# アイクルシグ錠 15 mg

## 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

## 2.6.6 毒性試験の概要文

## 大塚製薬株式会社

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
2.6.6 毒性試験の概要文 ..... 4
2.6.6.1 まとめ ..... 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 ..... 10
2.6.6.2.1 マウスにおける単回投与毒性試験 ..... 10
2.6.6.2.2 ラットにおける単回投与毒性試験 ..... 12
2.6.6.2.3 サルにおける単回投与毒性試験 ..... 14
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） ..... 18
2.6.6.3.1 マウスにおける反復投与毒性試験 ..... 18
2.6.6.3.2 ラットにおける反復投与毒性試験 ..... 19
2.6.6.3.3 サルにおける反復投与毒性試験 ..... 32
2.6.6.4 遺伝毒性試験 ..... 46
2.6.6.4.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験 ..... 46
2.6.6.4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験 ..... 47
2.6.6.5 がん原性試験 ..... 48
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及び補助的な TK 評価を含む） ..... 50
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ..... 50
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 ..... 51
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 ..... 56
2.6.6.6.4 新生児を用いた毒性試験 ..... 56
2.6.6.7 局所刺激性試験 ..... 60
2.6.6.8 その他の毒性試験 ..... 61
2.6.6.8.1 有色ラットを用いた光毒性試験 ..... 61
2.6.6.8.2 免疫毒性試験 ..... 63
2.6.6.8.3 代謝物の毒性試験 ..... 64
2.6.6.8.4 不純物の毒性試験 ..... 64
2.6.6.9 考察及び結論 ..... 65
2.6.6.10 図表 ..... 69
2.6.6.11 参考文献 ..... 69

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 |
|---|---|
| 8-MOP | 8-メトキシプソラレン（8-Methoxypsoralen） |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase） |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間（Activated partial thromboplastin time） |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase） |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve） |
| $AUC_{24h}$ | 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time 24 hour） |
| $AUC_{inf}$ | 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity） |
| $AUC_{last}$ | 0 時間から血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve up to the time of the last observable concentration） |
| BUN | 血中尿素窒素（Blood urea nitrogen） |
| $C_{max}$ | 最高血漿濃度（Maximum observed plasma concentration） |
| CML | 慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia） |
| GGT | γ グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltransferase） |
| GLP | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice） |
| LC/MS/MS | 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（Liquid Chromatography / tandem mass specrometry） |
| MTD | 最大耐量（Maximum tolerated dose） |
| NOAEL | 無毒性量（No-observed-adverse-effect level） |
| PT | プロトロンビン時間（Prothrombin time） |
| Ph+ ALL | フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（a subset of acute lymphoblastic leukemia） |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期（Elimination half-life） |
| T3 | トリヨードチロニン（Triiodothyronine） |
| T4 | チロキシン（Thyroxin） |
| TK | トキシコキネティクス（Toxicokinetics） |
| TKI | チロシンキナーゼ阻害薬（Tyrosine kinase inhibitor） |
| $t_{last}$ | 血漿濃度最終測定可能時間（Time of the last observable plasma concentration） |
| $t_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間（Time to maximum observed plasma concentration） |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン（Thyroid stimulating hormone） |

## 2.6.6　毒性試験の概要文

### 2.6.6.1　まとめ

ポナチニブは新規に合成した経口投与の可能な多標的チロシンキナーゼ阻害薬である。本薬の主な標的は，慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）の顕著な特徴として認められる異常な BCR-ABL チロシンキナーゼである。本薬は，野生型 BCR-ABL のみを標的とするのではなく，T315I 変異を含め，有効な治療法が存在しない既存のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を用いた治療に対して抵抗性を示す変異型 BCR-ABL アイソフォームも標的とする。したがって，本薬で検討中の最初の適応症は，TKI による前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期，移行期若しくは急性転化期の CML 成人患者，又は Ph+ ALL 成人患者である。この適応症を裏づけるため，実験動物及び *in vitro* 試験系を用いてポナチニブの安全性を評価した。本薬に関して実施した毒性試験の一覧表を表 2.6.6-1 に示す。一覧表に示した試験のうち，重要な試験については全て，ICH ガイドライン及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従い実施した。

**表 2.6.6-1　　主な毒性試験一覧表**

| 試験の種類 | 投与期間 | 投与経路 | 動物種及び系統 | 試験又は報告書番号 | 第 2.6.7 項内の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| 単回投与毒性試験 | | | | | |
| 一般毒性試験 | 単回 | 経口 | CD-1 マウス | ARP039.0 | 2.6.7.5.1 |
| | 単回 | 経口 | CD-1 マウス | QAA00123 | 2.6.7.5.1 |
| | 単回 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | ARP040.0 | 2.6.7.5.1 |
| | 単回 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | QAA00120 | 2.6.7.5.1 |
| | 単回 | 経口 | カニクイザル | QAA00124 | 2.6.7.5.1 |
| 反復投与毒性試験 | | | | | |
| 一般毒性試験 | 14 日間 | 経口 | CD-1 マウス | ARP024.0 | 2.6.7.6 |
| | 14 日間 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | ARP037.0 | 2.6.7.6 |
| | 14 日間 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | ARP038.0 | 2.6.7.6 |
| | 28 日間 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | QAA00122 | 2.6.7.7.1 |
| | 6 ヵ月間 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | QAA00193 | 2.6.7.7.2 |
| | 14 日間 | 経口 | カニクイザル | QAA00113 | 2.6.7.6 |
| | 28 日間 | 経口 | カニクイザル | QAA00121 | 2.6.7.7.3 |
| | 6 ヵ月間 | 経口 | カニクイザル | QAA00194 | 2.6.7.7.4 |
| *In vitro* 遺伝毒性試験 | | | | | |
| 復帰突然変異試験 | ----- | ----- | ネズミチフス菌／大腸菌 | 6843-152 | 2.6.7.8.1 |
| 染色体異常試験 | ----- | ----- | 培養ヒト末梢血リンパ球 | 6843-153 | 2.6.7.8.2 |
| *In vivo* 遺伝毒性試験 | | | | | |
| 小核試験 | 単回 | 経口 | CD-1 マウス | 6843-154 | 2.6.7.9.1 |

