた。

要約すると、BGB-3111 のプロファイルは一連の非臨床試験で十分に検討され明らかとなっており、毒性試験において重大な安全上の懸念は特定されなかった。この非臨床試験パッケージは、本剤の臨床使用における意図及び製造販売承認申請を裏付けるのに十分であると考えられる。

# 11. 参考文献

Bhaskaran, M., Cornwell, P.D., Sorden, S.D., Elwell, M.R., Russell, N.R., Pritt, M.L., and Vahle, J.L. (2018). Pancreatic Effects of a Bruton's Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent. Toxicol Pathol 46, 460-472.

Kuno, H., Usui, T., Eydelloth, R.S., and Wolf, E.D. (1991). Spontaneous ophthalmic lesions in young Sprague-Dawley rats. J Vet Med Sci 53, 607-614.

US EPA (1994). INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS 4 (AEGLs). 72.

# 目次

1. 毒性試験：概要 ..... 2
2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の概要 ..... 7
3. トキシコキネティクス：要約 ..... 8
4. 原薬：要約 ..... 11
5. 単回投与毒性試験 ..... 14
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 15
7. 反復投与毒性試験：重要な試験 ..... 16
7.1. 反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 ..... 16
7.2. 反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 ..... 27
7.3. 反復投与毒性試験：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 ..... 35
7.4. 反復投与毒性試験：イヌにおける 28 日間経口投与毒性試験 ..... 47
7.5. 反復投与毒性試験：イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験 ..... 49
7.6. 反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 ..... 54
8. 遺伝毒性試験：*In vitro* ..... 62
8.1. 遺伝毒性 *In vitro* 簡易 Ames 試験（非 GLP） ..... 62
8.2. Ames 試験（GLP） ..... 62
8.3. 染色体異常試験 ..... 65
9. 遺伝毒性試験：*In vivo* ..... 67
10. がん原性試験 ..... 69
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 69
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 ..... 70
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ..... 73
13.1. ラットにおける胚・胎児発生毒性試験 ..... 73
13.2. ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験 ..... 75
14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験 ..... 77
15. 幼若動物毒性試験 ..... 87
16. 局所刺激性試験 ..... 87
17. その他の毒性試験 ..... 87
17.1. 光毒性の可能性の評価 ..... 87
17.2. 代謝物毒性評価 ..... 87
17.3. 不純物の変異原性評価 ..... 88

略語一覧は Module 2.6.1 に記載。

# 1. 毒性試験：概要

**被験物質：BGB-3111**

| Type of Study | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Single-Dose Toxicity** | | | | | | | | |
| | Rats, Sprague Dawley | Gavage | - | 0, 250, 500, 1000 | Yes | [redacted] | 180-0062-TX | Module 4.2.3.1-1 |
| | Dogs, beagle | Oral Intubation | - | 100, 300, 1000 | Yes | [redacted] | 180-0063-TX | Module 4.2.3.1-2 |
| **Repeat-Dose Toxicity** | | | | | | | | |
| | Rats, Sprague Dawley | Gavage | 14 days | 0, 25, 75, 250 | No | BeiGene | NCL-134 | Module 4.2.3.2-1 |
| | Rats, Sprague Dawley | Gavage | 28 days | 0, 50, 150, 500 | Yes | [redacted] | 180-0064-TX | Module 4.2.3.2-2 |
| | Rats, Sprague Dawley | Gavage | 13 weeks | 0, 30, 100, 300 | Yes | [redacted] | 180-0074-TX | Module 4.2.3.2-3 |
| | Rats, Sprague Dawley | Gavage | 26 weeks | 0, 30, 100, 300 | Yes | [redacted] | 180-0193-TX | Module 4.2.3.2-4 |
| | Dogs, beagle | Oral Intubation | 14 days | 0, 10, 30, 100 | No | [redacted] | 180-0058-TX | Module 4.2.3.2-5 |
| | Dogs, beagle | Oral Intubation | 28 days | 0, 10, 30, 100 | Yes | [redacted] | 180-0059-TX | Module 4.2.3.2-6 |
| | Dogs, beagle | Oral Intubation | 13 weeks | 0, 10, 30, 100 | Yes | [redacted] | 180-0075-TX | Module 4.2.3.2-7 |
| | Dogs, beagle | Oral Intubation | 39 weeks | 0, 10, 30, 100 | Yes | [redacted] | 180-0192-TX | Module 4.2.3.2-8 |

GLP= Good Laboratory Practice
[redacted] = [redacted] Co., LTD. [redacted], China.
BeiGene= BeiGene (Beijing) Co., Ltd. No. 30, Science Park Road, Zhong-Guan-Cun Life Science Park, Changping District, Beijing, China.

**毒性試験の概要 – 被験物質：BGB-3111**

| Type of Study | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Method Validation** | | | | | | | | |
| Formulation analysis | 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | - | - | - | Yes | [redacted] | 180-0055-AC | Module 4.2.2.1-1 |
| Formulation analysis | DMSO | - | - | - | Yes | [redacted] | 180-0134-AC | Module 4.2.2.1-2 |
| Bioanalytical method validation | Rat plasma | - | - | - | Yes | [redacted] | 180-0060-BA | Module 4.2.2.1-4 |
| Bioanalytical method validation | Dog plasma | - | - | - | Yes | [redacted] | 180-0056-BA | Module 4.2.2.1-3 |
| Bioanalytical method validation | Rabbit plasma | - | - | - | Yes | [redacted] | 180-0164-BA | Module 4.2.2.1-5 |
| Bioanalytical method validation of metabolite of BGB-7941 | Rat plasma | - | - | - | Yes | [redacted] | 180-0194-BA | Module 4.2.2.1-6 |

GLP= Good Laboratory Practice
[redacted] = [redacted] Co., LTD. [redacted], China.

**毒性試験の概要 – 被験物質：BGB-3111**

| Type of Study | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Genotoxicity: *In vitro*** | | | | | | | | |
| | S. typhimurium and E.coli | *In Vitro* | - | 1.5, 4, 10, 25, 64, 160, 400, 1,000 µg/well | No | [redacted] | 180-0049-GT | Module 4.2.3.3-1 |
| | S. typhimurium and E.coli | *In Vitro* | - | 100, 250, 500, 1000, 2500 and 5000 µg per plate | Yes | [redacted] | 180-0135-GT | Module 4.2.3.3-2 |
| | Chinese Hamster Ovary (CHO-WBL) cells | *In Vitro* | - | S9 activated, 3-hour treat ment:10, 20, 50, 60 µg/mL;<br>Non-activated 3-hour treatment: 10, 20, 60, 80 µg/mL;<br>Non-activated 22-hour treatment: 5, 10, 30 µg/mL | Yes | [redacted] | 180-0136-GT | Module 4.2.3.3-3 |
| **Genotoxicity: *In vivo*** | | | | | | | | |
| | Rats, Sprague Dawley | Oral gavage | single | 0, 500, 1000, 2000 mg/kg | Yes | [redacted] | 180-0137-GT | Module 4.2.3.3-4 |

GLP= Good Laboratory Practice
[redacted] = [redacted] Co., LTD. [redacted], China.

**毒性試験の概要 – 被験物質：BGB-3111**

| Type of Study | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Carcinogenicity:** No studies were conducted | | | | | | | | |
| **Reproductive and Developmental Toxicity** | | | | | | | | |
| Fertility and early embryonic development | Rats, Sprague Dawley | Oral gavage | Males were treated daily for 4 weeks prior to mating and throughout mating to termination;<br>Females were dosed daily for 2 weeks prior to mating and continued throughout mating up to Gestation Day 7 | 0, 30, 100, 300 mg/kg | Yes | [redacted] | 180-0196-DR | Module 4.2.3.5.1-1 |
| Embryo-fetal development | Rats, Sprague Dawley | Oral gavage | 12 days | 0, 30, 75, 150 mg/kg | Yes | [redacted] | 180-0161-TX | Module 4.2.3.5.2-1 |
| Embryo-fetal development | Rabbits, New Zealand White | Oral gavage | 13 days | 0, 30, 70, 150 mg/kg | Yes | [redacted] | 180-0167-TX | Module 4.2.3.5.2-2 |
| Pre-and post-natal development[c] | Rats, Sprague Dawley | Oral gavage | 37 to 39 days (Gestation Day 6 to Lactation Day 21) | 0, 30, 75, 150 mg/kg | Yes | [redacted] | 180-0228-DR | Module 4.2.3.5.3-1 |

GLP= Good Laboratory Practice
[redacted] = [redacted] Co., LTD. [redacted], China.

**毒性試験の概要 – 被験物質：BGB-3111**

| Type of Study | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Juvenile animal studies:** No studies were conducted. | | | | | | | | |
| **Local Tolerance:** No studies were conducted. | | | | | | | | |
| **Other Toxicity Studies** | | | | | | | | |
| Mutagenicity Assessment of Impurities | In-silico assessment[a] | - | - | - | No | BeiGene | 00-IMPURITY-3111 | Module 4.2.3.7.6-1 |
| Mutagenicity Assessment of Impurities | In-silico assessment[b] | - | - | - | No | BeiGene | 01-IMPURITY-3111 | Module 4.2.3.7.6-2 |
| Mutagenicity Assessment of Impurities | S. typhimurium and E.coli | *In Vitro* | - | 1.5, 4, 10, 25, 64, 160, 400, 1,000 µg/well | No | [redacted] | 180-0053-GT<br>180-0168-GT<br>180-0229-GT<br>180-0230-GT<br>180-0233-GT<br>180-0323-GT | Module 4.2.3.7.6-3<br>Module 4.2.3.7.6-4<br>Module 4.2.3.7.6-5<br>Module 4.2.3.7.6-6<br>Module 4.2.3.7.6-7<br>Module 4.2.3.7.6-8 |

GLP= Good Laboratory Practice
[redacted] = [redacted] Co., LTD. [redacted], China.
[a]: [redacted] (Version [redacted]) from [redacted] Inc. was used for this assay.
[b]: [redacted] (Version [redacted]) from [redacted] Inc. was used for this assay.

# 2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の概要

**被験物質：BGB-3111**

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14-Day Repeat-Dose Toxicity Study | Rats | Oral Gavage | 0, 25, 75, 250 | No | BeiGene | NCL-134 | Module 4.2.3.2-1 |
| 28-Day Repeat-Dose Toxicity Study | Rats | Oral Gavage | 0, 50, 150, 500 | Yes | [redacted] | 180-0064-TX | Module 4.2.3.2-2 |
| 13-Week Repeat-Dose Toxicity Study | Rats | Oral Gavage | 0, 30, 100, 300 | Yes | [redacted] | 180-0074-TX | Module 4.2.3.2-3 |
| 26-Week Repeat-Dose Toxicity Study | Rats | Oral Gavage | 0, 30, 100, 300 | Yes | [redacted] | 180-0193-TX | Module 4.2.3.2-4 |
| 14-Day Repeat-Dose Toxicity Study | Dogs | Oral Intubation | 0, 10, 30, 100 | No | [redacted] | 180-0058-TX | Module 4.2.3.2-5 |
| 28-Day Repeat-Dose Toxicity Study | Dogs | Oral Intubation | 0, 10, 30, 100, 1000 | Yes | [redacted] | 180-0059-TX | Module 4.2.3.2-6 |
| 13-Week Repeat-Dose Toxicity Study | Dogs | Oral Intubation | 0, 10, 30, 100 | Yes | [redacted] | 180-0075-TX | Module 4.2.3.2-7 |
| 39-Week Repeat-Dose Toxicity Study | Dogs | Oral Intubation | 0, 10, 30, 100 | Yes | [redacted] | 180-0192-TX | Module 4.2.3.2-8 |
| Embryo-Fetal Development Toxicity Study | Rats | Oral Gavage | 0, 30, 75, 150 | Yes | [redacted] | 180-0161-TX | Module 4.2.3.5.2-1 |
| Embryo-Fetal Development Toxicity Study | Rabbits | Oral Gavage | 0, 30, 70, 150 | Yes | [redacted] | 180-0167-TX | Module 4.2.3.5.2-2 |

GLP= Good Laboratory Practice
[redacted] = [redacted] Co., LTD. [redacted], China.

# 3. トキシコキネティクス：要約

**被験物質：BGB-3111**

| **Species** | **Dose (mg/kg/day)** | **Sex** | **SS[c] $C_{max}$ (ng/mL)** | **SS[a] $AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)** | **$C_{max}$ Ratio[d] (Animal to Human)** | **AUC Ratio (Animal to Human)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat[b] | 30 | M | 1960 | 6600 | 6 | 2 |
| | | F | 4420 | 9320 | 13 | 3 |
| | 30[a] | F | 3030 | 11200 | 9 | 4 |
| | 50 | M | 1700 | 6300 | 5 | 2 |
| | | F | 3400 | 13500 | 10 | 5 |
| | 75[a] | F | 6690 | 34600 | 19 | 13 |
| | 100 | M | 3740 | 26500 | 11 | 10 |
| | | F | 8340 | 36000 | 24 | 13 |
| | 150 | M | 3080 | 20900 | 9 | 8 |
| | | F | 10700 | 59700 | 31 | 22 |
| | 150[a] | F | 7690 | 45000 | 22 | 16 |
| | **300** | M | 6980 | 52100 | 20 | 19 |
| | | F | 17200 | 87300 | 50 | 32 |
| | **500[b]** | M | 10400 | 70700 | 30 | 26 |
| | | F | 11700 | 127000 | 34 | 46 |
| | 1000 (Mortality Dose) | M | 11400 | 195000 | 33 | 71 |
| | | F | 11000 | 170000 | 32 | 62 |
| Rabbit[a] | 30 | F | 5810 ± 1950 | 21600 ± 7790 | 17 | 8 |
| | 70 | F | 9230 ± 1370 | 52500 ± 10500 | 27 | 19 |
| | 150 | F | 13900 ± 2640 | 69200 ± 3340 | 40 | 25 |

| **Species** | **Dose (mg/kg/day)** | **Sex** | **SS[c] $C_{max}$ (ng/mL)** | **SS[a] $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL)** | **$C_{max}$ Ratio[d] (Animal to Human)** | **AUC Ratio (Animal to Human)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dog[c] | 10 | M | 2290 ± 636 | 5950 ± 494 | 7 | 2 |
| | | F | 2470 ± 877 | 5660 ± 1420 | 7 | 2 |
| | 30 | M | 4800 ± 1600 | 13200 ± 3080 | 14 | 5 |
| | | F | 5330 ± 1620 | 12400 ± 1780 | 15 | 5 |
| | **100** | M | 11500 ± 2520 | 41500 ± 8060 | 33 | 15 |
| | | F | 10400 ± 3780 | 36900 ± 11700 | 30 | 14 |
| Human | 320 mg/day, bid | - | 344±161 | 2733 ± 1197 | | |

Bid=twice per day; SS = steady-state; The bold type means NOAEL defined in studies; [a]: Data was from embryo-fetal developmental toxicity studies; [b]: Data was from 28-day and 6-month study in rats; [c]: Data was from 9-month study and presented as mean ± SD for $C_{max}$, $AUC_{0-24h}$ values; [d]: Ratio : AUC or $C_{max}$ of animal data vs. AUC or $C_{max}$ of human data at dose of 320 mg/kg, bid.