| 試験の種類 | 投与期間 | 投与経路 | 動物種及び系統 | 試験又は報告書番号 | 第2.6.7項内の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| がん原性試験 | | | | | |
| がん原性試験 | 最長101週間 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | 805826 | 2.6.7.10.1 |
| 生殖発生毒性試験 | | | | | |
| 受胎能及び着床までの初期胚発生毒性試験 | 雄：交配前28日～剖検前日<br>雌：交配前14日～妊娠7日 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | 2424-001 | 2.6.7.12.1 |
| 胚・胎児毒性：予備試験 | 妊娠7～17日 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | 20009231 | 2.6.7.11 |
| 胚・胎児毒性：主要な試験 | 妊娠7～17日 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | 20009232 | 2.6.7.13.1 |
| 新生児を用いた毒性試験 | 分娩後15～35日 | 経口 | Sprague-Dawley ラット | 902650 | 2.6.7.15 |
| その他の毒性試験 | | | | | |
| 光毒性試験 | 単回 | 経口 | Long Evans ラット | 20011779 | 2.6.7.17.1 |

上表のうち，ARP が付く試験番号の試験は GLP 非適用試験，その他の試験は GLP 適用試験である。

単回投与毒性試験

実施された一般毒性試験により，ラットはポナチニブの毒性に対して最も感受性の高い動物種であることが示された。ラットにポナチニブを投与量 10 mg/kg で単回経口投与した場合の忍容性は良好であったが，投与量 30 mg/kg では死亡率が 10%，投与量 100 mg/kg では死亡率が 90%であった。また，マウスに投与量 450 mg/kg で単回経口投与した場合の忍容性は良好であり，カニクイザルに投与量 45 mg/kg（検討した最高用量）で単回投与した場合の忍容性も良好であった。カニクイザルの単回投与毒性試験では，低投与量群（5 mg/kg）及び高投与量群（45 mg/kg）の各 1 例で収縮期心雑音が観察された。しかし，この心雑音の根本的な原因，並びに臨床的意義及びポナチニブ投与との因果関係は不明である。また，カニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験の投与期間終了時に一部の動物で同様の所見が認められた。

単回投与毒性試験で認められた共通する所見は，体重及び摂餌量減少，皮膚紅斑及びフレーク状乾燥皮膚であった。ラットの単回投与毒性試験では，このほかに四肢腫脹，眼／鼻／顔面／四肢周囲の乾燥赤色物質付着，嗜眠，円背位及び眼瞼下垂が観察された。病理組織学的検査結果より，ラットの単回投与毒性試験における死亡及び病的状態は，免疫抑制（リンパ球枯渇）及び細菌性敗血症によるものと考えられた。カニクイザルの単回投与毒性試験における病理組織学的検査で認められた特記すべき所見として，投与量 15 及び 45 mg/kg での甲状腺の濾胞萎縮が観察された。更に，このサルの試験でみられた皮膚の白色巣は，病理組織学的検査の結果，過角亢進であることが判明した。

28 日間反復投与毒性試験

ラットを用いた 28 日間経口投与毒性試験では，ポナチニブを投与量 1.5，3 及び 6 mg/kg で 1 日 1 回投与した。ラットに投与量 3 及び 6 mg/kg/日で投与した場合の忍容性は認められず，これ

らの 2 投与量群の一部動物が死亡又は瀕死状態となった。健康状態の悪化のため，投与 2 週目に 6 mg/kg/日投与群の動物への投与を中止し，この群の動物を屠殺した（ただし，無処置休薬期間に供する予定であった動物は除く）。死亡前の一般状態の変化としては，フレーク状乾燥皮膚，粗毛，食欲不振，削痩，嗜眠，円背位，冷感，眼／鼻／顔／前肢周囲の乾燥赤色物質付着，排便減少，尿による被毛の汚れ，暗黄色尿，眼瞼下垂，及び努力呼吸が認められた。3 及び 6 mg/kg/日の投与により，体重増加量及び摂餌量が減少した。血液学的検査の軽度な変化として，好中球／単球／好酸球の増加及びリンパ球の減少が認められた。これらの血液学的変化は，全投与量で散発的に認められたが，投与量 3 及び 6 mg/kg/日で最も顕著であった。全投与量でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），血中尿素窒素（BUN），グルコース及びトリグリセリドの一過性上昇が認められた。しかし，これらの変化は軽微であり，毒性学的意義は低いと考えられた。ポナチニブを投与量 1.5 又は 3 mg/kg で反復投与することにより，投与期間終了時に甲状腺ホルモン（トリヨードチロニン：T3）がわずかに減少した。しかし，病理組織学的検査でこれらの変化に関連した甲状腺の所見は認められなかった。2 週目に屠殺した 6 mg/kg/日投与群の動物から採取した組織の病理組織学的検査では，軽微から中等度の骨髄過形成，軽微から軽度の大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成及び様々な胃の変化（前胃部の軽微から軽度の扁平上皮角化亢進及び軽微から軽度の粘膜下浮腫）が観察された。投与量 6 mg/kg/日では, 散発的な腺胃及び前胃部の粘膜壊死, 並びに軽微から重度の胸腺壊死も観察され，投与量 3 mg/kg/日では，投与期間終了時に軽微な大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成が認められた。

カニクイザルを用いた 28 日間経口投与毒性試験では，ポナチニブを投与量 1，2.5 及び 5 mg/kg で 1 日 1 回投与した。投与量 5 mg/kg/日では忍容性が認められず，投与後半の 2 週間に 10 例中 3 例の動物が死亡又は瀕死状態に至った。死亡前の一般状態の変化としては，脱水，眼漏，軟便，円背位／臥位，嗜眠，皮膚紅斑，フレーク状乾燥皮膚，粘膜蒼白化及び削痩が観察された。投与量 1 及び 2.5 mg/kg/日では，投与期間終了時に健康状態の悪化がみられた 2.5 mg/kg/日投与群の 1 例を除き，忍容性が認められた。全投与量で体重及び摂餌量減少が認められた。投与最終週の理学的検査では，1 mg/kg/日投与群の雄 1 例，2.5 mg/kg/日投与群の雌 1 例，5 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg/日投与群の雌 1 例で収縮期心雑音が明らかになった。投与開始前の理学的検査では，心雑音は検出されなかった。1 及び 5 mg/kg/日投与群の雄については，28 日間の回復性試験を実施する計画になっており，休薬期間終了時に心雑音は検出されなかった。この心雑音がポナチニブの直接作用なのか，ストレス又は他の生理学的要因の二次的な影響なのかは不明である。剖検及び病理組織学的検査では，大動脈弁及びその他の弁を含め，これらの動物の心臓に関連する所見は認められなかった。引き続き実施した，カニクイザルを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験では，心雑音は認められなかった。2.5 及び 5 mg/kg/日投与群の一部動物の甲状腺に多巣性濾胞萎縮が認められた。この変化に用量依存性は認められず，程度は軽微から中等度であり，雄でやや強かった。甲状腺の濾胞萎縮が認められた動物について甲状腺ホルモン濃度を測定した結果，T3 の著しい低下とともに，甲状腺刺激ホルモン（TSH）及びチロキシン（T4）の上昇も認められた。休薬期間終了時に，軽度の多巣性甲状腺濾胞萎縮が 5 mg/kg/日投与群の 1 例で認められた。投与期間終了時の病理組織学的検査では, 5 mg/kg/日投与群の雄 2 例で膵臓に様々な変化が認められた。雄 1 例で認められた変化は急性的で，びまん性間質浮腫を伴う中等度のびまん性腺房細胞

壊死，多巣性の急性線維素性炎及びびまん性間質線維増殖を特徴としていた。これに付随して，この動物では，投与期間終了時に血清リパーゼの上昇が認められた。他の雄 1 例で認められた変化は非常に慢性的で，びまん性間質性線維化及びびまん性腺房細胞萎縮を特徴としていた。上述の動物に加えて，2.5 mg/kg/日投与群の雄 1 例並びに 5 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 2 例に，軽微な限局性線維化若しくは慢性炎症を伴う腺房細胞の孤在性再生巣がみられた。休薬期間終了時の病理組織学的検査では，膵臓に変化は認められなかった。早期死亡例の病理組織学的検査では，胸腺，脾臓，下顎リンパ節若しくは腸管関連リンパ組織にリンパ球枯渇が認められ，程度は様々であったが，胸腺の変化が最も顕著であった。同様に，投与期間終了時の病理組織学的検査でも，2.5 及び 5 mg/kg/日投与群の一部動物の胸腺，脾臓，リンパ節及び腸管関連リンパ組織にリンパ球枯渇が認められた。リンパ球枯渇の程度は軽微から中等度であったが，この場合も，胸腺の変化が最も顕著であった。5 mg/kg/日投与群の皮膚痂疲の病理組織学的検査では，漿液細胞性痂疲若しくは角化亢進が確認された。このほかにポナチニブ投与と関連すると推定される所見として，5 mg/kg/日投与群の雄で精子細胞数の減少を伴う生殖細胞上皮の変性，雌で子宮内膜の萎縮を伴う閉鎖卵胞の増加が認められた。これらの変化は，これらの動物のストレス／悪液質による二次的な影響であると考えられたが，ポナチニブの直接的影響である可能性は否定できない。

6 ヵ月間反復投与毒性試験

ラットを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験では，ポナチニブを投与量 0.25，0.75 及び 2 mg/kg で 1 日 1 回投与した。0.75 mg/kg/日投与群の 4.4%（68 例中 3 例）で本薬投与に関連した死亡（死亡／瀕死状態）がみられ，2 mg/kg/日投与群では 29.4%（68 例中 20 例）で本薬投与に関連した死亡が認められた。0.75 及び 2 mg/kg/日投与群で対照群と比較して，体重及び摂餌量減少が認められた。また，0.75 及び 2 mg/kg/日投与群で好中球数，単球数及び好酸球の絶対数増加が認められ，これらの増加と関連して，病理組織学的検査で，雄及び雌のそれぞれ包皮腺及び陰核腺に炎症が認められた。2 mg/kg/日投与群でポナチニブ投与に関連する血液生化学的パラメータの変化として，BUN 及びクレアチニンの上昇，並びにアルブミン，グロブリン及び総タンパクの低下が認められた。また，尿検査では，2 mg/kg/日投与群で尿タンパクの上昇がみられ，血液生化学的検査でみられた総タンパク濃度の低下と関連していた。2 mg/kg/日投与群における瀕死状態及び早期死亡動物の病理組織学的検査では，胸腺，脾臓及びリンパ節のリンパ球枯渇に加えて，大腿骨の骨髄低形性が認められた。また，0.75 及び 2 mg/kg/日投与群では大腿骨骨梁骨の減少を伴う骨端軟骨板の軟骨細胞数の減少も認められた。6 ヵ月間の投与期間終了時に実施した病理組織学的検査でも，0.75 及び 2 mg/kg/日投与群で大腿骨の骨端軟骨板に沿った軟骨細胞数の減少が，2 mg/kg/日投与群では胸腺のリンパ球枯渇が認められた。ラット 6 ヶ月投与試験では，その他の病理組織学的所見として，2 mg/kg/日投与群で慢性進行性腎症がみられ，溶媒対照群及び低用量群と比較して，発生頻度及び程度の増強が認められた。慢性進行性腎症はラットで認められる加齢性変化であるが，2 mg/kg/日投与群で発生頻度及び程度の増強がみられたことから，通常に認められる加齢性変化が薬物投与に関連して増悪したことが示唆された。慢性進行性腎症はげっ歯類に特異的な所見であることから，通常，化学物質に関連して増悪した所見をヒトのリスク評価に外挿することは適切ではないと考えられている（Hard, 2004）。

カニクイザルを用いた 6 ヵ月間投与試験で，ポナチニブを投与量 0.25，0.75 及び 2 mg/kg で 1 日 1 回経口投与した場合の忍容性は良好であり，いずれの投与量でも，ポナチニブ投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。特記すべき所見として，6 ヵ月間の投与期間終了時に 3 投与量群の一部動物で血清 ALT 及び AST の上昇が認められた。また，当該試験で偶発的所見として報告された一般状態の変化として，軟便，フレーク状乾燥皮膚及び皮膚紅斑がみられているが，これらの所見は他の試験ではポナチニブ投与と関連があると判断されていることから，当該試験の所見についても，ポナチニブ投与と関連している可能性がある。