**トキシコキネティクスの要約** **被験物質：BGB-7941（BGB-3111 の代謝物）**

| **Species** | **Dose (mg/kg/day)** | **Sex** | **$SSC_{max}$ (ng/mL)** | **$SSAUC_{0-24h}$ (h·ng/mL)** | **$C_{max}$ % (BGB-7941/BGB-3111)** | **AUC % (BGB-7941/BGB-3111)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat | 30 | Male | 283 | 1520 | 14 | 23 |
| | | Female | 1140 | 3210 | 26 | 34 |
| | 100 | Male | 457 | 4010 | 12 | 15 |
| | | Female | 2400 | 12400 | 29 | 34 |
| | 300 | Male | 549 | 6280 | 8 | 12 |
| | | Female | 3410 | 18400 | 20 | 21 |
| | 1000 (Mortality dose) | Male | 1060 | 9110 | 9 | 5 |
| | | Female | 1240 | 17600 | 11 | 10 |

Source: 180-0193-TX

# 4. 原薬：要約

**被験物質：BGB-3111**

| Batch/Lot No. | Purity | Specified Impurities | | Study Number | Type of Study | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Proposed Specification: | 95% -105% (area)<br>98.0% - 102.0% (assay) | Single unspecified impurity ≤ 0.10%<br>Total impurities ≤ 1.5%<br>BGB-4103 < 0.40%<br>BGB-4254 < 0.20%<br>BGB-4270 < 0.30% | | - | - | - |
| 30311-009-A2 | 98.9% (area) NA (assay) | RT (min) | Area% | 180-0062-TX<br>180-0063-TX<br>180-0064-TX<br>180-0059-TX<br>180-0067-SP | Oral Acute Single-Dose Toxicity in Rats<br>Maximum Tolerated Oral Dose Toxicity in Dogs<br>28-day Repeat-Dose Toxicity in Rats<br>28-day Repeat-Dose Toxicity in Dogs<br>Cardiovascular Safety Pharmacology Study in dogs | Module 4.2.3.1-1<br>Module 4.2.3.1-2<br>Module 4.2.3.2-2<br>Module 4.2.3.2-6<br>Module 4.2.1.3-5 |
| | | 6.45 | 0.10 | | | |
| | | 7.04 | 0.05 | | | |
| | | 7.22 | < LOD | | | |
| | | 7.36 | 0.05 | | | |
| | | 7.40 | 0.14 | | | |
| | | 7.91 | 0.04 | | | |
| | | 8.51 | 0.15 | | | |
| | | 8.56 | 0.22 | | | |
| | | 8.71 | 0.30 | | | |
| | | 9.07 | 0.06 | | | |

| Batch/Lot No. | Purity | Specified Impurities | | Study Number | Type of Study | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30485-047B1 | 98.5% (area)<br>96.7% (assay) | RT (min) | Area% | 180-0074-TX | 3-month Repeat-Dose Toxicity in Rats | Module 4.2.3.2-3 |
| | | 0.71 | 0.08 | 180-0075-TX | 3-month Repeat-Dose Toxicity in Dogs | Module 4.2.3.2-7 |
| | | 0.90 | 0.06 | 180-0084-SP | Central Nervous System Safety Pharmacology Study in Rats | Module 4.2.1.3-3 |
| | | 1.20 | 0.05 | 180-0085-SP | Respiratory System Safety Pharmacology Study in Rats | Module 4.2.1.3-4 |
| | | 1.27 (BGB-4103) | 0.56 | | | |
| | | 1.72 (BGB-4254) | 0.22 | | | |
| | | 1.91 (BGB-4270) | 0.52 | | | |

Note: RT = Retention Time; NA = not applicable

**原薬の概要 – 被験物質：BGB-3111**

| Batch/Lot No. | Purity | Specified Impurities | | Study Number | Type of Study | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Proposed Specification: | 95%-105% (area)<br>98.0%-102.0% (assay) | Single unspecified impurity ≤ 0.10%<br>Total impurities ≤ 1.5%<br>BGB-4103 < 0.40%<br>BGB-4254 < 0.20%<br>BGB-4270 < 0.30% | | - | - | - |
| PH-BEI-BGB-3111-0-B(FP)-5 | 101% (area)<br>99.8% (assay) | Impurity | %w/w | 180-0193-TX | 6-month Repeat-Dose Toxicity in Rats | Module 4.2.3.2-4 |
| | | BGB-4103 | 0.18% | 180-0192-TX | 9-month Repeat-Dose Toxicity in Dogs | Module 4.2.3.2-8 |
| | | BGB-4254 | < 0.05% | | | |
| | | BGB-4270 | < 0.05% | 180-0196-DR | Fertility and Early Embryonic Development | Module 4.2.3.5.1-1 |
| | | Single unspecified impurity | < 0.05% | 180-0228-DR | Pre- and Postnatal Development | Module 4.2.3.5.3-1 |
| | | Total impurities | 0.2% | | | |
| PH-BEI-BGB-3111-GMP-0-A(FP)-1 | 99.4% (area)<br>99.6% (assay) | RT (min) | Area% | 180-0135-GT | Ames | Module 4.2.3.3-2 |
| | | 0.89 | 0.06 | 180-0136-GT | Chromosomal aberration | Module 4.2.3.3-3 |
| | | 1.27 (BGB-4103) | 0.08 | 180-0137-GT | Bone Marrow micronucleus in rats | Module 4.2.3.3-4 |
| | | 1.64 | 0.05 | | | |
| | | Total impurities | 0.2% | | | |
| PH-BEI-BGB-3111-GMP-0-A(FP)-4 | 100.1% (area)<br>99.2% (assay) | RT (min) | % w/w | 180-0161-TX | Embryo-fetal development study in rats | Module 4.2.3.5.2-1 |
| | | 1.27 (BGB-4103) | 0.08 | 180-0167-TX | Embryo-fetal development study in rabbits | Module 4.2.3.5.2-2 |
| | | Total impurities | 0.1% | | | |

Note: RT = Retention Time

# 5. 単回投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

| Species and Strain | Method of Administration (Vehicle/Formulation) | Doses (mg/kg) | Gender and No. per Group | MTD (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SD rats | Gavage | 0, 250, 500, 1000 | 5/sex/group | ≥ 1000 | 1000 mg/kg: Slight short APTT | 180-0062-TX | Module 4.2.3.1-1 |
| Beagle dogs | Oral Intubation | 100, 300, 1000 | 2/sex[a] | ≥ 1000 | 100 or 1000 mg/kg: transient incidences of vomitus, and/or white stool which most likely mixed with the test article on the dosing days; incidental slight increases in WBC, NEUT and FIB | 180-0063-TX | Module 4.2.3.1-2 |

[a] Single escalation dose was administered after a 4-day washout period between each dose.
MTD= Maximum Tolerated Dose

# 6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

**被験物質：BGB-3111**

| Species and Strain | Method of Administration (Vehicle/Formulation) | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | Gender and No. per Group | MTD (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SD rats | Gavage | 14 days | 0, 25, 75, 250 | 5/sex/group | ≥ 250 | 250 mg/kg: slight increase in WBC and ALT | NCL-134 | Module 4.2.3.2-1 |
| Beagle dogs | Oral Intubation | 14 days | 0, 10, 30, 100 | 2/sex/group | ≥ 100 | 30 mg/kg: slight salivation, vomitus<br>100 mg/kg: slight increase in WBC, NEUT, FIB, and decrease in RET | 180-0058-TX | Module 4.2.3.2-5 |

MTD= Maximum Tolerated Dose

# 7. 反復投与毒性試験：重要な試験

## 7.1. 反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

| **Report Title: BGB-3111: 28-DAY REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN RATS WITH 28-DAY RECOVERY** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** SD Rats<br>Main groups=15/sex, TK groups=3-9/sex/group | | **Duration of Dosing:** 28 days | | | | **Study Number:** 180-0064-TX | |
| **Initial Age:** 6 weeks | | **Duration of Postdose:** 28 days | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.2-2 | |
| **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] | | **Method of Administration:** Gavage<br>**Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | | | | **GLP Compliance:** Yes | |
| **Special Features:** None | | | | | | | |
| **Maximum Tolerated Dose:** 500 mg/kg | | | | | | | |
| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
| **Number of Animals** | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Toxicokinetics:** | | | | | | | | |
| **$C_{max}$ (ng/mL) Day 1** | - | - | 1830 | 4080 | 3380 | 8480 | 5200 | 11500 |
| **Day 28** | - | - | 1700 | 3400 | 3080 | 10700 | 10400 | 11700 |
| **AUC (ng·hr./mL) Day 1** | - | - | 6310 | 13700 | 17300 | 40000 | 53600 | 103000 |
| **Day 28** | - | - | 6300 | 13500 | 20900 | 59700 | 70700 | 127000 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Died or Sacrificed Moribund** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a] | 0 |
| **Decrease in body weight gain[b]** | | | | | | | | |
| Week 4 | 379.25 | 236.30 | - | - | - | - | 0.63X | - |

-: No noteworthy findings
[a]: Only one male rat in TK group at 500 mg/kg/day was found dead on Day 28 prior to 4 hour blood collection without any findings at necropsy.
[b]: For controls, group means are shown. For treated groups, fold changes from controls are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 215 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Clinical Observations**[c] | | | | | | | | |
| **Coat soiled** | - | - | 1 | - | 1 | 1 | 1 | - |
| **Scab** | - | - | 1 | - | 1 | - | 7 | - |
| **salivation** | - | - | - | - | - | - | 7 | - |
| **Hematology (Day 29)**[d] #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| WBC ($\times 10^3/\mu L$) | 8.40 | 6.95 | - | 1.15X | - | 1.37X | 1.58X** | 1.60X |
| NEUT ($\times 10^3/\mu L$) | 1.44 | 0.89 | - | 1.71X | - | 3.22X*** | 4.50X*** | 6.94X*** |
| NEUT (%) | 17.5 | 14.3 | - | 1.36X | - | 2.06X** | 2.72X*** | 3.86X** |
| RBC ($\times 10^6/\mu L$) | 7.65 | 7.40 | - | - | - | - | 0.91X*** | 0.85X*** |
| HGB (g/dL) | 15.2 | 15.0 | - | - | - | - | 0.89X*** | 0.83X*** |
| HCT (%) | 43.6 | 41.7 | - | - | - | - | 0.89X*** | 0.84X*** |
| RET ($\times 10^9$/L) | 231.3 | 205.1 | - | - | - | - | 1.44X*** | 1.63X** |
| **Serum Chemistry (Day 29)**[b] #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| ALT (U/L) | 35 | 26 | - | - | 1.23X* | 1.15X | 1.49X*** | 1.65X*** |
| ALB (g/L) | 30.1 | 32.8 | - | | - | -- | 0.90X** | 0.88X*** |
| K (mmol/L) | 4.9 | 4.7 | 0.90X** | 0.83X*** | 0.82X*** | 0.83X*** | 0.84X*** | 0.83X*** |
| A/G | 1.27 | 1.34 | - | | - | | 0.87X** | 0.87X* |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- P ≤ 0.05 **- P ≤ 0.01 ***- P ≤ 0.001
#EX: Numbers of animals examined
[b]: For controls, group means are shown. For treated groups, fold changes from controls are shown.
[c]: Animal numbers with findings are shown.
[d]: For controls, group means are shown. For treated groups, fold changes from controls are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Urinalysis (Day 29)[c]** #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Bilirubin | | | | | | | | |
| 1+ | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| Occult Blood | | | | | | | | |
| +- | - | - | - | - | 1 | - | - | 1 |
| 1+ | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| 2+ | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| 3+ | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| Protein | | | | | | | | |
| +- | 4 | - | 3 | - | 5 | - | 3 | - |
| 1+ | - | - | - | - | - | - | 2 | - |
| **Urine Sediment (Day 29)[c]** | | | | | | | | |
| Red Blood Cell | | | | | | | | |
| + | - | - | 1 | - | - | - | 2 | - |
| ++ | - | - | - | - | - | - | - | - |
| +++ | - | - | - | - | 1 | - | - | - |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Organ Weights (Day 29)[e]** | | | | | | | | | |
| #EX | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Liver | Absolute | 10.1437 | 6.8192 | 13 | 2 | -2 | 8 | 9 | **23** |
| | Body | 0.0287 | 0.0312 | **9**** | 1 | 1 | 5 | **12***** | **22** |
| | Brain | 4.9778 | 3.5609 | 11 | 3 | 0 | 9 | **14*** | **26** |
| Spleen | Absolute | 0.6773 | 0.5246 | -8 | -17 | -10 | -10 | 24 | **40***** |
| | Body | 1.9174 | 2.3979 | -11 | -17 | -7 | -12 | **28*** | **39***** |
| | Brain | 0.3321 | 0.2737 | -10 | -16 | -7 | -9 | 31 | **44***** |
| Prostate/ Ovary | Absolute | 0.8976 | 0.0945 | -6 | -5 | 12 | -4 | **-21*** | -13 |
| | Body | 2.5469 | 0.4318 | -9 | -5 | -9 | -6 | -18 | -14 |
| | Brain | 0.4399 | 0.0493 | -8 | -4 | -10 | -3 | -17 | -11 |
| Epididymis/ Uterus | Absolute | 0.8999 | 0.6057 | 0 | -14 | -6 | -12 | **-12*** | -21 |
| | Body | 2.5539 | 2.7431 | -2 | -13 | -2 | -12 | -9 | -22 |
| | Brain | 0.4414 | 0.3154 | -2 | -12 | -4 | -11 | -7 | -19 |
| Adrenal | Absolute | 0.0600 | 0.0683 | - | -6 | - | 7 | - | 19 |
| | Body | 0.1703 | 0.3135 | - | -7 | - | 4 | - | 17 |
| | Brain | 0.0294 | 0.0357 | - | -5 | - | 8 | - | **22*** |
| Thymus | Absolute | 0.5718 | 0.4959 | - | 3 | - | 1 | - | -12 |
| | Body | 1.6194 | 2.2741 | - | 1 | - | -2 | - | -14 |
| | Brain | 0.2803 | 0.2593 | - | 4 | - | 1 | - | -11 |

-: No noteworthy findings; Statistically significant and apparent changes were marked in bold
Dunnett's Test: *- P ≤ 0.05 **- P ≤ 0.01 ***- P ≤ 0.001
#EX: Numbers of animals examined
[e]: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences (%) from controls are shown

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Gross Lesions (Day 29)[c]** | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Discoloration, dark red, multifocal | | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| **Spleen** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Enlarged | minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| **Skin, Lip** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Swelling | minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Scab, focal | | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 |
| **Skin, Nose** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Scab, focal | | - | - | - | - | - | 1 | 2 | 2 |
| **Histopathology (Day 29)[C]** | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Atrophy, lobular | minimal | - | - | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| | mild | - | - | 3 | - | 3 | 1 | 3 | - |
| | moderate | - | - | 2 | - | - | - | 1 | - |
| Fibroplasia, interstitium | minimal | - | - | 2 | - | - | 1 | - | - |
| | mild | - | - | 1 | - | 3 | - | 2 | - |
| | moderate | - | - | 2 | - | 1 | - | 1 | - |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Histopathology (Day 29)[C]** | | | | | | | | | |
| **Pancreas (Continued)** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Hemorrhage, interstitium | minimal | - | - | 1 | - | - | - | 4 | - |
| | mild | - | - | 5 | - | 1 | - | 1 | - |
| Fibrin, interstitium | minimal | - | - | 2 | - | - | - | - | - |
| | mild | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - |
| Pigmented macrophages, interstitium | minimal | - | - | 4 | - | 4 | 1 | 2 | - |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 2 | - |
| Inflammation, mixed cell, interstitium | minimal | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - |
| | mild | - | - | 5 | - | 1 | - | 3 | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, interstitium | minimal | - | - | 2 | - | 1 | - | - | - |
| | mild | - | - | - | - | 2 | - | 2 | - |
| Vacuolation, acinar cell | minimal | - | - | 1 | - | 3 | - | - | - |
| Fibroplasia, islet | minimal | - | - | 1 | - | 2 | - | - | - |
| | mild | - | - | 3 | - | 1 | - | 1 | - |
| Hemorrhage, islet | minimal | - | - | 2 | - | 2 | - | 1 | - |
| Fibrin, peri-islet | minimal | - | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - |
| | mild | - | - | - | - | 1 | - | 1 | - |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Histopathology (Day 29)**[C] | | | | | | | | | |
| **Skin, Lip** | #EX | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Exudate, serocellular, focal/multifocal | minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 |
| Inflammation, mixed cell, epidermis/dermis | mild | - | - | - | - | - | - | 2 | 3 |
| **Skin, Nose** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Erosion/ulcer, focal/multifocal | minimal | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Exudate, serocellular, focal/multifocal | minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Inflammation, mixed cell, epidermis/dermis | minimal | - | - | - | - | - | 1 | - | |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| | moderate | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Infiltrate, mononuclear cell, dermis | minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | - |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Histopathology (Day 29)[C]** | | | | | | | | | |
| **Cecum** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Infiltrate, mixed cell, lamina propria | minimal | - | 1 | - | 2 | 2 | 1 | - | - |
| | mild | 7 | 2 | 4 | - | 8 | 8 | 10 | 10 |
| **Colon** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Infiltrate, mixed cell, lamina propria | minimal | - | - | - | - | 4 | 4 | 5 | 4 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | 5 |
| **Rectum** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Infiltrate, mixed cell, lamina propria | mild | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| **Spleen** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Congestion | mild | - | - | 1 | - | 1 | - | 6 | 5 |
| Hematopoiesis, increased | minimal | 3 | - | 6 | 1 | 4 | 3 | 2 | 6 |
| | mild | 1 | - | 2 | - | 3 | - | 7 | 2 |
| Lymphoid depletion | minimal | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 3 |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Histopathology (Day 29)**[C] | | | | | | | | | |
| **Prostate** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Atrophy, epithelial | minimal | - | - | 1 | - | 2 | - | 3 | - |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 4 | - |
| Decreased secretions | mild | - | - | - | - | 1 | - | 2 | - |
| | moderate | - | - | - | - | - | - | 4 | - |
| **Uterus** | #EX | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Inactive | | - | 1 | - | 1 | - | 2 | - | 9 |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Post Dose Evaluation** | | | | | | | | | |
| | #EX | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| **Organ Weights (Day 57)[e]** | | | | | | | | | |
| Spleen | Absolute | 0.7716 | 0.4971 | 11 | 0 | 7 | 12 | 5 | **35*** ** |
| | Body | 1.7770 | 1.9779 | 9 | -1 | -2 | 5 | 11 | **32*** ** |
| | Brain | 0.3712 | 0.2518 | 9 | 0 | 5 | 12 | 3 | **39*** ** |
| Uterus | Absolute | - | 0.7792 | - | -11 | - | -25 | - | -26 |
| | Body | - | 3.1188 | - | -14 | - | -30 | - | -28 |
| | Brain | - | 0.3968 | - | -12 | - | -26 | - | -24 |
| Adrenal | Absolute | 0.0493 | 0.0667 | 24 | 4 | **31*** | 19 | 10 | 18 |
| | Body | 0.1123 | 0.2660 | 22 | 3 | 22 | 12 | 19 | 16 |
| | Brain | 0.0237 | 0.0338 | 22 | 4 | 29 | 19 | 8 | **22*** |