遺伝毒性試験

1）哺乳動物のミクロソーム酵素活性化系存在下及び非存在下でのネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験，2）哺乳動物のミクロソーム酵素活性化系存在下及び非存在下での培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，3）静脈内投与による *in vivo* マウス小核試験において，ポナチニブは遺伝毒性を示さなかった。

がん原性試験

雌雄ラットに最長 101 週間までポナチニブを経口投与した場合，生存率に影響がなく，雄ラット（投与量：0.05，0.1 及び 0.2 mg/kg/日）ではがん原性は認められなかった。雌ラット（投与量：0.2，0.4 及び 0.8 mg/kg/日）では，腫瘍性所見として 0.4 及び 0.8 mg/kg/日投与群で卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍，0.8 mg/kg/日投与群で陰核腺に扁平上皮癌が認められ，非増殖性又は非腫瘍性所見として 0.4 及び 0.8 mg/kg/日投与群で腸管の拡張，炎症，浮腫あるいは平滑筋肥大，脾臓の線維化あるいは萎縮の出現頻度上昇，並びに肝臓の胆管過形成が認められ，いずれもポナチニブの投与に関連するものと考えられた。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（投与量：0.25，0.75 及び 1.5 mg/kg/日）で，ポナチニブの投与による雄の受胎能に影響はみられなかったが，1.5 mg/kg/日投与群の雌で着床前及び着床後胚死亡の増加が認められたことから，雌の受胎能に影響が認められた。0.75 mg/kg/日以上の投与群の雌雄ラットで体重減少及び体重増加抑制が認められた。したがって，雌雄ラットの一般毒性に関する無毒性量（NOAEL）は 0.25 mg/kg/日，雌雄の生殖能に関する NOAEL はそれぞれ 0.75 mg/kg/日及び 1.5 mg/kg/日と考えられた。

胚・胎児発生に関する試験

ポナチニブは，妊娠ラットの器官形成期に経口投与された場合，胚・胎児毒性を示すことが明らかになった。3 mg/kg/日投与群での胚・胎児毒性として，着床後死亡の増加（早期，後期及び総吸収胚），体重減少，外表異常，多数の内臓及び骨格異常，並びに骨化遅延が認められた。多数の内臓及び骨格異常，並びに骨化遅延は，1 mg/kg/日投与群の胎児でも認められた。0.3 mg/kg/日投与群では，胎児発生に対する影響は認められなかった。

新生児を用いた毒性試験

幼若ラットに分娩後 15 日から 35 日まで，ポナチニブを 1 日 1 回経口投与した場合，離乳前及び離乳後早期の投与期間中に, 0.75 及び 1.5 mg/kg/日投与群で毒性と考えられる体重増加抑制が認められた。この体重増加に対する影響は, 分娩後 35 日から 63 日までの休薬期間中には回復した。3.0 mg/kg/日投与群で投与 6 又は 7 日後に炎症性変化に関連する死亡がみられた。全ての投与量で毒性とみなされる体重変化が認められたことから，NOAEL は推定されなかった。重要なこととして，発生毒性パラメータ（膣開口，包皮分離又は骨幅及び長さの計測）に変化は認められなかった。したがって，重要な発生毒性指標に関する NOAEL は 1.5 mg/kg/日と推定された。

光毒性試験

ラットを用いた光毒性試験で，ポナチニブを最高投与量 10 mg/kg まで単回投与した後，擬似太陽光に 30 分間曝露させても，皮膚に光毒性は認められなかった。また，投与量 2.5 mg/kg で眼毒性は確認されなかった。軽度の光毒性反応として，投与量 5 mg/kg で水晶体上皮過形成，投与量 10 mg/kg で角膜浮腫及び炎症性変化，並びに水晶体上皮過形成が認められた。

結論

ポナチニブの非臨床安全性試験として，GLP 適用下で実施したマウス，ラット及びカニクイザルの単回投与毒性試験，ラット及びカニクイザルの 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間投与毒性試験，ラットのがん原性試験，ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラットの胚・胎児発生に関する試験，新生児を用いた毒性試験，標準的組合せの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，並びにラットの光毒性試験を実施した。ポナチニブの臨床投与経路は経口投与であるため，全ての *in vivo* 試験をこの投与経路で実施した。

これらの非臨床安全性試験の範囲及び反復投与毒性試験の期間は，ポナチニブの毒性を適切に評価し明確にする上で許容されるものと考えられた。ラット及びサルを用いた 28 日間経口投与毒性試験より，初期の臨床試験で開始用量として 2 mg/日を経口投与したことが裏づけられた。臨床試験での用量漸増で最大耐量（MTD）は 45 mg/日と推定された。ポナチニブの毒性に対するこれらの動物種の感受性が比較的高いことから，ヒトに 45 mg/日を経口投与する場合の曝露量との比較で安全域を推定することはできなかった。

### 2.6.6.2　単回投与毒性試験

マウス，ラット及びカニクイザルを用いて，ポナチニブの単回経口投与による急性毒性試験を実施した。いずれの試験でも，ポナチニブをクエン酸緩衝液（pH 2.75）に溶解して強制経口投与し，対照群にはクエン酸緩衝液（PH 2.75）を投与した。各急性毒性試験の概要を以下に示す。

#### 2.6.6.2.1　マウスにおける単回投与毒性試験

##### 2.6.6.2.1.1　マウスにおける単回経口投与毒性予備試験

報告書番号 ARP039.0，データを 2.6.7.5.1 に示す。

目的

マウスにポナチニブを単回投与した場合の毒性を探索的に検討し，マウスにおける単回経口投与毒性試験（GLP 適用）の投与量設定のために予備試験を実施した。

方法

CD-1 雌雄マウス（1 群あたり雌雄各 5 例）にポナチニブを投与量 0，125，250，500，1000 及び 2000 mg/kg で経口投与し，投与後 14 日間にわたり動物を観察した。この予備試験は GLP 適用下では実施しなかった。