-: No noteworthy findings; Statistically significant and apparent changes were marked in bold
#EX: Numbers of animals examined
[e]: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences (%) from controls are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0064-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **50** | | **150** | | **500** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Post Dose Evaluation** | | | | | | | | | |
| **Histopathology (Day 57)[C]** | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | #Ex: | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Pigmented macrophages, interstitium | minimal | - | - | 1 | - | 3 | 2 | 1 | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, interstitium | minimal | - | - | - | 1 | - | - | 1 | 1 |
| Fibrosis, islet | minimal | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| **Spleen** | #Ex: | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Hematopoiesis, increased | minimal | 2 | - | 1 | - | 4 | - | 1 | - |
| Congestion | minimal | - | - | - | - | - | - | - | 4 |
| | mild | 1 | - | 1 | - | - | 1 | - | - |
| **Cecum** | #Ex: | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Infiltrate, mixed cell, lamina propria | minimal | 1 | 2 | - | 1 | 1 | 1 | - | - |
| | mild | 3 | 2 | 1 | 2 | - | - | 1 | 1 |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown

## 7.2. 反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title:**<br>**BGB-3111: 13-WEEK REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN RATS WITH 4-WEEK RECOVERY** | | | | | | | | |
| **Species/Strain:** SD Rats<br>Main groups=20/sex, TK groups=3-9/sex/group | | **Duration of Dosing:** 91 days | | | | **Study Number:** 180-0074-TX | | |
| **Initial Age:** 6 to 7 weeks | | **Duration of Postdose:** 28 days | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.2-3 | | |
| **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] (males)<br>[redacted] 20[redacted] (females) | | **Method of Administration:** Gavage<br>**Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | | | | **GLP Compliance:** Yes | | |
| **Special Features:** None | | | | | | | | |
| **Maximum Tolerated Dose:** 300 mg/kg | | | | | | | | |
| **Daily Dose (mg/kg)** | 0 (Control) | | 30 | | 100 | | 300 | |
| **Number of Animals** | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Toxicokinetics:** | | | | | | | | |
| **$C_{max}$ (ng/mL) Day 1** | - | - | 1350 | 2610 | 2670 | 6730 | 3830 | 10100 |
| **Day 91** | - | - | 1680 | 4290 | 3460 | 9450 | 6050 | 19700 |
| **AUC (ng·hr./mL) Day 1** | - | - | 2990 | 7220 | 10400 | 33500 | 22600 | 89100 |
| **Day 91** | - | - | 4490 | 10300 | 24700 | 41400 | 34300 | 96700 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Died or Sacrificed Moribund** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| **Report Title:**<br>**BGB-3111: 13-WEEK REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN RATS WITH 4-WEEK RECOVERY** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Decrease in body weight gain[b]** | | | | | | | | |
| Day 42 | 479.41 | - | - | - | - | - | 0.97X | - |
| Day 49 | 504.30 | - | - | - | - | - | 0.97X | - |
| Day 56 | 531.82 | - | - | - | - | - | 0.96X | - |
| Day 63 | 545.02 | - | - | - | - | - | 0.96X | - |
| Day 70 | 559.84 | - | - | - | 0.96X | - | 0.95X | - |
| Day 77 | 576.58 | - | - | - | 0.96X | - | 0.94X | - |
| Day 84 | 585.59 | - | - | - | 0.98X | - | 0.96X | - |
| Day 91 | 594.86 | - | - | - | 0.97X | - | 0.95X | - |
| **Food Consumption** | | | | | | | | |
| Days 14 to 21 | - | 133.7 | - | - | - | - | - | 1.08X** |
| Days 21 to 28 | - | 136.3 | - | - | - | 1.08X** | - | 1.11X*** |
| Days 28 to 35 | - | 139.8 | - | - | - | 1.11X*** | - | 1.11X*** |
| Days 35 to 42 | - | 134.9 | - | - | - | - | - | 1.16X*** |
| Days 42 to 49 | - | 140.5 | - | - | - | 1.07X* | - | 1.11X*** |
| Days 49 to 56 | - | 136.7 | - | - | - | - | - | 1.14X*** |
| Days 56 to 63 | - | 135.3 | - | - | - | - | - | 1.09X** |
| Days 63 to 70 | - | 139.1 | - | - | - | - | - | 1.08X** |
| Days 70 to 77 | - | 140.3 | - | - | - | - | - | 1.07X |
| Days 77 to 84 | - | 138.8 | - | - | - | - | - | 1.07X* |
| Days 84 to 91 | - | 127.7 | - | - | - | - | - | 1.10X*** |

-: No noteworthy findings
[b]: For controls, group means are shown. For treated groups, fold changes from controls are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0074-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Clinical Observations[c]** | | | | | | | | |
| slight swelling | - | - | 1 | 2 | - | 1 | 1 | 6 |
| slight to moderate salivation | - | - | - | - | 5 | 1 | 12 | 11 |
| scab on lip/around nose | - | - | - | 2 | - | 3 | - | 6 |
| **Hematology (Day 92)[b]** #EX | | | | | | | | |
| | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| WBC ($\times 10^9/\mu L$) | - | - | - | - | - | 1.49X** | - | 1.56X** |
| NEUT ($\times 10^9/\mu L$) | - | - | - | - | - | 2.51X*** | 1.96X*** | 3.81X*** |
| NEUT (%) | - | - | - | - | - | 1.65X*** | 1.59X*** | 2.37X*** |
| MONO ($\times 10^9/\mu L$) | - | - | - | - | - | 1.77X* | - | 1.81X** |
| EOS ($\times 10^9/\mu L$) | - | - | - | - | - | 1.64X** | - | 1.77X*** |
| | | | | | | | | |
| **Serum Chemistry (Day 92)[c]** #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| ALT (U/L) | 31 | 37 | - | - | - | - | 1.44X*** | 1.37X |
| K (mmol/L) | 5.0 | 4.3 | 0.88X*** | 0.88X*** | 0.86X*** | 0.88X*** | 0.86X*** | 0.88X*** |
| TP (g/L) | 62.7 | 70.1 | - | - | - | - | - | 0.90X*** |
| ALB (g/L) | 32.7 | 39.5 | - | - | - | - | - | 0.90X** |
| GLB (g/L) | 30.0 | 30.6 | - | - | - | - | - | 0.91X** |
| UREA (mmol/L) | 5.69 | 5.34 | - | - | 0.87X | 0.90X | 0.87X | 0.90X |
| CK (U/L) | 522 | 341 | 0.19X*** | 0.27X*** | 0.21X*** | 0.25X*** | 0.30X*** | 0.36X*** |
| LDH (U/L) | 2002 | 1207 | 0.11X*** | 0.18X*** | 0.10X*** | 0.14X*** | 0.14X*** | 0.21X*** |

**反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0074-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Urinalysis (Day 92)[c]** #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Bilirubin | | | | | | | | |
| + | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Occult Blood | | | | | | | | |
| +- | - | - | - | - | - | - | 2 | - |
| Protein | | | | | | | | |
| +- | 12 | 5 | 10 | 3 | 11 | 5 | 7 | 6 |
| 1+ | 1 | - | 3 | - | 3 | 1 | 5 | 3 |
| 2+ | - | - | 1 | - | - | - | 1 | - |
| **Urine Sediment (Day 92)[c]** | | | | | | | | |
| Red Blood Cell | | | | | | | | |
| ++ | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| **Lymphocyte Immunophenotyping (Week 13)** | | | | | | | | |
| Total T cells (%) | - | 55.51 | - | - | - | - | - | 1.3X* |
| Helper T cells (%) | - | 33.07 | - | - | - | - | - | 1.5X** |
| Cytotoxic T cells (%) | - | 19.30 | - | - | - | - | - | - |
| B cells (%) | - | 25.96 | - | - | - | - | - | 0.5X* |
| NK cells (%) | - | 7.31 | - | - | - | - | - | - |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- $P \leq 0.05$ **- $P \leq 0.01$ ***- $P \leq 0.001$
#EX: Numbers of animals examined
[b]: For controls, group means are shown. For treated groups, fold changes from controls are shown.
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0074-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Organ Weights (Day 92)[e]** | | | | | | | | | |
| #EX | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Liver | Absolute | 14.5713 | 7.5162 | 5.5 | 8.3 | -1.8 | 6.8 | 5.7 | **18.5** |
| | Body | 0.0258 | 0.0259 | 3.0 | 5.7 | 1.9 | 5.6 | **8.6** | **15.7** |
| | /Brain | 6.6083 | 3.7726 | 4.4 | 5.5 | -2.6 | 7.6 | 6.5 | **19.0** |
| Spleen | Absolute | 0.8567 | 0.4980 | -7.7 | 3.4 | **-13.9** | 4.3 | 1.3 | **19.6** |
| | Body | 1.5156 | 1.7171 | -9.1 | 1.2 | -10.6 | 3.6 | 4.5 | **16.5** |
| | /Brain | 0.3895 | 0.2504 | -9.0 | 0.8 | **-14.7** | 4.6 | 2.0 | **19.5** |
| Heart | Absolute | 1.6549 | 1.0221 | 3.9 | 2.4 | 2.8 | 2.4 | 3.8 | **12.1** |
| | Body | 2.9340 | 3.5174 | 2.1 | 0.1 | **6.6** | 1.6 | 6.4 | **10.0** |
| | Brain | 0.7511 | 0.5132 | 2.4 | -0.3 | 2.0 | 3.0 | 4.4 | **12.6** |
| Adrenal | Absolute | 0.0610 | 0.0701 | 1.7 | 0.3 | -3.3 | -0.4 | **18.2** | **15.2** |
| | Body | 0.1083 | 0.2419 | 0.0 | -2.1 | 0.2 | -1.3 | **20.4** | **12.9** |
| | Brain | 0.0276 | 0.0352 | 0.3 | -2.2 | -3.9 | -0.1 | **18.7** | **15.5** |
| Thymus | Absolute | 0.2962 | 0.2432 | 22.1 | 11.2 | 18.7 | 11.0 | 16.8 | **31.4** |
| | Body | 0.5243 | 0.8294 | 20.7 | 9.1 | 22.9 | 11.1 | 21.6 | **30.2** |
| | Brain | 0.1342 | 0.1217 | 20.4 | 8.8 | 17.9 | 11.7 | 18.3 | **32.5** |
| Kidney | Absolute | 3.5530 | 1.9398 | 4.2 | 5.1 | -0.8 | 6.3 | 8.5 | **18.5** |
| | Body | 0.0063 | 0.0067 | 2.3 | 2.3 | 2.8 | 5.1 | **10.8** | **15.8** |
| | Brain | 1.6105 | 0.9747 | 2.9 | 2.3 | -1.5 | 7.0 | **9.2** | **19.0** |
| **Organ Weight (Day 120)[e]** | | | | | | | | | |
| #EX | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | **15** |
| Spleen | Absolute | 0.9035 | 0.5138 | -12.0 | -2.0 | -9.3 | **21.2** | -0.5 | 14.9 |
| | Body | 1.5152 | 1.6305 | -10.6 | -1.6 | -4.7 | 19.0 | 5.5 | **24.0** |
| | Brain | 0.3993 | 0.2494 | -12.0 | 2.3 | -10.1 | **19.7** | 0.5 | 12.3 |
| Thymus | Absolute | 0.2936 | 0.2093 | -19.0 | 6.1 | -20.8 | 28.0 | 15.9 | 10.9 |
| | Body | 0.4901 | 0.6666 | -16.3 | 6.1 | -16.6 | 25.2 | 24.4 | 18.8 |
| | Brain | 0.1298 | 0.1012 | -18.6 | 10.4 | -21.7 | 27.5 | 17.6 | 8.9 |

-: No noteworthy findings; Statistically significant and apparent changes were marked in bold
Dunnett's Test: *- P ≤ 0.05 **- P ≤ 0.01 ***- P ≤ 0.001
#EX: Numbers of animals examined
[e]: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences (%) from controls are shown. Statistically significant findings are in boldface type.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0074-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Gross Lesions (Day 92)[c]** | | | | | | | | | |
| #EX | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Skin, Nose, Scab | | - | - | - | - | - | 1 | - | 2 |
| **Histopathology (Day 92)[c]** | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Atrophy, lobular | minimal | 1 | 2 | 4 | 2 | 12 | 2 | 6 | 2 |
| | mild | - | - | 1 | - | 1 | 1 | - | - |
| Fibroplasia, interstitium, multifocal | minimal | - | - | 1 | - | 5 | - | 2 | - |
| | mild | - | - | - | - | 1 | 1 | - | - |
| Fibroplasia, islets, focal/multifocal | minimal | - | - | 3 | - | 1 | 2 | - | 1 |
| | mild | - | - | 8 | 2 | 8 | 2 | 10 | 4 |
| | moderate | - | - | 2 | 1 | 3 | - | 4 | - |
| Hemorrhage, interstitium, focal/multifocal | minimal | - | - | 3 | - | 4 | 1 | 5 | - |
| | mild | - | - | - | - | - | 1 | - | 2 |
| Hemorrhage, islets, focal/multifocal | minimal | - | - | 9 | 2 | 8 | 1 | 8 | 2 |
| | mild | - | - | - | - | 1 | 1 | - | - |
| Fibrin deposition, islets, focal/multifocal | minimal | - | - | 4 | - | - | 1 | - | - |
| | mild | - | - | - | - | 3 | 1 | - | 1 |
| Pigmented macrophages, interstitium | minimal | - | - | 11 | 4 | 13 | 8 | 13 | 5 |
| | mild | - | - | 3 | - | 1 | - | 1 | - |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined, [c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0074-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Histopathology (Day 92)[C]** | | | | | | | | | |
| **Pancreas (Continued)** | #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Pigmented macrophages, islets | minimal | - | - | 11 | 3 | 10 | 1 | 10 | 6 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| Infiltrate, mixed cell, interstitium | minimal | - | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Infiltrate, mononuclear cell, interstitium, focal/multifocal | minimal | 2 | 1 | 12 | 3 | 13 | 5 | 9 | 4 |
| | mild | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, islets, multifocal | minimal | - | - | 11 | 3 | 11 | 1 | 7 | 3 |
| | mild | - | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Vacuolation, acinar cell | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| **Lung** | #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Macrophages, alveolar, increased | minimal | 2 | 1 | 3 | 1 | 5 | 4 | 10 | 9 |
| **Adrenal glands** | #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Hypertrophy, cortex, bilateral, diffuse | minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | - |
| **Skin, Nose** | #EX | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Exudate, neutrophilic, epidermis, focal/multifocal | mild | - | - | - | - | - | - | - | 2 |
| Infiltrate, mixed cell, dermis, focal/multifocal | minimal | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 2 |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0074-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Histopathology (Day 120)**[C] | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | #EX | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Atrophy, lobular | minimal | 1 | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| Fibroplasia, interstitium, multifocal | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| Fibroplasia, islets, focal/multifocal | minimal | - | - | 1 | 3 | 2 | 2 | 1 | - |
| | mild | - | 1 | - | - | 1 | - | 2 | - |
| Pigmented macrophages, interstitium | minimal | 1 | - | 2 | 3 | 4 | 2 | 4 | - |
| | mild | - | - | 3 | - | - | - | 1 | - |
| Pigmented macrophages, islets | minimal | 1 | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | - |
| | mild | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, interstitium, focal/multifocal | minimal | - | - | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| Infiltrate, mononuclear cell, islets, focal | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | - |

-: No noteworthy findings
#EX: Numbers of animals examined
[c]: Animal numbers with findings are shown.

## 7.3. 反復投与毒性試験：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

**Report Title:**
**BGB-3111: 26-WEEK REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN RATS WITH 6-WEEK RECOVERY**

| | | |
|---|---|---|
| **Species/Strain:** SD Rats<br>Main groups=20/sex (Groups 1 to 4); 10/sex (Group 5); TK groups=4-8/sex/group | **Duration of Dosing:** 182 days | **Study Number:** 180-0193-TX |
| **Initial Age:** Approximately 7 weeks | **Duration of Postdose:** 6 weeks | **Location in CTD:** Module 4.2.3.2-4 |
| **Date of First Dose:** 20[redacted] (males)<br>20[redacted] (females) | **Method of Administration:** Gavage<br>**Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | **GLP Compliance:** Yes |

**Special Features:** The toxicity at the limit dose of 1000 mg/kg/day was evaluated
The toxicokinetic profile of BGB-7941, one metabolite of BGB-3111 was evaluated.

**No-Observed-Adverse-Effect-Level:** 300 mg/kg

**Toxicity at 1000 mg/kg/day:**

**Mortality:** 12 animals in Main Study and 4 animals in TK study were found dead, other remaining animals were euthanized on Day 8 or Day 9.

**Clinical Observations:** Cold to touch, hunched posture, moribund, thinness, decreased activity, atonia and abnormal gait, unkempt fur, abnormal stool (soft or tan), nasal discharge (red/brown/tan), ocular discharge (red/brown/black), and/or soiled coat on the anogenital region (yellow/black/tan).

**Body Weights and Food Consumption:** Group mean body weight losses (5.4% for males and 9.9% for females, relative to their Day -1 values) and significant decreases in group mean food consumption (46.1% for males; 57.6% for females, relative to controls) were noted prior to termination.

**Clinical Pathology Changes:** Relative to their extreme status.

**Toxicokinetics of BGB-3111 and BGB-7941:**

| Analyte | Dose (mg/kg/day) | Study Day | Sex | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (h·ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BGB-3111 | 1000 | 1 | Male | 8200 | 2.0 | 82800 |
| | | | Female | 14900 | 2.0 | 159000 |
| | | 7 | Female | 11000 | 1.0 | 170000 |
| | | 8 | Male | 11400 | 4.0 | 195000 |
| BGB-7941 | 1000 | 1 | Male | 855 | 4.0 | 10100 |
| | | | Female | 1270 | 1.0 | 20100 |
| | | 7 | Female | 1240 | 1.0 | 17600 |
| | | 8 | Male | 1060 | 4.0 | 9110 |

**反復投与毒性試験：ラットにおける26週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Histopathology changes at 1000 mg/kg/day (Days 6-9):** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Sex:** | **Male** | **Female** |
| | **Dose BGB-3111 (mg/kg/day):** | **1000** | **1000** |
| **Stomach** | N: | (10) | (10) |
| Necrosis, mucosa, glandular, focal/multifocal | minimal | 1 | 1 |
| | mild | 2 | 4 |
| Ulceration, non-glandular, focal/multifocal | minimal | - | 1 |
| | mild | 3 | - |
| Infiltration, neutrophilic, submucosal, non-glandular, focal/multifocal | mild | 3 | - |
| **Small Intestine, Duodenum** | N: | (10) | (10) |
| Atrophy, villous, multifocal/diffuse | mild | 2 | 1 |
| | moderate | 2 | - |
| | marked | 1 | - |
| Erosion, mucosal, multifocal | minimal | 1 | - |
| | mild | 1 | - |
| Necrosis, mucosa, focal/multifocal | mild | 3 | 3 |
| | moderate | - | 1 |
| Hemorrhage, lamina propria, focal | minimal | - | 1 |
| Infiltration, neutrophilic, lamina propria, focal/multifocal | minimal | 4 | - |
| **Small Intestine, Ileum** | N: | (9) | (8) |
| Atrophy, villous, diffuse | mild | 1 | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Large Intestine, Cecum** | N: | (10) | (9) |
| Necrosis, lymphoid | minimal | 1 | - |
| | mild | 1 | - |
| Infiltration, mixed, lamina propria, diffuse | minimal | - | 1 |
| | mild | 3 | - |
| **Large Intestine, Rectum** | N: | (10) | (10) |
| Necrosis, lymphoid | minimal | 1 | - |
| **Lymph Node, Mandibular** | N: | (10) | (10) |
| Depletion, lymphoid | mild | 1 | - |
| | moderate | 2 | - |
| **Lymph Node, Mesenteric** | N: | (10) | (10) |
| Depletion, lymphoid | moderate | - | 1 |
| **Spleen** | N: | (10) | (9) |
| Depletion, lymphoid | mild | 4 | 4 |
| | moderate | 5 | 4 |
| Infiltration, histiocytic | mild | 5 | 2 |
| | moderate | 2 | - |
| **Thymus** | N: | (10) | (10) |
| Depletion, lymphoid | marked | 3 | 8 |
| Necrosis, lymphoid | mild | - | 2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | moderate | 4 | 5 |
| **Bone Marrow, Sternum** | N: | (10) | (10) |
| Hypercellularity, myeloid | mild | 1 | 2 |
| | moderate | 4 | 1 |
| | marked | 1 | 2 |
| **Adrenal Glands** | N: | (10) | (10) |
| Hypertrophy, zona fasciculata, bilateral, diffuse | mild | 5 | 3 |
| | moderate | - | 7 |

**反復投与毒性試験：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Toxicokinetics:** | | | | | | | | |
| **$C_{max}$ (ng/mL) Day 1** | - | - | 1320 | 3240 | 5150 | 6240 | 5670 | 11900 |
| **Day 182** | - | - | 1960 | 4420 | 3740 | 8340 | 6980 | 17200 |
| **AUC (ng·hr./mL) Day 1** | - | - | 4420 | 8140 | 23500 | 26400 | 38300 | 104000 |
| **Day 182** | - | - | 6600 | 9320 | 26500 | 36000 | 52100 | 87300 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Died or Sacrificed Moribund** | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a] | 0 | 0 | 0 |
| **Clinical Observations:** | | | | | | | | |
| Cold to touch | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hunched posture | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Moribund | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Salivation, slight/moderate | - | - | - | 1(1) | 2(1) | 2(1) | 12(6) | 111(11) |
| Thin, slight/moderate | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Decreased activity | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Atonia and abnormal gait hindlimbs/bilateral | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Unkempt | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Abnormal stool, soft/tan | - | - | - | - | - | - | 27(6) | 28(6) |

[a]: Animal 3005 was found dead on Day 135. The causality of the death was undetermined but was not considered test article related. Multifocal dark red discoloration of the lungs with mainstem bronchi at necropsy, which correlated with non-test article-related microscopic finding of moderate diffuse congestion, and non-adverse test article-related microscopic changes in the pancreas were noted microscopically.

A dash (-) indicates absence of finding in group.

Data are expressed as the total number of occurrences/group (number of rats affected).

**反復投与毒性試験：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 | M: 20 | F: 20 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Clinical Observations:** | | | | | | | | |
| Nasal discharge, bilateral, red/brown/tan | - | - | - | 2(1) | | 18(3) | 11(4) | 94(9) |
| Nasal discharge, right, tan | - | - | - | - | - | - | 1(1) | - |
| Ocular discharge, eye/bilateral, red/brown | - | - | - | - | - | - | - | 19(3) |
| Ocular discharge, eye/left, red/brown/black | - | - | 7(1) | - | 16(1) | - | 6(1) | 18(2) |
| Ocular discharge, eye/right, red/brown | - | - | 7(1) | - | - | - | 31(1) | 50(2) |
| Material around mouth, red/brown | - | - | - | - | - | - | - | 17(3) |
| Material around nose, red/brown | - | - | | - | - | 1(1) | - | 10(2) |
| Coat soiled, anogenital region, yellow/black/tan | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Coat soiled*, chin/head/neck, red/brown | - | (1) | (1) | (3) | (2) | (4) | (5) | (9) |
| Coat soiled*, head/neck, red/brown | - | - | (1) | (1) | (1) | - | (1) | (1) |
| Material around mouth, red/brown | - | - | - | - | - | - | - | 6(1) |
| **Body Weights[b]:** | 694.86 | - | -9.33%*** | - | -6.04%* | - | -11.33%*** | - |
| **Food Consumptions:** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Ophthalmology:** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Lymphocyte Immunophenotyping:** | - | - | - | - | - | - | - | - |

A dash (-) indicates absence of finding in group.
Data are expressed as the total number of occurrences/group (number of rats affected).
* The sign, coat soiled on different region, was combined. Therefore, data are expressed as the number of rats affected only.
[b]: For control group, absolute value was shown, for treated groups, percent changes compared to concurrent control were shown.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Clinical Pathology (Day 183):** | | | | | | | | |
| **Hematology** | | | | | | | | |
| WBC ($\times10^3/\mu L$) | 7.03 | 3.03 | - | 43.51%* | - | 27.05% | 33.27%** | 63.19%*** |
| NEUT ($\times10^3/\mu L$) | 1.41 | 0.54 | - | 59.14%* | - | 74.87%** | 149.41%*** | 210.74%*** |
| MONO ($\times10^3/\mu L$) | 0.17 | 0.08 | - | 73.17%* | - | 48.08%* | 57.71% | 70.73%* |
| EOS ($\times10^3/\mu L$) | 0.12 | 0.05 | - | 83.78%*** | - | 41.89%* | 47.80%** | 85.14%*** |
| **Coagulation** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Serum Chemistry** | | | | | | | | |
| ALT (U/L) | 30 | 29 | - | - | - | 85%* | 52%* | 51%*** |
| TP (g/L) | 65.2 | 73.4 | -6.8%*** | -4.8%* | -7.4%*** | -6.2%** | -10.3%*** | -8.9%*** |
| GLB (g/L) | 32.0 | 31.0 | -9.6%*** | -7.2%** | -13.2%*** | -9.1%*** | -15.5%*** | -12.8%*** |
| A/G | 1.04 | 1.37 | 6.37%* | 4.47% | 13.30%*** | 5.48% | 12.04%*** | 7.65%* |
| K (mmol/L) | 4.9 | 4.2 | -14.8%*** | -14.8%*** | -14.4%*** | -15.5%*** | -15.2%*** | -14.8%*** |
| CK (U/L) | 396 | 339 | -77%*** | -77%*** | -74%*** | -70%*** | -64%*** | -66%*** |
| TCHO (mmol/L) | 2.10 | 1.96 | - | 23.02%* | - | 34.56%*** | - | 36.94%*** |
| TG (mmol/L) | 0.85 | 0.65 | - | - | - | - | -24.94% | -14.32% |

A dash (-) indicates absence of change in group;
For controls, group means are shown.
For test article treated groups, the numerical values of the test article treated groups represent (control group mean- treated group mean)/control group mean×100%.
Statistically significantly different from concurrent controls: *p≤0.05, **P< 0.01, ***P< 0.001.

**反復投与毒性試験：ラットにおける26週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Clinical Pathology (Day 183):** | | | | | | | | |
| **Urinalysis** | | | | | | | | |
| Glucose (GLU) | | | | | | | | |
| +- | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2+ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4+ | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Turbid (TURB) | | | | | | | | |
| 1+ | 1 | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| 2+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Occult Blood (BLO) | | | | | | | | |
| +- | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1+ | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2+ | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 3+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Urobilinogen (URO) | | | | | | | | |
| 1+ | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |

**反復投与毒性試験：ラットにおける26週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Pathology (Day 183):** | | | | | | | | | |
| **Gross Lesions:** | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Organ Weights:** | | | | | | | | | |
| Terminal body weight | | 664.59 | 310.06 | -9.5 | 0.2 | -6.0 | 0.93 | **-12.2** | -1.3 |
| Adrenals | Absolute | 0.0542 | 0.0655 | 3.9 | -1.8 | 1.9 | 7.8 | 32.2 | **19.2** |
| | Body | 0.0817 | 0.2127 | **14.7** | -1.5 | 8.3 | 6.6 | **50.2** | **20.8** |
| | Brain | 0.0234 | 0.0323 | 3.1 | -3.2 | 1.6 | 4.7 | 33.7 | **18.5** |
| Heart | Absolute | 1.8952 | 1.0777 | **-7.4** | 2.5 | -6.0 | 6.1 | **-8.1** | **13.4** |
| | Body | 2.8573 | 3.4791 | 2.4 | 2.6 | 0.5 | 5.5 | 4.6 | **15.4** |
| | Brain | 0.8207 | 0.5315 | **-8.2** | 1.1 | **-6.4** | 3.1 | **-6.4** | **12.7** |
| Liver | Absolute | 15.2349 | 7.6334 | -3.3 | 1.8 | -1.1 | 7.0 | -5.4 | **15.2** |
| | Body | 0.0229 | 0.0246 | 7.4 | 2.0 | 4.9 | 5.7 | 7.9 | **16.6** |
| | Brain | 6.5910 | 3.7657 | -4.1 | 0.5 | -1.4 | 3.9 | -3.4 | **14.3** |
| Kidneys | Absolute | 3.6824 | 1.9887 | 2.4 | 4.2 | 4.6 | **9.4** | 8.7 | **13.3** |
| | Body | 0.0055 | 0.0064 | **13.5** | 3.9 | **11.4** | 8.3 | **23.9** | **14.6** |
| | Brain | 1.5936 | 0.9803 | 1.5 | 2.9 | 4.3 | 6.3 | **10.9** | **12.6** |
| Thymus | Absolute | 0.1354 | 0.1445 | 5.7 | 7.6 | 20.2 | 17.5 | 19.3 | 22.9 |
| | Body | 0.2038 | 0.4646 | 15.4 | 7.2 | 28.3 | 17.1 | 36.6 | **24.6** |
| | Brain | 0.0585 | 0.0711 | 5.2 | 6.4 | 20.2 | 14.4 | 20.9 | 22.0 |
| Thyroids | Absolute | 0.0537 | 0.0261 | -6.4 | 6.9 | -6.2 | **23.5** | 7.0 | **56.4** |
| | Body | 0.0810 | 0.0847 | 3.4 | 5.6 | 1.3 | **21.6** | **21.2** | **58.5** |
| | Brain | 0.0233 | 0.0129 | -7.3 | 5.6 | -6.7 | 20.2 | 8.6 | **56.0** |

[a]: Results shown as % difference from control mean rounded to one decimal. Statistically significant findings are in boldface type.

**反復投与毒性試験：ラットにおける26週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| **Pathology (Day 183):** | | | | | | | | | |
| **Histopathology:** | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | | | | | | | | | |
| Atrophy, lobular | minimal | 2 | 1 | 1 | - | 2 | 3 | 2 | 4 |
| | mild | - | - | 1 | - | 1 | - | - | 1 |
| Fibroplasia, interstitium, focal/multifocal | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| | mild | - | - | 1 | - | 1 | - | 2 | - |
| Fibroplasia, islets, focal/multifocal | minimal | 6 | - | - | - | - | 2 | 2 | 3 |
| | mild | 2 | - | 5 | 4 | 4 | 4 | 6 | 3 |
| | moderate | - | - | 10 | 3 | 8 | 1 | 5 | 1 |
| Hemorrhage, interstitium, focal | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| | mild | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| Hemorrhage, islets, focal/multifocal | minimal | 2 | - | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | mild | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| Fibrin deposition, islets, multifocal | mild | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| Fibrin deposition, interstitium, focal | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| | mild | - | - | - | 2 | - | - | - | - |
| Pigmented macrophages, interstitium | minimal | 9 | - | 7 | 7 | 3 | 7 | 9 | 7 |
| | mild | - | - | 8 | - | 9 | 2 | 5 | 1 |
| | moderate | - | - | - | - | 2 | - | - | - |

**反復投与毒性試験：ラットにおける26週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pigmented macrophages, islets | minimal | 7 | - | 13 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| | mild | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, interstitium, focal/multifocal | minimal | 7 | - | 8 | 8 | 8 | 6 | 9 | 5 |
| | mild | - | 1 | - | - | 1 | - | 1 | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, islets, focal/multifocal | minimal | 1 | - | 3 | 1 | 3 | 1 | 4 | 2 |
| | mild | - | - | 1 | 1 | - | - | - | - |
| **Lungs with Mainstem Bronchi** | | | | | | | | | |
| Macrophages, alveolar, increased | minimal | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 4 | 4 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 2 | 3 |
| **Adrenal Glands** | | | | | | | | | |
| Angiectasis, cortical, unilateral/bilateral | minimal | - | - | - | 1 | - | 1 | - | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | 2 | - | 3 |
| | moderate | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| **Thyroid Glands** | | | | | | | | | |
| Hypertrophy, follicular cell, diffuse | mild | - | - | - | - | - | - | - | 9 |
| **Skeletal Muscle, Biceps Femoris** | | | | | | | | | |
| Degeneration, myofiber, focal/multifocal | minimal | - | - | - | 1 | - | 1 | 1 | 1 |
| Infiltration, mononuclear, focal/multifocal | minimal | - | - | - | 1 | - | 3 | 1 | 5 |

"-" = finding not observed or not applicable.

**反復投与毒性試験：ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0193-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **30** | | **100** | | **300** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 5 | F: 5 | M: 5 | F: 5 | M: 5 | F: 5 | M: 5 | F: 5 |
| **Pathology (Day 225):** | | | | | | | | | |
| **Histopathology:** | | | | | | | | | |
| **Pancreas** | | | | | | | | | |
| Atrophy, lobular | minimal | 1 | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - |
| Fibroplasia, islets, multifocal | minimal | 2 | - | - | - | - | 2 | - | 1 |
| | mild | 2 | - | - | - | 1 | - | 2 | - |
| | moderate | - | - | 5 | 2 | 3 | - | 2 | 1 |
| Hemorrhage, islets, focal/multifocal | minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| | mild | 2 | - | - | - | - | - | - | - |
| Pigmented macrophages, interstitium | minimal | 5 | - | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | mild | - | - | 4 | - | 3 | 1 | 1 | - |
| Pigmented macrophages, islets | minimal | 2 | - | 4 | 2 | 2 | - | 3 | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| Infiltrate, mononuclear cell, interstitium, focal/multifocal | minimal | 2 | - | 1 | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Infiltrate, mononuclear cell, islets, multifocal | minimal | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| **Lungs with mainstem bronchi** | | | | | | | | | |
| Macrophages, alveolar, increased | minimal | 1 | 1 | 1 | - | 2 | - | 2 | 3 |
| **Adrenal Glands** | | | | | | | | | |
| Angiectasis, cortical, unilateral/bilateral | minimal | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| | moderate | - | - | - | - | - | - | - | 1 |

"-" = finding not observed or not applicable.