結果

14 日間の観察期間中，125 mg/kg 投与群で一般状態の変化は観察されなかった。250 mg/kg 以上の投与群で耳介の皮膚に紅斑が認められ，500 mg/kg 以上の投与群で眼瞼下垂及び粗毛が観察された。1000 mg/kg 投与群（投与後 5～11 日）及び 2000 mg/kg 投与群（投与後 5～7 日）で，死亡又は瀕死状態（100%）に至った。125 mg/kg では何ら影響がみられず，250 mg/kg では皮膚紅斑のみが認められた。皮膚紅斑は，他の複数の試験でも認められた極めて一般的な所見であり，これに伴う悪影響はないと考えられたことから，本試験における NOAEL は 250 mg/kg と判断した。

結論

ポナチニブを投与量 1000 mg/kg 以上でマウスに単回経口投与した場合，死亡例が認められた。概略の致死量は 500 mg/kg を上回り，1000 mg/kg 未満であり，NOAEL は 250 mg/kg であると考えられた。

##### 2.6.6.2.1.2　マウスにおける単回経口投与毒性試験

試験番号 QAA00123，データを 2.6.7.5.1 に示す。

目的

マウスにポナチニブを単回経口投与した場合の毒性及びトキシコキネティクス（TK）プロファイルを明らかにするために試験を実施した。

方法

CD-1 雌雄マウス（1 群あたり雌雄各 10 例）にポナチニブを投与量 0，50，150 及び 450 mg/kg で単回経口投与した。2 週間の観察期間終了時に血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した後，動物を屠殺して剖検を実施した。組織を採取して保存したが，病理組織学的検査は実施しなかった。上記の試験動物に加えて，別途サテライト群のマウスに同一投与量のポナチニブを投与

し，TK パラメータを算出した。当該試験は GLP に準拠して実施した。

結果

毒性：

死亡例はみられず，全投与量で忍容性は良好であった。450 mg/kg 投与群で体重増加量及び摂餌量が可逆的に減少し，粗毛が観察された。

ポナチニブを単回投与しても，2 週間の観察期間終了時に実施した血液学的検査及び血液生化学的検査に変化は認められなかった。また，剖検では肉眼的異常は認められなかった。

TK：

ポナチニブ及びその代謝物の 1 つである AP24567 の投与日における TK パラメータをそれぞれ，表 2.6.6-2 及び表 2.6.6-3 に示す。

**表 2.6.6-2　　マウスにポナチニブを経口投与した後のポナチニブの TK パラメータ（平均値）：1 日目**

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 50 | 雄 | 7840 | 901 | 4 |
| | 雌 | 7520 | 823 | 2 |
| 150 | 雄 | 26800 | 1600 | 2 |
| | 雌 | 18900 | 2640 | 2 |
| 450 | 雄 | 50400 | 2730 | 2 |
| | 雌 | 41800 | 3780 | 1 |

ポナチニブを投与量 50 mg/kg でマウスに経口投与した場合のポナチニブの平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は雌雄の間で同程度であったが，150 及び 450 mg/kg 投与群の $C_{max}$ は雌の方が高く，$AUC_{last}$ は雄の方がわずかに高かった。投与量が 1：3：9 の割合で増加した際の $AUC_{last}$ の増加割合は，雄で 1.0：3.4：6.4，雌で 1.0：2.5：5.6 であった。ポナチニブの曝露量は投与量増加に伴い増加したが，増加割合は投与量比を下回っていた。

**表 2.6.6-3　　マウスにポナチニブを経口投与した後の AP24567 の TK パラメータ（平均値）：1 日目**

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 50 | 雄 | 890 | 102 | 4 |
| | 雌 | 1160 | 134 | 4 |
| 150 | 雄 | 4110 | 304 | 8 |
| | 雌 | 3070 | 361 | 2 |
| 450 | 雄 | 8110 | 366 | 4 |
| | 雌 | 8430 | 445 | 4 |

雌雄マウスで，AP24567 の平均 AUC は投与量増加に伴い増加した。ポナチニブの曝露量に対する AP24567 の相対曝露量は 11～20%であった。

結論

ポナチニブを投与量 450 mg/kg までマウスに単回経口投与した場合の忍容性は良好であり，概略の致死量は 450 mg/kg を超えると考えられた。本試験条件下で，マウスにポナチニブを単回投与した場合の NOAEL は 150 mg/kg であった。

### 2.6.6.2.2 ラットにおける単回投与毒性試験

#### 2.6.6.2.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性予備試験

報告書番号 ARP040.0，データを 2.6.7.5.1 に示す。

目的

ラットにポナチニブを単回投与した場合の毒性を探索的に検討し，ラットにおける単回経口投与毒性試験（GLP 適用）の投与量設定のために予備試験を実施した。

方法

Sprague-Dawley 雌雄ラット（1 群あたり雌雄各 5 例）にポナチニブを投与量 0，125，250，500，1000 及び 2000 mg/kg で経口投与し，投与後 14 日まで動物を観察した。この予備試験は GLP 適用下では実施しなかった。

結果

いずれの投与量でも，全ての動物が投与後 2～6 日に死亡又は瀕死状態に至った。死亡前に一般状態の変化として，体重減少，活動性低下，粗毛，鼻及び前肢周囲の赤色物質付着が認められた。

結論

ラットにポナチニブを投与量 125 mg/kg 以上で単回経口投与した場合の忍容性は認められず，死亡又は瀕死状態の動物がみられた。当該試験における概略の致死量は 125 mg/kg 未満と考えられ，NOAEL は 125 mg/kg 未満と推定された。

#### 2.6.6.2.2.2 ラットにおける単回経口投与毒性試験

試験番号 QAA00120，データを 2.6.7.5.1 に示す。

目的

ラットにポナチニブを単回経口投与した場合の毒性及び TK プロファイルを明らかにするために試験を実施した。

方法

Sprague-Dawley 雌雄ラット（1 群あたり雌雄各 10 例）にポナチニブを投与量 0，10，30 及び 100 mg/kg で単回経口投与し，投与後 5 及び 15 日に血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。2 週間の観察期間終了時に動物を屠殺し，剖検を実施した。全ての投与量群で一部の組織を採取し，病理組織学的検査に供した。上記の試験動物に加えて，別途サテライト群のラット（1 群あたり雌雄各 8 例）に同一投与量のポナチニブを投与し，TK パラメータを算出した。本試験は GLP に準拠して実施した。