## 7.4. 反復投与毒性試験：イヌにおける 28 日間経口投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

| **Report Title: BGB-3111: 28-DAY REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN DOGS WITH 28-DAY RECOVERY** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** Beagle Dogs<br>Total = 48 dogs, 6/sex/group | | **Duration of Dosing:** 28 days | | | | **Study Number:** 180-0059-TX | |
| **Initial Age:** 6 – 8 months | | **Duration of Postdose:** 28 days | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.2-6 | |
| **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] | | **Method of Administration:** Oral Intubation<br>**Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | | | | **GLP Compliance:** Yes | |
| **Special Features:** None | | | | | | | |
| **Maximum Tolerated Dose:** > 100 mg/kg | | | | | | | |
| **Daily Dose (mg/kg)** | 0 (Control)[b] | | 10 | | 30 | | 100 | |
| **Number of Animals** | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Toxicokinetics:** | | | | | | | | |
| **$C_{max}$ (ng/mL)[a] Day 1** | - | - | 2260±513 | 2030 ± 174 | 5020 ± 1640 | 4800 ± 1310 | 10300 ± 3030 | 12200 ± 2230 |
| **Day 28** | - | - | 1710 ± 409 | 2000 ± 493 | 4330 ± 1210 | 5630 ± 1670 | 8590 ± 2410 | 10300 ± 2290 |
| **AUC (ng·hr./mL)[a] Day 1** | - | - | 5180 ± 1290 | 4910 ± 746 | 14300 ± 5340 | 12100 ± 3820 | 36800 ± 12500 | 43600 ± 3680 |
| **Day 28** | - | - | 4370 ± 1030 | 5200 ± 841 | 11900 ± 3260 | 14100 ± 4580 | 35800 ± 11900 | 39400 ± 8090 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Died or Sacrificed Moribund** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Less Food Consumption (g/dog/day)[b]** | | | | | | | | |
| Day 1 | 344 | - | - | - | - | - | -44%** | - |
| Day 2 | 337 | - | - | - | - | -- | -31%* | - |
| Day 3 | 368 | - | - | - | - | - | -34%** | - |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- P ≤ 0.05 **- P ≤ 0.01 ***- P ≤ 0.001
[a]: Data is presented as mean ± SD for $AUC_{0\text{-}24h}$ values
[b]: For controls, group means are shown. For treated groups, fold changes from controls are shown.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 28 日間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0059-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Clinical Observations[c]** | | | | | | | | | |
| Salivation | | - | - | - | - | 2 | - | - | - |
| Vomitus | | - | - | - | - | 1 | - | 3 | 2 |
| Soft stool | | 1 | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 5 | 4 |
| Ocular discharge (yellow) | | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| **Coagulation (Day 29)[b]** | | | | | | | | | |
| | FIB | 2.68 | 2.23 | - | - | - | - | 52.96%* | 37.86% |
| **Histopathology (Day 29)[c]** | | | | | | | | | |
| Spleen | #Ex | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Depletion, lymphoid | minimal | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 |
| | mild | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- P ≤ 0.05 **- P ≤ 0.01 ***- P ≤ 0.001
#EX: Numbers of animals examined
[b]: For controls, group means are shown. For treated groups, the percent differences from controls are shown.
[c]: Animal numbers with findings are shown.

## 7.5. 反復投与毒性試験：イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

| **Report Title: BGB-3111: 13-WEEK REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN DOGS WITH 28-DAY RECOVERY** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** Beagle Dogs<br>Total = 48 dogs, 6/sex/group | | | **Duration of Dosing:** 91 days | | | | **Study Number:** 180-0075-TX | |
| **Initial Age:** 6 – 9 months | | | **Duration of Postdose:** 28 days | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.2-7 | |
| **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] (males)<br>[redacted] 20[redacted] (females) | | | **Method of Administration:** Oral Intubation<br>**Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | | | | **GLP Compliance:** Yes | |
| **Special Features:** None | | | | | | | | |
| **Maximum Tolerated Dose:** > 100 mg/kg | | | | | | | | |
| **Daily Dose (mg/kg)** | 0 (Control)[b] | | 10 | | 30 | | 100 | |
| **Number of Animals** | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Toxicokinetics: $C_{max}$ (ng/mL)[a]** | | | | | | | | |
| **Day 1** | - | - | 2000±252 | 1740±451 | 5600±1240 | 5100±1300 | 15900±1630 | 10000±2730 |
| **Day 91** | - | - | 2090±337 | 2010±528 | 5250±1020 | 4880±1270 | 13100±3040 | 9080±4190 |
| **$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)[a]** | | | | | | | | |
| **Day 1** | - | - | 5620±561 | 4440±626 | 19000±4470 | 16100±4910 | 64400±7190 | 56100±22200 |
| **Day 91** | - | - | 5390±858 | 4690±855 | 14300±2790 | 14700±3400 | 35700±9950 | 30400±14500 |

[a]: Data is presented as mean ± SD for $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24h}$ values

**反復投与毒性試験：イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0075-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Clinical Observations[c]** | | | | | | | | |
| Abnormal stool (soft/watery/mucoid) | 1 | 1 | 5 | 6 | 1 | 1 | 6 | 3 |
| **Body Weights[d]** | | | | | | | | |
| **Day 91** | 11.7 | - | -5.4% | - | -7.4% | - | -7.1% | - |
| **Hematology[d]** | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6/\mu L$) | | | | | | | | |
| Week 6 | 7.09 | 7.47 | -6.56% | -13.85%** | -6.84% | -11.71%* | -13.47%*** | -14.90%** |
| Week 13 | 7.13 | 7.23 | -4.42% | -13.22%** | -7.25% | -7.61% | -19.03%*** | -16.24%** |
| HGB (g/dL) | | | | | | | | |
| Week 6 | 16.3 | 17.1 | -8.7%** | -14.3%** | -6.7% | -10.6%* | -14.3%*** | -14.2%** |
| Week 13 | 16.6 | 16.6 | -6.0%* | -13.1%* | -7.3% | -6.8% | -18.4%*** | -14.2%** |
| HCT (%) | | | | | | | | |
| Week 6 | 50.8 | 52.6 | -7.8%* | -12.7%** | -6.7%* | -10.6%* | -13.0%*** | -13.8%** |
| Week 13 | 50.9 | 50.6 | -5.0% | -11.9%* | -6.7% | -5.5% | -15.4%** | -12.9%* |
| RET ($\times 10^9/L$) | | | | | | | | |
| Week 6 | 97.3 | 85.7 | 5.7% | -11.6% | -19.6% | -22.1% | -13.1% | -16.4% |
| Week 13 | 66.5 | 54.1 | 7.5% | -7.8% | -2.0% | -22.1% | -11.6% | -9.4% |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- $P \leq 0.05$ **- $P \leq 0.01$ ***- $P \leq 0.001$
[d:] For controls, group means are shown. For treated groups, the percent differences from controls are shown.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0075-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Hematology[d]** | | | | | | | | |
| WBC ($\times 10^3$/ μL) | | | | | | | | |
| Week 6 | 8.59 | 8.57 | 7.82% | 25.62% | 11.72% | 13.31% | 57.02% | -3.21% |
| Week 13 | 9.00 | 8.89 | 26.06% | 29.11% | 31.12% | 17.03% | 76.58% | 12.31% |
| NEUT ($\times 10^3$/ μL) | | | | | | | | |
| Week 6 | 4.60 | 5.08 | 19.90% | 31.56% | 16.75% | 18.03% | 87.50% | -11.30% |
| Week 13 | 4.80 | 5.26 | 54.62% | 39.81% | 42.12% | 24.12% | 126.37%* | 15.37% |
| MONO ($\times 10^3$/ μL) | | | | | | | | |
| Week 6 | 0.53 | 0.44 | 25.55% | 28.74% | 48.27%* | 34.48% | 63.09%** | 36.02% |
| Week 13 | 0.52 | 0.39 | 42.26% | 39.41% | 94.84%* | 57.63% | 127.74%** | 97.88%** |
| BASO ($\times 10^3$/ μL) | | | | | | | | |
| Week 6 | 0.08 | 0.07 | -64.58%** | -27.27% | -52.08%* | -54.55%* | -56.25%* | -52.27%* |
| Week 13 | 0.08 | 0.07 | -52.17%** | -20.93% | -43.48%* | -44.19% | -56.52%** | -60.47% |
| **Coagulation[d]** | | | | | | | | |
| APTT (Sec) | | | | | | | | |
| Week 6 | 14.0 | 14.4 | -0.7% | 20.7%** | 2.0% | 1.6% | 8.3% | 5.1% |
| Week 13 | 12.5 | 15.1 | 13.2% | 14.0% | 18.9%* | 3.8% | 25.5%** | 9.4% |
| FIB (g/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 2.80 | 2.50 | 14.18% | -1.13% | 21.68% | 8.27% | 39.25%** | 25.73%* |
| Week 13 | 2.64 | 2.55 | 21.50%* | 5.36% | 42.94%** | 4.90% | 51.96*** | 37.56%* |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- $P \leq 0.05$ **- $P \leq 0.01$ ***- $P \leq 0.001$
[d]: For controls, group means are shown. For treated groups, the percent differences from controls are shown.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0075-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Serum Chemistry**[d] | | | | | | | | |
| TP (g/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 60.0 | 59.8 | - | - | - | - | -14.1%** | -12.4%** |
| Week 13 | 60.7 | 59.3 | - | - | - | - | -17.5%** | -15.9%*** |
| ALB (g/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 31.6 | 32.0 | - | -7.9% | -8.7%* | -4.9% | -26.3%*** | -17.6%*** |
| Week 13 | 31.4 | 31.3 | - | -10.2%* | -10.4%* | -5.9% | -31.8%*** | -24.4%*** |
| A/G | | | | | | | | |
| Week 6 | 1.12 | 1.15 | -5.38% | - | -13.07% | - | -26.37%*** | -11.64% |
| Week 13 | 1.08 | 1.12 | -7.96% | - | -17.82%** | | -30.66%*** | -17.94%* |
| TBiL (µmol/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 1.74 | 1.93 | -12.96% | - | -9.31% | - | -16.41% | - |
| Week 13 | 1.66 | 1.76 | - | -12.25% | -8.06% | -11.68% | -25.48%** | -13.39% |
| UREA (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 4.96 | 4.94 | -12.28% | -13.55% | -27.45%** | -25.32%** | -40.36%*** | -22.15%* |
| Week 13 | 5.16 | 5.21 | -15.08% | -14.42%* | -33.19%** | -31.55%*** | -41.82%*** | -36.57*** |
| CRE (µmol/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 61 | 57 | -10% | -10% | -19%** | -13% | -8% | -7% |
| Week 13 | 65 | 60 | -15% | -14% | -23%** | -13% | -22% | -11% |
| Ca (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 6 | 2.58 | 2.50 | - | - | - | - | -9.31%*** | -5.13%** |
| Week 13 | 2.54 | 2.45 | - | - | - | - | -11.93%*** | -6.20%** |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- P ≤ 0.05 **- P ≤ 0.01 ***- P ≤ 0.001
[d]: For controls, group means are shown. For treated groups, the percent differences from controls are shown.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0075-TX**

| **Daily Dose (mg/kg)** | | **0 (Control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals** | | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Serum Chemistry**[d] | | | | | | | | | |
| P (mmol/L) | | | | | | | | | |
| | Week 6 | 1.74 | 1.51 | - | - | -7.66% | - | -8.24% | - |
| | Week 13 | 1.58 | 1.28 | - | - | -9.18% | - | -10.44% | - |
| K (mmol/L) | | | | | | | | | |
| | Week 6 | 4.8 | 4.8 | - | -11.2%** | - | -9.4%* | -9.4% | -10.8%** |
| | Week 13 | 4.7 | 4.4 | - | -8.0%** | - | -7.2%* | -6.8% | -6.1%* |
| **Histopathology (Day 92)** | | | | | | | | | |
| **Spleen** | #EX | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Depletion, lymphoid | minimal | - | - | - | - | - | 1 | 1 | - |
| | mild | - | - | 3 | 1 | 3 | 3 | 1 | 3 |
| **Lymph Node, mesenteric** | #EX | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Depletion, lymphoid | minimal | - | - | - | - | - | 3 | 1 | - |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| **Lymph Node, mandibular** | #EX | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Depletion, lymphoid | minimal | - | - | 1 | - | 2 | 2 | 1 | 1 |
| | mild | - | - | 1 | - | - | 1 | 3 | 3 |
| **Histopathology (Day 120)** | | | | | | | | | |
| **Lymph Node, mandibular** | #EX | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Depletion, lymphoid | minimal | - | - | 1 | - | 1 | 1 | - | 1 |
| | mild | - | - | - | - | - | - | 1 | - |

-: No noteworthy findings
Dunnett's Test: *- $P \leq 0.05$ **- $P \leq 0.01$ ***- $P \leq 0.001$
#EX: Numbers of animals examined
[d]: For controls, group means are shown. For treated groups, the percent differences from controls are shown.

## 7.6. 反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験

**被験物質：BGB-3111**

| **Report Title:**<br>**BGB-3111:39-WEEK REPEATED ORAL DOSE TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN DOGS WITH 6-WEEK RECOVERY** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** Beagle Dogs<br>Total = 48 dogs, 6/sex/group | | | **Duration of Dosing:** 273 days | | | | **Study Number:** 180-0192-TX | |
| **Initial Age:** 6-9 months | | | **Duration of Postdose:** 6 weeks | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.2-8 | |
| **Date of First Dose:** 7.8 to 10.4 kg (males)<br>6.5 to 8.9 kg (females) | | | **Method of Administration:** Oral Intubation<br>**Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water | | | | **GLP Compliance:** Yes | |
| **Special Features:** None | | | | | | | | |
| **NOAEL:** 100 mg/kg | | | | | | | | |
| **Daily Dose (mg/kg)** | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 100 | |
| **Number of Animals** | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 | M: 6 | F: 6 |
| **Toxicokinetics: $C_{max}$ (ng/mL)[a]** | | | | | | | | |
| **Day 1** | - | - | 2520 ± 573 | 1920 ± 643 | 6060 ± 2020 | 6660 ± 292 | 13900 ± 4930 | 16500 ± 2160 |
| **Day 180/181** | - | - | 2510 ± 489 | 2470 ± 921 | 4940 ± 1620 | 4910 ± 1490 | 11200 ± 2000 | 12300 ± 3150 |
| **Day 272** | - | - | 2290 ± 636 | 2470 ± 877 | 4800 ± 1600 | 5330 ± 1620 | 11500 ± 2520 | 10400 ± 3780 |
| **$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)[a]** | | | | | | | | |
| **Day 1** | - | - | 5350 ± 690 | 5210 ± 1110 | 17700 ± 5920 | 16900 ± 2730 | 57700 ± 26400 | 59700 ± 8960 |
| **Day 180/181** | - | - | 5770 ± 610 | 5910 ± 1320 | 13800 ± 3250 | 14700 ± 2620 | 42300 ± 9590 | 45600 ± 10900 |
| **Day 272** | | | 5950 ± 494 | 5660 ± 1420 | 13200 ± 3080 | 12400 ± 1780 | 41500 ± 8060 | 36900 ± 11700 |

[a]: Data is presented as mean ± SD for $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24h}$ values

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Died or Sacrificed Moribund** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a] | 0 |
| **Clinical Observations:** | | | | | | | | |
| Salivation | 1(1) | 2(1) | 4(2) | 10(1) | 22(2) | 1(1) | 7(2) | - |
| Unkempt | - | 2(1) | - | 10(1) | 153(3) | 313(3) | 572(5) | 425(5) |
| Abnormal stool (soft/watery/mucoid) | 18(6) | 28(5) | 209(6) | 64(6) | 280(6) | 77(6) | 165(6) | 390(6) |
| Alopecia (abdomen/forefoot/head/ hindfoot/hindlimb/inguinal/neck/thorax) * | - | - | (2) | (1) | (2) | (3) | (3) | (2) |
| Scab (forefoot/forelimb/head/hindfoot/ hindlimb/inguinal/lip/chin/eyelid/neck) * | (2) | (2) | (3) | (3) | (4) | (5) | (4) | (5) |
| Skin discoloration, red (abdomen/axillary/chin/ear/eyelid/forefoot/forelimb/ hindfoot/hindlimb/inguinal/lip/neck) * | - | - | (3) | (4) | (5) | (6) | (6) | (5) |
| Skin thickened (axillary/ear/hindfoot/hindlimb/inguinal) * | - | - | - | - | (3) | (1) | (2) | (1) |
| Swelling (eyelid/forefoot/forelimb/hindfoot/hindlimb/neck) * | - | - | (2) | (1) | (1) | (1) | (3) | (2) |
| Rash (abdomen/axillary/chin/forefoot/forelimb/hindfoot/ hindlimb/inguinal/neck/lip)* | - | - | (2) | (2) | (4) | (3) | (2) | (1) |

[a]: One male animal (animal number 4502) was found dead on Day 170. Prior to death, distended abdomen, inappetence, thinness, decreased activity, alopecia, scab, swelling, unkempt fur, rash, abnormal stool, and vomitus were noted. Macroscopic findings consisted of torsion of the jejunum with dark red fluid in the jejunum, correlating with the microscopic finding of severe diffuse hemorrhage; clear fluid in the abdominal and thoracic cavities; foamy fluid in the mainstem bronchi of the lungs; and small thymus, correlating with the microscopic finding of severe lymphoid depletion. Changes in the jejunum (torsion with severe diffuse hemorrhage) were considered the cause of death. These findings were incidental and not test article related.

A dash (-) indicates absence of finding in group.

Data are expressed as the total number of occurrences/group (number of dogs affected).

* The sign was combined. Therefore, data are expressed as the number of dogs affected only.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Body Weights:** | | | 8.6%↓ | 7.8%↓ | 16.6%↓ | 6.8%↓ | 18.0%↓ | 10.9%↓ |
| **Food Consumption:** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Ophthalmology:** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Body Temperature:** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Electrocardiography:** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Clinical Pathology:** | | | | | | | | |
| RBC (x$10^6$/μL) | | | | | | | | |
| Week 13 | 7.01 | 7.00 | - | - | - | - | 19.58%***↓ | - |
| Week 26 | 6.75 | 6.55 | - | - | 9.71%*↓ | 8.81%↓ | 22.31%***↓ | 13.98%*↓ |
| Week 39 | 7.01 | 6.76 | - | - | 13.33%**↓ | | 21.36%***↓ | 13.50%*↓ |
| HGB (g/dL) | | | | | | | | |
| Week 13 | 16.3 | 16.3 | - | - | - | - | 17.5%***↓ | - |
| Week 26 | 16.0 | 15.5 | - | - | 12.4%*↓ | 10.6%↓ | 21.1%***↓ | 14.0%↓ |
| Week 39 | 16.8 | 16.1 | - | - | 16.6%**↓ | | 21.7%***↓ | 14.3%*↓ |
| HCT (%) | | | | | | | | |
| Week 13 | 49.1 | 48.7 | - | - | - | - | 17.2%***↓ | - |
| Week 26 | 48.3 | 46.7 | - | - | - | 8.6%↓ | 19.9%***↓ | 11.9%↓ |
| Week 39 | 50.0 | 47.7 | - | - | - | - | 19.4%***↓ | 11.8%↓ |

- = No BGB-3111-related change relative to concurrent controls;
For test article treated groups, percent differences in mean values from concurrent controls are also shown.
*=Statistical test: $p \leq 0.05$; **=Statistical test: $p \leq 0.01$; ***=Statistical test: $p \leq 0.001$.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Clinical Pathology (continued):** | | | | | | | | |
| WBC ($x10^3/\mu L$) | | | | | | | | |
| Week 13 | 8.80 | 8.87 | - | - | - | 11.00%↑ | - | 26.64%↑ |
| Week 26 | 8.63 | 7.39 | - | - | - | 34.76%↑ | 58.77%*↑ | 61.52%**↑ |
| Week 39 | 8.27 | 8.68 | - | - | - | 9.96%↑ | 90.71%***↑ | 24.93%↑ |
| NEUT ($x10^3/\mu L$) | | | | | | | | |
| Week 13 | 5.20 | 5.63 | - | - | - | - | - | 29.31%↑ |
| Week 26 | 5.29 | 4.51 | - | - | - | - | 79.94%*↑ | 71.97%**↑ |
| Week 39 | 5.05 | 5.45 | - | - | - | - | 119.89%***↑ | - |
| MONO ($x10^3/\mu L$) | | | | | | | | |
| Week 13 | 0.34 | 0.38 | - | - | 153.23%***↑ | 46.29%↑ | 102.99%*↑ | 96.07%***↑ |
| Week 26 | 0.37 | 0.31 | - | - | 96.88%*↑ | 111.17%***↑ | 231.25%***↑ | 190.43%***↑ |
| Week 39 | 0.32 | 0.45 | - | - | 170.37%**↑ | 42.44%↑ | 243.92%***↑ | 78.45%**↑ |
| PLT ($x10^3/\mu L$) | | | | | | | | |
| Week 13 | 241 | 293 | - | 21%↑ | - | 33%↑ | - | 35%↑ |
| Week 26 | 252 | 278 | - | 25%↑ | 43%*↑ | 41%*↑ | 54%**↑ | 37%*↑ |
| Week 39 | 258 | 268 | - | 27%↑ | 39%*↑ | 42%*↑ | 68%***↑ | 42%*↑ |
| MPV (fL) | | | | | | | | |
| Week 13 | 15.9 | 14.7 | - | - | - | - | - | - |
| Week 26 | 12.7 | 13.5 | - | 24.8%***↓ | - | 19.3%***↓ | 11.6%↓ | 21.0%***↓ |
| Week 39 | 13.4 | 13.2 | - | 14.2%↓ | - | 12.4%↓ | 16.9%↓ | 12.8%↓ |

- = No BGB-3111-related change relative to concurrent controls;
For test article treated groups, percent differences in mean values from concurrent controls are also shown.
*=Statistical test: $p \leq 0.05$; **=Statistical test: $p \leq 0.01$; ***=Statistical test: $p \leq 0.001$.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Clinical Pathology (continued):** | | | | | | | | |
| FIB (g/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 1.87 | 2.14 | - | - | 69.81%***↑ | - | 56.46%**↑ | - |
| Week 26 | 2.13 | 1.86 | - | - | 57.20%***↑ | - | 83.18%***↑ | 67.12%**↑ |
| Week 39 | 2.11 | 2.06 | - | - | 65.59%**↑ | - | 102.38%***↑ | - |
| AST (U/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 30 | 29 | - | - | - | - | - | - |
| Week 26 | 32 | 32 | - | - | - | - | 40%*↑ | 36%↑ |
| Week 39 | 28 | 32 | - | - | 40%*↑ | - | 85%**↑ | 52%↑ |
| TP (g/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 60.3 | 60.9 | - | - | - | - | 11.1%*↓ | 15.1%**↓ |
| Week 26 | 60.1 | 58.9 | 10.8%*↓ | - | 11.7%*↓ | 12.3%↓ | 18.2%***↓ | 18.2%**↓ |
| Week 39 | 61.7 | 61.3 | - | - | 13.6%*↓ | 13.3%↓ | 22.9%***↓ | 21.6%**↓ |
| ALB (g/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 30.6 | 30.1 | - | - | 19.3%**↓ | - | 21.9%***↓ | 18.9%**↓ |
| Week 26 | 31.5 | 31.5 | - | - | 28.2%***↓ | 16.8%↓ | 34.5%***↓ | 27.6%**↓ |
| Week 39 | 29.7 | 28.9 | - | - | 32.6%***↓ | 15.9%↓ | 43.8%***↓ | 31.9%**↓ |
| TBIL (µmol/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 1.92 | 2.47 | - | - | - | - | - | - |
| Week 26 | 1.63 | 2.29 | - | - | - | - | 30.58%**↓ | - |
| Week 39 | 2.09 | 2.47 | - | - | - | - | 46.57%***↓ | - |

- = No BGB-3111-related change relative to concurrent controls;
For test article treated groups, percent differences in mean values from concurrent controls are also shown.
*=Statistical test: $p \leq 0.05$; **=Statistical test: $p \leq 0.01$; ***=Statistical test: $p \leq 0.001$.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| **Clinical Pathology (continued):** | | | | | | | | |
| sGLU (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 4.48 | 4.22 | - | - | - | - | 13.16%↓ | - |
| Week 26 | 4.87 | 4.42 | - | - | - | - | 15.12%↓ | - |
| Week 39 | 4.58 | 4.33 | - | - | - | - | 13.07%↓ | - |
| UREA (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 5.21 | 4.84 | - | 17.22%↓ | 24.46%*↓ | 17.60%↓ | 27.05%*↓ | 20.19%↓ |
| Week 26 | 5.08 | 5.54 | - | 24.94%*↓ | 24.55%**↓ | 34.66%**↓ | 37.05%***↓ | 36.34%***↓ |
| Week 39 | 5.47 | 5.97 | - | 20.04%*↓ | 25.95%**↓ | 31.67%**↓ | 36.51%***↓ | 40.42%***↓ |
| Ca (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 2.65 | 2.62 | - | - | - | - | 7.98%***↓ | - |
| Week 26 | 2.55 | 2.55 | - | - | 7.78%**↓ | - | 10.33%***↓ | 8.83%↓ |
| Week 39 | 2.60 | 2.58 | - | - | 9.57%***↓ | - | 13.55%***↓ | 10.39%*↓ |
| TCHO (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 4.18 | 5.56 | 17.17%↓ | - | 15.37%↓ | - | 17.25%↓ | 29.78%*↓ |
| Week 26 | 4.37 | 5.58 | 21.31%**↓ | 34.34%*↓ | 22.65%**↓ | 32.22%*↓ | 24.48%**↓ | 33.37%*↓ |
| Week 39 | 4.51 | 6.15 | 25.33%**↓ | | 29.14%***↓ | 39.98%**↓ | 30.95%***↓ | 43.04%**↓ |
| TG (mmol/L) | | | | | | | | |
| Week 13 | 0.42 | 0.52 | 24.60%*↓ | - | 11.51%↓ | - | 34.92%***↓ | - |
| Week 26 | 0.44 | 0.47 | - | - | - | - | - | - |
| Week 39 | 0.46 | 0.74 | - | - | - | - | - | - |

- = No BGB-3111-related change relative to concurrent controls;
For test article treated groups, percent differences in mean values from concurrent controls are also shown.
*=Statistical test: $p \leq 0.05$; **=Statistical test: $p \leq 0.01$; ***=Statistical test: $p \leq 0.001$.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | | |
| **Clinical Pathology (continued):** | | | | | | | | | |
| A/G | | | | | | | | | |
| Week 13 | | 1.04 | 0.98 | - | - | 26.22%***↓ | - | 22.08%***↓ | 9.26%↓ |
| Week 26 | | 1.11 | 1.15 | - | - | 33.17%***↓ | - | 34.76%***↓ | 22.61%*↓ |
| Week 39 | | 0.93 | 0.90 | - | - | 35.90%***↓ | - | 42.28%***↓ | 23.18%*↓ |
| **Urinalysis** | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Organ weights (Day 274)** | | | | | | | | | |
| Terminal body weight | | | | -5.8 | -10.6 | -20.4 | -11.2 | -24.2 | 18.4 |
| Prostate | Absolute | | | -20.7 | - | -37.5 | - | -35.6 | - |
| | Body | | | -17.2 | - | -22.7 | - | -15.6 | - |
| | Brain | | | -19.7 | - | -27.5 | - | -31.2 | - |
| Ovaries | Absolute | | | - | **-50.0** | - | **-59.6** | - | **-58.0** |
| | Body | | | - | **-46.3** | - | **-56.2** | - | **-51.6** |
| | Brain | | | - | **-55.6** | - | **-60.2** | - | **-59.3** |
| Uterus (including cervix) | Absolute | | | - | -57.9 | - | -73.4 | - | -42.4 |
| | Body | | | - | -56.8 | - | -71.2 | - | -36.7 |
| | Brain | | | - | -63.1 | - | -73.6 | - | -43.4 |
| **Gross lesions (Day 274)** | | - | - | - | - | - | - | - | - |

- = No BGB-3111-related change relative to concurrent controls;
For test article treated groups, percent differences in mean values from concurrent controls are also shown.
*=Statistical test: $p \leq 0.05$; **=Statistical test: $p \leq 0.01$; ***=Statistical test: $p \leq 0.001$.

**反復投与毒性試験：イヌにおける 39 週間経口投与毒性試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0192-TX**

| **Dose Level (mg/kg)** | | **0 (control)** | | **10** | | **30** | | **100** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | | |
| **Histopathology (Day 274)** | | | | | | | | | |
| **Small intestine, ileum** | | | | | | | | | |
| Depletion, lymphoid, gut-associated lymphoid tissue | mild | - | - | - | 1 | - | 2 | 2 | 1 |
| | moderate | - | - | - | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| | marked | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| **Lymph node, mandibular** | | | | | | | | | |
| Erythrophagocytosis | minimal | - | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| | mild | - | - | 1 | - | - | 2 | 1 | - |
| **Lymph node, mesenteric** | | | | | | | | | |
| Erythrophagocytosis | minimal | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| | mild | - | - | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | - |
| | moderate | - | - | 1 | 1 | - | 1 | - | 1 |
| **Ovaries** | | | | | | | | | |
| Inactive | | - | - | - | - | - | 2 | - | 2 |
| **Uterus (including cervix)** | | | | | | | | | |
| Inactive | | - | - | - | - | - | 2 | - | 2 |

# 8. 遺伝毒性試験：*In vitro*

## 8.1. 遺伝毒性 *In vitro* 簡易 Ames 試験（非 GLP）

**被験物質：BGB-3111**

| **Species/Strain:** | **Administration Route** | **Dose** | **Genotoxic Effects:** | **Study No.:** | **Location in CTD** |
|---|---|---|---|---|---|
| S typhimurium and E.coli | *In Vitro* | 1.5, 4, 10, 25, 64, 160, 400, 1000 µg/well | Negative | 180-0049-GT | Module 4.2.3.3-1 |

## 8.2. Ames 試験（GLP）

**報告書の標題：BGB-3111：細菌での復帰突然変異試験** **被験物質：BGB-3111**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Test for Induction of:** | **Reverse mutation in bacterial cells** | **No. of Independent Assays:** | **1** | **Study No.:** | **180-0135-GT** |
| **Species/Strain:** | *Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, TA1537 and *Escherichia coli* WP2 *uvr*A | **No. of Replicate plates:** | 3 | **GLP Compliance:** | Yes |
| | | | | **Location in CTD:** | Module 4.2.3.3-2 |
| **Metabolizing System:** | Aroclor 1254-induced rat liver microsomal enzymes (S9 mix) | | | | |
| **Solvent:** | For Test Article: DMSO | **Positive Controls:** | 2-aminoanthracene, 2-nitrofluorene, sodium azide, ICR-191, methyl methane-sulfonate | | |
| **Treatment:** | Plate incorporation for 48 hours at 37°C ± 2°C | **Date of Treatment:** | 2015-06-25 (Definitive Mutagenicity Assay) | | |
| **Cytotoxic Effects and Precipitate:** | Obvious or slight cytotoxicity was noted at 2500 and 5000 µg per plate in TA100 and TA1537, in the presence of S9 mix; at 2500 and 5000 µg per plate in TA100, TA1535 and TA1537, in the absence of S9 mix. Precipitates were observed in all tester strains at 2500 and 5000 µg per plate in the presence and absence of S9 mix. | | | | |
| **Genotoxic Effects:** | Negative | | | | |

**報告書の標題：BGB-3111：細菌での復帰突然変異試験** **被験物質：BGB-3111**

| Metabolic Activation | Control/Test Article | Dose Level | Definitive Mutagenicity Assay Revertant Colony Counts per Plate (Mean ± SD) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2 *uvrA* |
| Without S9 Activation | DMSO | 100 µL/ plate | 20.33±3.21 | 108.67±1.53 | 13.00±1.00 | 8.33±2.31 | 18.67±3.79 |
| | BGB-3111 | 100 µg/plate | 16.67±5.03 | 101.67±3.79 | 13.00±3.61 | 11.00±2.00 | 20.00±3.46 |
| | | 250 µg/plate | 17.00±2.65 | 106.33±13.20 | 14.00±2.00 | 9.33±1.53 | 22.67±2.52 |
| | | 500 µg/plate | 15.33±1.15 | 101.33±12.86 | 11.33±3.79 | 8.00±2.65 | 20.00±6.24 |
| | | 1000 µg/plate | 16.67±2.08 | 95.67±7.77 | 12.33±4.04 | 5.67±1.53 | 19.33±6.51 |
| | | 2500 µg/plate | 11.00±3.61 | 71.00±1.00 | 7.00±1.73 | 3.67±0.58 | 19.33±5.51 |
| | | 5000 µg/plate | 12.00±1.00 | 28.67±1.53 | 4.67±2.08 | 1.33±0.58 | 14.67±3.06 |
| | 2-NF | 10.0 µg/plate | 1260.67±144.92 | NA | NA | NA | NA |
| | SA | 1.0 µg/plate | NA | 789.33±62.01 | 578.00±107.13 | NA | NA |
| | ICR-191 | 1.0 µg/plate | NA | NA | NA | 348.00±68.09 | NA |
| | MMS | 2.5 µL/plate | NA | NA | NA | NA | 800.00±173.07 |