結果

毒性：

毒性評価のための主試験群のうち，10 mg/kg 投与群の動物に一般状態の変化は認められなかっ

たが，例外として，雌雄各 1 例で疎毛が観察された。10 mg/kg 投与群では，網状赤血球，アルブミン及び A/G 比の一過性低下も認められた。TK サテライト群のうち，10 mg/kg 投与群で雌 1 例の死亡が 2 日目に発見されたが，死因は不明であった。しかし，この動物から 2 日間にわたり TK 用に複数回の血液試料を採取したこと，また，主試験群では，同一投与量で死亡例がみられなかったことから，この死亡は採血手技に関連していた可能性が高いと考えられた。

30 mg/kg 投与群の雌 2 例が 5 日目に瀕死状態に至ったため，それらの動物を安楽死させた。主試験群の 100 mg/kg 投与群では，雄 10 例中 8 例及び雌 10 例全例が 3～7 日目に早期死亡した。また，TK サテライト群の 100 mg/kg 投与群で雌 1 例の死亡が 3 日目に発見された。病理組織学的検査により，これらの多くの動物で瀕死状態及び死亡がポナチニブ投与に起因する免疫抑制（リンパ球枯渇）と関連していると考えられた。免疫抑制の二次的影響として細菌性敗血症が発現し，敗血症／血流低下／ショックによる二次的影響と考えられる多数の全身性組織変化が認められた。更に，100 mg/kg 投与群の早期死亡例の一部に，膵臓外分泌腺及び腸陰窩上皮細胞における単細胞壊死が認められた。

30 及び 100 mg/kg 投与群の一般状態の変化として，体重及び摂餌量減少，粗毛，フレーク状乾燥皮膚，皮膚紅斑，疎毛，四肢腫脹，鼻若しくは眼の周囲に乾燥赤色物質付着，排便減少，円背位及び嗜眠が認められた。このほかに，100 mg/kg 投与群では，眼瞼下垂，削痩，努力呼吸，冷感，ラッセル音及び粘膜蒼白化が観察された。

30 及び 100 mg/kg 投与群での血液学的検査では，網状赤血球数及び血小板数の減少，並びに好中球数（30 mg/kg 投与群のみ），単球数及び好塩基球数の増加がみられた。

30 及び 100 mg/kg 投与群での血液生化学的検査では，ALT，γ グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及び BUN の上昇，並びに総タンパク，アルブミン及び A/G 比の低下が認められた。100 mg/kg 投与群では，AST 上昇も観察された。

TK：

ポナチニブ及びその代謝物の 1 つである AP24567 の投与日における TK パラメータをそれぞれ，表 2.6.6-4 及び表 2.6.6-5 に示す。

**表 2.6.6-4　　ラットにポナチニブを経口投与した後のポナチニブの TK パラメータ（平均値）：1 日目**

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 10 | 雄 | 6440 | 518 | 4 |
| | 雌 | 8120 | 475 | 4 |
| 30 | 雄 | 20300 | 957 | 4 |
| | 雌 | 27900 | 1230 | 4 |
| 100 | 雄 | 65900 | 1290 | 4 |
| | 雌 | 105000 | 1970 | 8 |

ラットでは，ポナチニブの平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は全ての投与量で雌の方が高かったが，例外として，10 mg/kg 投与群の $C_{max}$ は雌の方が低かった。雌の平均 $AUC_{inf}$ は，対応する雄の曝露量と比

較して 1.26～1.59 倍高かった。$t_{max}$ は 4 時間であり雌雄で同一であったが，例外として，100 mg/kg 投与群の雌で 8 時間であった。投与量が 3 倍及び 10 倍に増加した際の $AUC_{inf}$ の増加割合は，雄でそれぞれ 3.2 倍，10.2 倍，雌でそれぞれ 3.4 倍，12.9 倍であった。ポナチニブの曝露量は投与量増加に伴い増加したが，増加割合は用量比をわずかに上回っていた。

**表 2.6.6-5　　ラットにポナチニブを経口投与した後の AP24567 の TK パラメータ（平均値）：1 日目**

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 10 | 雄 | 692 | 40 | 4 |
| | 雌 | 323 | 21 | 4 |
| 30 | 雄 | 4430 | 151 | 16 |
| | 雌 | 1980 | 58 | 16 |
| 100 | 雄 | 11800 | 360 | 16 |
| | 雌 | 4640 | 113 | 48 |

雌雄ラットにおいて，AP24567 の平均 AUC は投与量増加に伴い増加した。ポナチニブの曝露量に対する AP24567 の相対曝露量は，雄で 11～22%，雌で 4～7%であった。

結論

本試験条件下で，ラットにポナチニブを単回経口投与した場合の NOAEL は 10 mg/kg と考えられた。TK サテライト群のうち，10 mg/kg 投与群の雌 1 例が 2 日目に早期死亡した。この死因は不明であったが，採血手技に関連している可能性が高いと考えられた。また，10 mg/kg 投与群の病理組織学的検査では，ポナチニブと直接関連していると考えられる所見はみられなかった。

30 及び 100 mg/kg 投与群の多数の動物でみられた瀕死状態及び死亡は，ポナチニブ投与による免疫抑制作用と関連していると考えられた。概略の致死量は 30 mg/kg と推定された。免疫抑制作用の二次的影響として細菌性敗血症がみられ，敗血症／血流低下／ショックによる二次的影響と考えられる多数の全身性組織変化が認められた。このほかに 30 又は 100 mg/kg 投与群で認められた所見は，体重及び摂餌量減少，粗毛，フレーク状乾燥皮膚，皮膚紅斑，疎毛，四肢腫脹，鼻若しくは眼，又はその両方の周囲の乾燥赤色物質付着，排便減少，円背位，嗜眠，眼瞼下垂，削痩，努力呼吸，冷感，ラッセル音及び粘膜蒼白化，網状赤血球及び血小板数の減少，好中球，単球及び好塩基球数の増加，ALT，AST，GGT 及び BUN の上昇，総タンパク，アルブミン及び A/G 比の低下であった。