Key to Positive Controls:
2-NF: 2-nitrofluorene
SA: Sodium azide
ICR-191: 2-methoxy-6-chloro-9-(3-(2-cholorethyl) aminopropyl- amino) acridine-2HCl
MMS: methyl methane-sulfonate
NA = Not applicable

**報告書の標題：BGB-3111：細菌での復帰突然変異試験** **被験物質：BGB-3111**

| Metabolic Activation | Control/Test Article | Dose Level | Definitive Mutagenicity Assay Revertant Colony Counts per Plate (Mean ± SD) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2 uvrA |
| With S9 Activation | DMSO | 100 µL/plate | 21.33±0.58 | 128.00±11.53 | 10.67±1.53 | 8.67±1.15 | 25.33±3.21 |
| | BGB-3111 | 100 µg/plate | 29.00±1.73 | 129.67±3.79 | 12.67±2.52 | 8.67±2.52 | 18.33±4.04 |
| | | 250 µg/plate | 22.00±5.20 | 132.00±12.29 | 12.67±1.15 | 9.33±0.58 | 19.00±2.65 |
| | | 500 µg/plate | 28.67±2.52 | 142.00±14.73 | 10.33±3.06 | 11.00±3.46 | 23.00±3.00 |
| | | 1000 µg/plate | 28.67±4.51 | 125.00±22.11 | 8.33±1.15 | 5.67±2.52 | 24.00±7.00 |
| | | 2500 µg/plate | 27.67±2.52 | 59.00±13.08 | 7.67±1.53 | 3.67±2.31 | 17.00±4.36 |
| | | 5000 µg/plate | 20.33±1.53 | 35.00±8.19 | 5.67±2.08 | 1.67±0.58 | 16.67±4.51 |
| | 2-AA | 2.0 µg/plate | 893.33±102.94 | 1277.33±84.03 | 106.33±6.66 | 86.00±1.73 | NA |
| | 2-AA | 20.0 µg/plate | NA | NA | NA | NA | 454.67±48.06 |

Key to Positive Control:
2-AA: 2-aminoanthracene
NA = Not applicable

## 8.3. 染色体異常試験

**報告書の標題：BGB-3111：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験** **被験物質：BGB-3111**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Test for Induction of:** | **Chromosome aberrations** | **No. of Independent Assays:** | **1** | **Study No.:** | **180-0136-GT** |
| **Test System:** | CHO-WBL | **No. of Replicate Cultures:** | 2 | **Location in CTD:** | Module 4.2.3.3-3 |
| **Metabolizing System:** | Aroclor-1254 induced rat liver microsomal enzymes (S9 mix) | **No. of Cells Analyzed/Culture:** | BGB-3111: 150 for structural, 150 for numerical<br>Positive controls: 50 or 150 for structural, 50 or 150 for numerical | | |
| **Test Article Vehicle:** | DMSO | **Positive Controls:** | Mitomycin C (without activation) and Cyclophosphamide monohydrate (with activation) | **GLP Compliance:** | Yes |
| **Treatment:** | 3 hr. with 19 hr. recovery period with and without S9 22 hr. without S9 | | **Date of Treatment:** | [redacted] 20[redacted] (definitive assay) | |
| **Cytotoxic Effects:** | **In the S9-activated 3-hour treatment series, non-activated 3-hour treatment series and non-activated 22-hour treatment series and, at the top concentration, scored cytotoxicity was 59%, 53%, and 47%, respectively, relative to the concurrent solvent control.** | | | | |
| **Genotoxic Effects:** | No significant increases in the percentage of cells with structural aberrations were observed at any concentration in non-activated and activated treatment series. Obvious increases of in cells with endoreduplication at the top scored concentration in S9 activated and non-activated groups after 3 -hours of treatment series were recorded. | | | | |

**報告書の標題：BGB-3111：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験　　被験物質：BGB-3111**

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration µg/mL | Cytotoxicity [a] (% of Control) | Aberrant Cells [b] | | | Aberrations per 100 Cells [c] | Gaps per 100 Cells |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Structural (Mean %) [c] | Polyploid Cells (Mean %) | Endoreduplicated Cells (Mean %) | | |
| **3-hr Treatment With 19 hr. Recovery** With Activation | DMSO | 0 | 0 | 3.0 | 0.0 | 0.0 | 3.0 | 1.0 |
| | BGB-3111 | 10 | 5 | 1.0 | 0.0 | 0.3 | 1.0 | 0.0 |
| | BGB-3111 | 20 | 10 | 0.7 | 0.0 | 0.3 | 0.7 | 0.3 |
| | BGB-3111 | 50 | 28 | 1.0 | 0.3 | 2.3 | 1.0 | 0.7 |
| | BGB-3111 | 60 | 59 | 8.7* | 0.0 | 29.0 | 11.7 | 3.7 |
| | CP[d] | 5.0 | NA | 53.0* | 1.0 | 0.0 | 69.0 | 4.0 |
| **3-hr Treatment With 19 hr. Recovery** Without Activation | DMSO | 0 | 0 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | 0.0 |
| | BGB-3111 | 10 | 5 | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.7 | 0.0 |
| | BGB-3111 | 20 | 8 | 0.3 | 0.3 | 0.7 | 0.3 | 0.3 |
| | BGB-3111 | 60 | 20 | 1.0 | 0.3 | 0.0 | 1.0 | 0.3 |
| | BGB-3111 | 80 | 53 | 0.7 | 0.3 | 8.7 | 1.0 | 0.7 |
| | MMC | 0.50 | NA | 13.0* | 0.0 | 1.0 | 15.0 | 3.0 |
| **22-hr Continuous Treatment** Without Activation | DMSO | 0 | 0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 |
| | BGB-3111 | 5 | 2 | 1.0 | 0.3 | 0.0 | 1.0 | 0.7 |
| | BGB-3111 | 10 | 15 | 0.7 | 1.0 | 0.0 | 0.7 | 0.7 |
| | BGB-3111 | 30 | 47 | 2.3 | 0.3 | 0.3 | 2.3 | 0.3 |
| | MMC[d] | 0.25 | NA | 42.0* | 0.0 | 0.0 | 55.0 | 11.0 |

CP: cyclophosphamide monohydrate; MMC: mitomycin C; NA: not applicable; * $p \leq 0.05$ (Fisher's exact test).
[a]: Based on a reduction of cell growth (cell growth inhibition) relative to the concurrent solvent control.
[b]: A total of 300 cells were scored for aberrations for all treatments
[c]: Does not include cells with only gaps.
[d]: A total of 100 cells were scored for aberrations).

## 9. 遺伝毒性試験：*In vivo*

| | | |
|---|---|---|
| **Report Title: BGB-3111: Bone Marrow Micronucleus Assay by Oral Gavage in Rats** | | **Test Article: BGB-3111** |
| **Test for Induction of:** Bone marrow micronuclei | **Treatment Schedule:** Single dose | **Study No.:** 180-0137-GT |
| **Species/Strain:** Rat/Crl:CD®[SD] VAF/Plus® | **Sampling Time:** 24 hr. and 48 hr. after the dose administration | **Location in CTD:** Module 4.2.3.3-4 |
| **Age:** approximately 8 weeks old | **Method of Administration:** Oral gavage | |
| **Cells Evaluated:** Polychromatic erythrocytes (PCE) | **Control Formulation:** 0.5% (w/v) methylcellulose in purified water | **GLP Compliance:** Yes |
| **No. of Cells Analyzed/Animal:** 4000-5000 | | **Date of Dosing:** [redacted] 20[redacted] (definitive assay) |
| **Toxic/Cytotoxic Effects:**<br>No apparent or toxicological significant changes in clinical observations or body weights were noted at any dose levels. Soft/yellow stool and soiled coat soiled of at the anogenital region were observed in animals dosed at 1000 and 2000 mg/kg.<br>No apparent bone marrow cytotoxicity was noted in BGB-3111 treated groups at either 24 hours or 48 hours post-dose sampling time point. | | |
| **Genotoxic Effects:** Negative | | |
| **Evidence of Exposure:** NA | | |

**遺伝毒性試験：*in vivo* – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0137-GT**

| Treatment | Dose (mg/kg)[a] | Harvest Time (h) | No. of Animals for Scoring | Sex | % PCE (Mean ± S.E.) | Mean MN-PCE (Mean ± S.E., ‰)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Control Article | 0 | 24 | 5 | Male | 69.5± 3.4 | 1.2± 0.2 |
| BGB-3111 | 500 | 24 | 5 | Male | 69.2± 2.7 | 0.8± 0.2 |
| BGB-3111 | 1000 | 24 | 5 | Male | 64.7± 5.0 | 1.0± 0.3 |
| BGB-3111 | 2000 | 24 | 5 | Male | 61.1± 4.7 | 1.8± 0.4 |
| Cyclophosphamide monohydrate | 20 | 24 | 5 | Male | 53.0± 4.6 | 29.2± 2.6# |
| Control Article | 0 | 24 | 5 | Female | 64.8± 1.7 | 1.7± 0.4 |
| BGB-3111 | 500 | 24 | 5 | Female | 56.4± 5.7 | 1.6± 0.4 |
| BGB-3111 | 1000 | 24 | 5 | Female | 53.7± 4.7 | 1.5± 0.4 |
| BGB-3111 | 2000 | 24 | 5 | Female | 54.2± 6.2 | 1.0± 0.1 |
| Cyclophosphamide monohydrate | 20 | 24 | 5 | Female | 45.1± 2.2 | 17.9± 2.3# |
| Control Article | 0 | 48 | 5 | Male | 71.5± 2.9 | 1.4± 0.3 |
| BGB-3111 | 2000 | 48 | 5 | Male | 49.7± 6.5 | 1.3± 0.3 |
| Control Article | 0 | 48 | 5 | Female | 71.1± 3.0 | 1.5± 0.3 |
| BGB-3111 | 2000 | 48 | 5 | Female | 46.7± 4.4 | 1.2± 0.4 |

ANOVA: # - $p \leq 0.05$.

[a]: For animals administered control article or BGB-3111, animals received a single dose via oral gavage at 500, 1000 and 2000 mg/kg. For animals administered the positive control article, cyclophosphamide monohydrate, animals were given a single intraperitoneal injection of 20 mg/kg cyclophosphamide monohydrate in 0.9% sodium chloride.

* Significant dose-dependent increase of MN-PCE frequency ($p \leq 0.05$, Cochran-Armitage) was identified by statistical analysis in male at 24h sampling time point.

## 10. がん原性試験

試験は実施されていない。

## 11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

試験は実施されていない。

## 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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title: BGB-3111: Oral Study on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats** | | | | | |
| **Test Article:** BGB-3111 | **Study No.:** 180-0196-DR | | | **Design similar to ICH S5 4.1.1:** Yes | |
| **Duration of Dosing:** Male: 4 weeks prior to mating and throughout mating to termination;<br>Female: 2 weeks prior to mating and continued throughout mating and up to and including Gestation Day 7 (GD7). | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.5.1-1 | |
| **Species/Strain:** SD Rats | **Initial Age:** | Female: 10 to 11 weeks<br>Male: 8 to 9 weeks | | **GLP Compliance:** Yes | |
| **First Day of Cohabitation:** 20[redacted] | **Day of C-Section:** GD15 | **First Day of Dosing:** | Male: 20[redacted]<br>Female: 20[redacted] | | |
| **Special Features:** None | | **Method of Administration:** Oral Gavage | | | |
| **No Observed Adverse-Effect Level (NOAEL):** 300 mg/kg/day | | **Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) methylcellulose in purified water | | | |

| Dose Level (mg/kg)<br>Males | | **0 (Control)** | **30** | **100** | **300** |
|---|---|---|---|---|---|
| | No. Evaluated | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0[a] | 0 |
| | Clinical Observations: | | | | |
| | Soft stools | - | - | - | 13[b] |
| | Material around nose | - | - | 1 | 1 |
| | Necropsy Observations | - | - | - | - |
| | Body weight (%) | - | - | - | - |
| | No. of males cohabitated | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | No. of males with confirmed mating | 24 | 24 | 23 | 24 |
| | No. of males impregnating a female | 20 | 21 | 22 | 23 |

| Report Title: BGB-3111: Oral Study on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Doses (mg/kg)<br>Male | | **0 （Control）** | **30** | **100** | **300** |
| | No. Evaluated | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | Sperm Concentration [c] ($N/g \times 10^8$) | 4.39 | 4.64 | 4.66 | 4.45 |
| | Sperm motility [d] (%) | 74.8 | 75.2 | 75.8 | 72.6 |
| | Rapid sperm [e] (%) | 52.5 | 53.8 | 54.8 | 53.7 |
| | Medium sperm [f] (%) | 1.2 | 0.9 | 0.9 | 0.8 |
| | Slow sperm [g] (%) | 21.1 | 20.5 | 20.1 | 18.1 |
| | Static sperm [h] (%) | 25.2 | 24.8 | 75.8 | 27.4 |
| | Incidences of Abnormal Sperms [i] (%) | 1.51 | 2.14 | 1.81 | 3.07 *** |

[a]: Two males at mid-dose group of 100 mg/kg/day were found dead on Days 31 and 57, respectively. Before animal death, no abnormal clinical signs or, no changes in body weight or food consumption were noted on both for either animal prior to deaths. No gross lesions were noted at necropsy. Deaths were not considered to be test article-related due to lack of preceding clinical signs or the mortality was excluded for test article related as no obvious toxicity or dose-dependent relationship was observed.
[b]: Animal numbers with findings are shown; -: No noteworthy findings.
[c]: Sperm Concentration = sperm count per cauda/weight of cauda epididymis (g)
[d]: Sperm motility=No. of motile sperm/No. of sperm examined×100%
[e]: Rapid sperm (%) = No. of Rapid sperm/No. of sperm examined×100%
[f]: Medium sperm (%) = No. of Medium sperm/No. of sperm examined×100%
[g]: Slow sperm (%) = No. of Slow sperm/No. of sperm examined×100%
[h]: Static sperm (%) = No. of Static sperm/No. of sperm examined×100%
[i]: Incidences of Abnormal Sperms=No. of sperm with morphological abnormalities/No. of sperms examined×100%
* Dunnett's Test, $p \leq 0.001$, compared with Group 1

**受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0196-DR**

| Doses (mg/kg) Female | | **0 (Control)** | **30** | **100** | **300** |
|---|---|---|---|---|---|
| | No. Evaluated | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Clinical Observations | | | | |
| | Soft stools | - | - | - | 8[b] |
| | Material around nose | - | - | - | 6 |
| | Premating Body Weight (%) | - | - | - | - |
| | Gestation Body Weight (%) | - | - | - | - |
| | Premating Food Consumption (%) | - | - | - | - |
| | Gestation Food Consumption (%) | - | - | - | - |
| | Mean No. Estrous Cycles (Days) | 6.3 | 5.0 | 5.7 | 6.0 |
| | Cohabitation Duration (Days) | 4 | 3 | 4 | 3 |
| | No. of females cohabitated | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | No. of females with confirmed mating | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | No. of pregnant females | 20 | 21 | 23 | 23 |
| | Number of Corpora Lutea | 23 | 22 | 24 | 22 |
| | Number of Implantations | 17 | 17 | 17 | 17 |
| | Pre-implantation Loss (%) | 25.2 | 21.0 | 23.6 | 21.9 |
| | Mean No. Live Conceptuses | 16 | 16 | 16 | 15 |
| | No. Dead Conceptuses | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | Mean No. Resorptions | - | - | - | - |
| | Post-implantation Loss (%) | 6.1 | 4.3 | 5.6 | 12.6 |

[b]: Animal numbers with findings are shown; -: No noteworthy findings.