### 2.6.6.2.3　サルにおける単回投与毒性試験

#### 2.6.6.2.3.1　カニクイザルにおける単回経口投与毒性試験

試験番号 QAA00124，データを 2.6.7.5.1 に示す。

目的

カニクイザルにポナチニブを単回経口投与した場合の毒性及び TK プロファイルを明らかにするために試験を実施した。

方法

雌雄のカニクイザル（1 群あたり雌雄各 2 例）にポナチニブを投与量 0，5，15 及び 45 mg/kg で単回経口投与し，投与後 8 及び 15 日に血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査を実施した。また，投与日にポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の TK プロファイルを評価した。2 週間の観察期間終了後に動物を屠殺し，剖検を実施した。一部の組織を採取し，病理組織学的検査に供した。本試験は GLP に準拠して実施した。

結果

毒性：

試験期間中，死亡例はみられず，全投与量で忍容性は良好であった。15 又は 45 mg/kg 投与群の全動物に，多数部位（すなわち，脚，鼠径部，腕，腋窩，肩，頸部若しくは顔面）で軽度から中等度の皮膚紅斑が認められた。この症状の発現頻度は 45 mg/kg 投与群で最も高かった。これに加えて，15 及び 45 mg/kg 投与群で 1 ヵ所以上の部位にフレーク状乾燥皮膚が観察された。

15 又は 45 mg/kg 投与群の一部動物で軽度から重度の軟便が 2，3 若しくは 4 日目頃に集中的にみられ，ポナチニブ投与と関連している可能性が考えられた。全ての所見は，その持続時間が限定的であり，獣医師による治療の必要なく回復した。15 又は 45 mg/kg 投与群の大半の動物で，試験 1 週目に投与前値と比較して体重減少が認められたが，15 日目までに完全又は部分的な回復が認められた。15 及び 45 mg/kg 投与群の雌では，試験期間中，対照群及び投与前値と比較して摂餌量の減少が認められた。45 mg/kg 投与群の雄でも，2～9 日目の間に，投与前値と比較して摂餌量の減少がみられた。

13 日目に，45 mg/kg 投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg 投与群の雌 1 例で，投与前の理学的検査では検出されなかった収縮期心雑音が認められた。後述のとおり，心雑音はカニクイザルにおける 28 日間反復投与毒性試験の一部動物でも認められ，28 日間の休薬期間中に回復することが明らかになった。引き続き実施したカニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験では，心雑音は認められなかった。この心雑音がポナチニブの直接的な影響か，ストレス又は他の生理学的要因の二次的影響なのかは不明である。剖検及び病理組織学的検査では，心臓に異常は認められなかった。

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査に本薬投与と関連する変化は認められなかった。

15 mg/kg 投与群の雌 2 例中 1 例，並びに 45 mg/kg 投与群の雄 2 例中 1 例及び雌 2 例中 2 例で甲状腺の濾胞萎縮が認められた。この変化は軽微から軽度に分類され，45 mg/kg 投与群の雌で程度が高かった。

45 mg/kg 投与群の雄 2 例及び雌 1 例で腹部，胸部，前肢，頸部又は陰嚢の皮膚に白色病巣が認められ，病理組織学的検査の結果，表皮の角化亢進であることが明らかになった。

対照群の雌雄動物で脾臓の白脾髄に軽微から軽度のリンパ濾胞過形成が認められたが，この所見はカニクイザルで背景所見（自然発生病変）として典型的に認められる変化である。しかし，45 mg/kg 投与群では，雌雄いずれにも白脾髄に濾胞過形成は検出されなかった。45 mg/kg 投与量群の全ての動物で，このような予想される背景所見が認められなかったことは，ポナチニブ投与と関連している可能性がある。

TK：

試験 1 日目のポナチニブ及び代謝物の 1 つである AP24567 の TK パラメータをそれぞれ表

2.6.6-6 及び表 2.6.6-7 に示す。

表 2.6.6-6　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した際のポナチニブの TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $t_{last}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 雄 | 1170 | 36 | 130 | 4 |
| | 雌 | 648 | 36 | 51 | 4 |
| 15 | 雄 | 14000 | 72 | 425 | 12 |
| | 雌 | 10600 | 72 | 425 | 8 |
| 45 | 雄 | 54300 | 72 | 1130 | 36 |
| | 雌 | 35400 | 72 | 886 | 14 |

表 2.6.6-7　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した際の AP24567 の TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $t_{last}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 雄 | 67 | 16 | 11 | 4 |
| | 雌 | 32 | 12 | 5 | 4 |
| 15 | 雄 | 1620 | 60 | 48 | 16 |
| | 雌 | 1190 | 48 | 43 | 8 |
| 45 | 雄 | 7280 | 72 | 149 | 36 |
| | 雌 | 4580 | 72 | 97 | 20 |

雌雄いずれでも，ポナチニブの投与量増加に伴い平均 $C_{max}$ は用量比以上に上昇した。一方，平均 $AUC_{last}$ については，最低投与量群の $t_{last}$ が異なっていたため，全投与量を通して比較することはできなかった。ポナチニブの平均 $C_{max}$ は雌に比べて雄で高かったが，例外として，15 mg/kg 投与群では，雌雄同程度であった。全投与量群で $AUC_{last}$ は雌に比べて雄の方が高かった。15 及び 45 mg/kg 投与群での $AUC_{last}$ の増加は用量比（3 倍）をわずかに上回り，$AUC_{last}$ の増加割合は，雄で 3.9 倍，雌で 3.3 倍であった。全投与量群の動物で代謝物 AP24567 への曝露が明らかになったが，この AP24567 の曝露量はポナチニブの曝露量と比較して低かった。ポナチニブに対する AP24567 の相対曝露量（$AUC_{last}$）比は，45 mg/kg 投与群の雌雄で 0.13 であった。