# 13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

## 13.1. ラットにおける胚・胎児発生毒性試験

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title: BGB-3111: Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity Study in Rats** | | | | | |
| **Test Article:** BGB-3111 | **Study No.:** 180-0161-TX | | **Design similar to ICH S5 4.1.3:** Yes | | |
| **Duration of Dosing:** Gestation Day (GD) 6 to GD 17 | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.5.2-1 | | |
| **Species/Strain:** SD Rats | | **Initial Age:**10 weeks | **GLP Compliance:** Yes | | |
| **Day of C-Section:** GD20 | | **First Day of Dosing:** 20[redacted] | | | |
| **Special Features:** None | | **Method of Administration:** Oral Gavage | | | |
| **No Observed Adverse-Effect Level (NOAEL):** F0 Females:150 mg/kg<br>F1 Litters: No NOAEL was determined | | | **Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) methylcellulose in purified water | | |
| Doses (mg/kg) | | 0 (Control) | 30 | 75 | 150 |
| | TK: $AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL) | - | 11200 | 34600 | 45000 |
| | No. Pregnant | 24 | 24 | 25 | 23 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | No. Nonpregnant | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | Clinical Observations | - | - | - | - |
| | Body Weight (%) | - | - | - | - |
| | Food Consumption (%) | - | - | - | 13%↓ (GD6-7) |
| | Mean No. Corpora Lutea | 15.3 | 15 | 16 | 16 |
| | Mean No. Implantations | 14.8 | 14.8 | 14.7 | 14.7 |
| | Mean % Preimplantation Loss | 4.3 | 4.0 | 3.4 | 4.8 |

| Report Title: BGB-3111: Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity Study in Rats | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | No. Live Fetuses | 14.46 | 14.08 | 14.88 | 14.04 |
| | Mean No. Resorptions | 0.29 | 0.67 | 0.20 | 0.70 |
| | No. Dead Fetuses [a] | 0.25 | 0.67 | 0.28 | 0.70 |
| | Mean % Postimplantation Loss | 1.9 | 4.8 | 1.8 | 5.0 |
| | Mean Fetal Body Weight (g) | 3.59 | 3.62 | 3.56 | 3.54 |
| | Fetal Sex Ratios (% males) | 51.7 | 50.1 | 46.1 | 57.2 |
| | Fetal Anomalies: | | | | |
| | Gross External | - | - | - | - |
| | Visceral Anomalies: Three-chambered heart | - | 1 | - | 5, from two litters |
| | Visceral Anomalies: Two-chambered heart | - | - | 1 | - |
| | Skeletal Anomalies | - | - | - | - |

[a]: Including Embryonic Resorptions

## 13.2. ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Report Title: BGB-3111: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits** | | | | | |
| **Test Article:** BGB-3111 | **Study No.:** 180-0167-TX | | | **Design similar to ICH S5 4.1.3:** Yes | |
| **Duration of Dosing:** Gestation Day (GD) 6 to GD 18 | | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.5.2-2 | |
| **Species/Strain:** New Zealand White Rabbits | **Initial Age:** | 4 to 7 months | | **GLP Compliance:** Yes | |
| **Day of C-Section:** GD29 | **First Day of Dosing:** | | 20[redacted] | | |
| **Special Features:** None | | **Method of Administration:** Oral Gavage | | | |
| **No Observed Adverse-Effect Level (NOAEL):** F0 Females:150 mg/kg<br>F1 Litters: 150 mg/kg | | **Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) methylcellulose in purified water | | | |

| Doses (mg/kg) | | **0 (Control)** | **30** | **70** | **150** |
|---|---|---|---|---|---|
| | TK: $AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL) | - | 21600 | 52500 | 69200 |
| | No. Pregnant | 26 | 24 | 25 | 22 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund [a] | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | No. Abortion [b] | 1 | 3 | 4 | 0 |
| | Clinical Observations [c] | | | | |
| | Inappetence | 2 | 5 | 3 | 13 |
| | Decreased defecation | 2 | 3 | 4 | 2 |
| | Body Weight [d] | 4.4 kg | - | - | 3.2%↓ （GD9） |
| | Food Consumption [d] | 244 g | -15%↓ (GD6-7) | -15%↓ (GD6-7) | -36%***↓ (GD6-7) |
| | Mean No. Corpora Lutea | 11.4 | 10 | 11 | 11 |
| | Mean No. Implantations | 9.6 | 9.0 | 9.9 | 10.2 |
| | Mean % Preimplantation Loss | 15.2 | 18.6 | 17.5 | 15.8 |
| | No. Live Fetuses | 9.3 | 8.6 | 9.7 | 9.1 |

| Report Title: BGB-3111: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Mean No. Resorptions | 0.6 | 0.6 | 0.8 | 0.6 |
| | No. Dead Fetuses [e] | 0.7 | 0.47 | 0.82 | 1.73 |
| | Mean % Postimplantation Loss | 3.1 | 1.3 | 3.2 | 9.3# |
| | Mean Fetal Body Weight (g) | 48.0 | 48.34 | 45.59 | 45.5 |
| | Fetal Sex Ratios (% males) | 52.9 | 44.3 | 54.8 | 50.0 |
| | Fetal crown-rump length (mm) | 104.8 | 104.29 | 96.70 | 101.9 |
| | Fetal Anomalies: | | | | |
| | Gross External | - | - | - | - |
| | Visceral Anomalies: | - | - | - | - |
| | Skeletal Anomalies: | - | - | - | - |

[a]: Animals were found dead or euthanized due to restraint or dosing error.
[b]: No obvious changes on body weights and food consumption and gross lesions were observed in these does with observed abortions. These abortions were not considered test article-related as it was not related with dose levels.
[c]: Animal numbers with findings are shown
[d]: Data is presented as mean for control group, and the percent change compared to the concurrent control for other groups.
[e]: Including Embryonic Resorptions
***: Anova & Dunnett Test, $P \leq 0.001$
#: Dunnett's Test, $p \leq 0.05$, compared with Group 1

# 14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験

| **Report Title: BGB-3111: Pre- and Postnatal Development Toxicity Study in Rats** | | | | **Test Article: BGB-3111** |
|---|---|---|---|---|
| **Design similar to ICH 4.1.2:** Yes | **Duration of Dosing:** GD6 to LD 21<br>**Day of Mating:** Day 0 | | | **Study No.:** 180-0228-DR |
| **Species/Strain:** Sprague Dawley Rats | **Method of Administration:** Gavage | | | **Location in CTD:** Module 4.2.3.5.3-1 |
| **Initial Age:** Approximately 10 weeks | **Vehicle/Formulation:** 0.5% (w/v) methylcellulose purified water | | | |
| **Date of First Dose:** 20[redacted] | **Litters Culled:** Culled to 4/sex/litter | | | **GLP Compliance: Yes** |
| **Special Features:** None | **No Observed Adverse-Effect Level:** | | | **F0 Females: 150 mg/kg**<br>**F1 Males: 150 mg/kg**<br>**F1 Females: 150 mg/kg** |
| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
| **F0 females** | | | | |
| No. Mated | 24 | 24 | 24 | 24 |
| No. Pregnant | 19 | 23 | 24 | 22 |
| No. Died or Sacrificed Moribund | - | - | - | - |
| Clinical Observations: | | | | |
| Transient slight salivation | - | - | GD 17 – GD 21<br>LD 17 – LD 18 | GD 14 – GD 23<br>LD 1 – LD 18 |
| Transient slight swelling in lip and red/brown material around nose | - | - | LD 2 – LD 22 | LD 11 – LD 22 |
| Necropsy Observations | - | - | - | - |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
|---|---|---|---|---|
| **F0 females** | | | | |
| No. Pregnant | 19 | 23 | 24 | 22 |
| No. Died or Sacrificed Moribund | - | - | - | - |
| Clinical Observations: | | | | |
| Transient slight salivation | - | - | GD 17 – GD 21<br>LD 17 – LD 18 | GD 14 – GD 23<br>LD 1 – LD 18 |
| Transient slight swelling in lip and red/brown material around nose | - | - | LD 2 – LD 22 | LD 11 – LD 22 |
| Necropsy Observations | - | - | - | - |
| Gestation Body Weight (%) | - | - | - | - |
| Lactation Body Weight (%) | - | - | - | - |
| Gestation Food Consumption (%) | - | - | - | 12.2%↓ (GD6-9) |
| Lactation Food Consumption (%) | - | - | - | - |
| Mean Duration of Gestation (days) | 21.5 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Abnormal Parturition | - | - | - | - |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
|---|---|---|---|---|
| **F1 litters: (Preweaning)** | | | | |
| No. Litters Evaluated | 19 | 23 | 24 | 22 |
| Mean No. Pups/Litter | 14.2 | 13.4 | 14.0 | 14.1 |
| Mean No. Liveborn Pups/Litter | | | | |
| Male | 7.2 | 6.8 | 6.3 | 7.6 |
| Female | 6.9 | 6.6 | 6.9 | 7.1 |
| Mean No. Stillborn Pups/Litter | - | - | - | - |
| Postnatal Survival to Day 4 | 0.11 | 0.09 | 0.08 | 0.18 |
| Postnatal Survival to weaning | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Change in Pup Body Weights (g)[a] | 8.60 | - | 5.6%↓ | 6.3%↓ |
| Pup Sex Ratios (% males) | 50.6 | 49.9 | 45.5 | 49.9 |
| Pup Clinical Signs: | | | | |
| Eye protruding | - | 1 female pup in left eye | 2 female pups in 2 litters, right eye | 1 male pup, right eye; 1 female pup, right eye |
| Large/big eye | - | 2 female pups in one litter, left eye | 1 female pup, both eyes | 1 female pup, left eye |
| White material in eye/cataract | - | 2 female pups in one litter, left eye | 1 male pup, left eye; 2 female pups in 2 litters, right eye | 1 male pup, right eye; 2 female pups in 2 litters, right eye |
| Pup Necropsy Observations | - | - | - | - |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day
[a]: Group mean was shown for control group, percent changes were shown for other groups

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Males: (Postweaning)** | | | | |
| No. Evaluated Postweaning | | | | |
| No. Died or Sacrificed Moribund | - | - | - | - |
| Clinical Observations: | - | - | - | - |
| ***Ophthalmology*** | | | | |
| **Cataract** | | | | |
| *Right/nuclear* | | | | |
| Small, focal | - | - | - | - |
| Slight | - | - | - | - |
| Medium, focal | 1 | 1 | 2 | - |
| Moderate | - | - | - | - |
| Large, focal | - | - | 1 | - |
| Severe | - | - | | 1 |
| *Left/nuclear* | | | | |
| Small, focal | - | - | - | - |
| Slight | - | - | - | 1 |
| Medium, focal | - | 1 | 1 | - |
| Slight | - | - | - | 1 |
| Moderate | - | - | - | 1 |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Males: (Postweaning)** | | | | |
| **Cataract (Continued)** | | | | |
| *Both/nuclear* | | | | |
| Small, focal | | | | |
| Slight | - | - | 1 | - |
| Medium, focal | - | - | - | - |
| Moderate | - | - | - | - |
| **Corneal Opacity** | | | | |
| *Both* | | | | |
| Pinpoint, Multifocal | 3 | 1 | 2 | 1 |
| Small, Multifocal | - | 1 | - | 2 |
| *Right* | | | | |
| Pinpoint, Multifocal | - | - | 1 | - |
| Small, Multifocal | - | - | - | 1 |
| *Left* | | | | |
| Pinpoint, Multifocal | - | - | - | - |
| Small, Multifocal | - | 1 | - | 1 |
| Small, Diffuse | - | - | 1 | - |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Males: (Postweaning)** | | | | |
| **Incomplete Pupil Dilation Post-Mydriatic** | | | | |
| *Right* | - | 1 | 1 | 2 |
| *Left* | - | - | 2 | - |
| **Fundus Unclear** | | | | |
| *Right* | - | - | - | 1 |
| *Left* | - | - | - | - |
| **Intraocular Structure Not Visible** | | | | |
| *Right* | - | - | - | 1 |
| *Left* | - | - | - | - |
| **Eye Enlarged** | | | | |
| *Right* | - | - | - | - |
| Moderate | - | - | - | 1 |
| **Retinal Hemorrhage** | | | | |
| *Left, Pre-retinal* | | | | |
| Slight | - | - | - | 1 |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 30 | 75 | 150 |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Males: (Postweaning)** | | | | |
| Necropsy Observations | - | - | - | - |
| Body Weight Change (g) | 8.66 | - | 5.34%↓ | 5.67%↓ |
| Food Consumption (%) | - | - | - | - |
| Preputial Separation | - | - | - | - |
| Sensory Function | - | - | - | - |
| Motor Activity | - | - | - | - |
| Learning and Memory | - | - | - | - |
| Mean No. Days Prior to Mating | - | - | - | - |
| No. of Males that Mated | 22 | 27 | 32 | 28 |
| No. of Fertile Males | 22 | 27 | 32 | 26 |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day
[a]: Group mean was shown for control group, percent changes were shown for other groups

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 30 | 75 | 150 |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Females: (Postweaning)** | | | | |
| No. Evaluated Postweaning | | | | |
| No. Died or Sacrificed Moribund | - | - | - | - |
| Clinical Observations: | - | - | - | - |
| Necropsy Observations | - | - | - | - |
| Premating Body Weight Change (g) | - | - | - | - |
| Gestation Body Weight Change (g) | - | - | - | - |
| Premating Food Consumption (%) | - | - | - | - |
| Gestation Food Consumption (%) | - | - | - | - |
| Mean Age of Vaginal Patency (days) | 5.9 | 4.3 | 6.2 | 5.5 |
| Sensory Function | - | - | - | - |
| Motor Activity | - | - | - | - |
| Learning and Memory | - | - | - | - |
| Mean No. Days Prior to Mating | 2 | 3 | 3 | 2 |
| No. of Females Sperm-Positive | 22 | 28 | 31 | 28 |
| No. of Pregnant Females | 22 | 28 | 31 | 26 |
| Mean No. Corpora Lutea | 19 | 21 | 21 | 19 |
| Mean No. Implantations | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Mean % Preimplantation Loss | 16.8 | 23.9 | 22.5 | 12.1 |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| **Daily Dose (mg/kg)** | **0 (Control)** | **30** | **75** | **150** |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Females: (Postweaning)** | | | | |
| Ophthalmology | | | | |
| **Cataract** | | | | |
| *Right/nuclear* | | | | |
| Small, focal | - | - | - | - |
| Slight | - | 1 | - | 3 |
| Medium, focal | - | - | - | - |
| Moderate | - | 1 | 1 | 3 |
| Large, focal | - | - | - | - |
| Severe | - | 1 | | |
| *Left/nuclear* | | | | |
| Small, focal | - | | | |
| Slight | 1 | 1 | 1 | 2 |
| Medium, focal | - | - | - | - |
| Slight | - | - | - | - |
| Moderate | - | - | - | 1 |
| *Both/nuclear* | | | | |
| Small, focal | - | - | - | - |
| Slight | - | - | - | - |
| Medium, focal | - | - | - | - |
| Moderate | - | - | 1 | - |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

**出生前及び出生後の発生に関する試験 – 被験物質：BGB-3111** **試験番号：180-0228-DR**

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 30 | 75 | 150 |
|---|---|---|---|---|
| **F1 Females: (Postweaning)** | | | | |
| **Corneal Opacity** | | | | |
| *Both* | | | | |
| Pinpoint, Multifocal | 1 | 3 | - | - |
| Small, Multifocal | 1 | - | - | - |
| *Right* | | | | |
| Pinpoint, Multifocal | - | - | - | - |
| Small, Multifocal | - | 1 | 1 | 2 |
| *Left* | | | | |
| Pinpoint, Multifocal | - | - | - | - |
| Small, Multifocal | - | - | 1 | 1 |
| Small, Diffuse | - | 1 | - | - |
| **Incomplete Pupil Dilation Post-Mydriatic** | | | | |
| *Right* | | 1 | 1 | 2 |
| *Left* | | | 1 | 2 |
| **Fundus Unclear** | | | | |
| *Right* | | 1 | | 1 |
| *Left* | | | | 1 |
| **Intraocular Structure Not Visible** | | | | |
| *Right* | | | 1 | 2 |
| *Left* | | 1 | | 1 |
| **F2 Litters:** | | | | |
| Mean No. Live Conceptuses | 15 | 14 | 15 | 16 |
| No. Dead Conceptuses | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mean % Postimplantation Loss | 3.9 | 6.3 | 7.4 | 4.6 |

Note: - = no noteworthy findings; GD = Gestation Day; L = Lactation Day

# 15. 幼若動物毒性試験

試験は実施しなかった。

# 16. 局所刺激性試験

Module 2.6.6, Section 8

# 17. その他の毒性試験

## 17.1. 光毒性の可能性の評価

Module 2.6.6, Section 9.1

## 17.2. 代謝物毒性評価

Module 2.6.6, Section 9.2

## 17.3. 不純物の変異原性評価

| Test System | Administration Route | Dose Level | Results | Study Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] software (Version [redacted]) | - | - | A total of 24 impurities were assessed to be mutagenic negative based on Expert Rule and statistics. | 00-IMPURITY-3111 | Module 4.2.3.7.6-1 |
| [redacted] software (Version [redacted]) | - | - | A total of 16 impurities were assessed to be mutagenic negative based on Expert Rule and statistics. | 01-IMPURITY-3111 | Module 4.2.3.7.6-2 |
| Salmonella typhimurium strains and Escherichia coli strains | *In vitro* | 1.5,4, 10, 25, 64, 160, 400, 1000 µg/well, | Five impurities were identified as mutagenic-alert in structure via [redacted] and were tested negative using a mini-Ames assay. | 180-0053-GT<br>180-0168-GT<br>180-0229-GT<br>180-0230-GT<br>180-0233-GT<br>180-0323-GT | Module 4.2.3.7.6-3<br>Module 4.2.3.7.6-4<br>Module 4.2.3.7.6-5<br>Module 4.2.3.7.6-6<br>Module 4.2.3.7.6-7<br>Module 4.2.3.7.6-8 |