結論

15 及び 45 mg/kg 投与群で組織学的変化が認められたことから，試験報告書では，カニクイザルにポナチニブを単回経口投与した場合の NOAEL は 5 mg/kg と考えられた。一方，カニクイザルにポナチニブを投与量 5 mg/kg で単回経口投与した場合の忍容性は良好であったが，ポナチニブ投与との関連は明らかではないものの，根本的な原因が不明な心雑音が 5 mg/kg 投与群でも認められたことから，本試験における NOAEL は，慎重に判断して 5 mg/kg 未満と考えられた。ただし，試験期間中に死亡例は認められず，全投与量で忍容性は良好であった。したがって，概略の致死量は 45 mg/kg を超えると考えられた。

15 及び 45 mg/kg 投与群で認められた特記すべき所見は，体重及び摂餌量減少，皮膚紅斑，フレ

一ク状乾燥皮膚並びに軟便であった。15 又は 45 mg/kg 投与群で認められたポナチニブ投与に関連する病理組織学的変化は，甲状腺の濾胞萎縮及び皮膚の角化亢進であり，典型的な背景所見である脾臓の白脾髄のリンパ濾胞過形成はみられなかった。

### 2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ポナチニブの反復経口投与毒性試験として，1）マウスにおける 14 日間経口投与毒性予備試験，2）ラットにおける 14 日間経口投与毒性予備試験 2 試験，3）カニクイザルにおける 14 日間経口投与毒性予備試験，4）ラット及びカニクイザルにおける 28 日間経口投与毒性試験，並びに 5）ラット及びカニクイザルにおける 6 ヵ月間経口投与毒性試験を実施した。全ての試験でポナチニブはクエン酸緩衝液（pH 2.75）の溶液として強制経口投与した。各試験の対照群には，クエン酸緩衝液（pH 2.75）のみを投与した。各反復投与毒性試験の概要を以下に示す。

#### 2.6.6.3.1　マウスにおける反復投与毒性試験

##### 2.6.6.3.1.1　マウスにおける 14 日間経口投与毒性予備試験

報告書番号 ARP024.0，データを 2.6.7.6 に示す。

目的

CD-1 雌マウスにポナチニブを 1 日 1 回，14 日間連続経口投与した場合の毒性／安全性プロファイル及び TK に関する情報を予め得るために試験を実施した。

方法

CD-1 雌マウス（1 群あたり 9 例）にポナチニブを投与量 0，30，50，75 及び 100 mg/kg で 1 日 1 回，14 日間連続経口投与し，一般状態の観察及び体重測定を毎日行った。14 日目の投与終了後，ポナチニブ投与群の生存動物から採血し，TK パラメータを評価した。当該試験は GLP 適用下では実施しなかった。

結果

毒性：

投与量 30 及び 50 mg/kg/日でのポナチニブの忍容性は良好であった。75 mg/kg/日投与群のマウス 2 例が 12 日目にポナチニブ投与に関連する死亡又は瀕死状態に至った。100 mg/kg/日投与群の全動物が 8～12 日目に死亡，又は瀕死状態で屠殺された。75 及び 100 mg/kg/日投与群でそれぞれ 16%及び 32%の体重減少が認められた。

試験期間中での一般状態の変化として，全投与量群での耳介，顔面及び肢掌の皮膚紅斑が観察された。このような所見が認められたことから，当該試験における NOAEL は 30 mg/kg 未満と推定された。しかし，皮膚紅斑は，その後実施した他の複数試験でも認められた極めて一般的な所見であり，この所見に関連した重大な悪影響は認められなかったことから，皮膚紅斑は毒性ではないと考えられた。このほかに，75 及び 100 mg/kg/日投与群における所見として，粗毛，活動性低下，嗜眠，震え／振戦，円背位及び口周囲部の皮膚乾燥が観察された。

ポナチニブをマウスに 14 日間連日経口投与した場合の NOAEL は 50 mg/kg/日と判断した。

TK：

14 日目の最終投与後，30，50 及び 75 mg/kg/日投与群の TK パラメータを評価した。100 mg/kg/日投与群については，動物が早期に死亡したため，血漿中濃度は測定しなかった。ポナチニブの TK パラメータを表 2.6.6-8 に示す。

表 2.6.6-8　　マウスにポナチニブを経口投与した後のポナチニブの血漿中 TK パラメータ平均値：14 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | AUC (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|
| 30 | 6664.6 | 580.5 | 2.0 |
| 50 | 9752.1 | 843.3 | 2.0 |
| 75 | 9920.5 | 838.6 | 2.0 |

14 日目の平均 $C_{max}$ 及び AUC は，30～50 mg/kg/日投与群の間で投与量に比例して増加したが，50～75 mg/kg/日投与群の間では $C_{max}$ 及び AUC 値が増加することはなかった。

結論

本試験条件下で，ポナチニブを投与量 75 mg/kg/日以上で CD-1 雌マウスに反復経口投与した場合，良好な忍容性は認められなかった。本試験条件下における最大耐量は 50 mg/kg/日と考えられた。

### 2.6.6.3.2　　ラットにおける反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.2.1　ラットにおける 14 日間経口投与毒性予備試験（I）

報告書番号 ARP037.0，データを 2.6.7.6 に示す。

目的

ラットにポナチニブを反復経口投与した場合の毒性を探索的に検討し，28 日間経口投与毒性試験（GLP 適用）における投与量設定のために試験を実施した。

方法

Sprague-Dawley 雌ラット（1 群あたり 5 例）にポナチニブを投与量 0，10，30，60 及び 100 mg/kg で 1 日 1 回，14 日間反復経口投与した。

結果

毒性：

本薬投与に関連した死亡又は瀕死状態の動物が認められた。100 mg/kg/日投与群の全動物が 3 日目に死亡し，60 mg/kg/日投与群の全動物が 3～4 日目に死亡した。また，30 mg/kg/日投与群の全動物が 4～7 日目に死亡した。10 mg/kg/日投与群の全動物が瀕死状態にほぼ至ったため，7 日目に安楽死に供した。

試験期間中にポナチニブ投与群で概して認められた一般状態の変化は，鼻及び四肢の赤色物質付着，活動性低下，粗毛及び嗜眠であった。10 及び 30 mg/kg/日投与群では耳介に皮膚紅斑が認められた。60 及び 100 mg/kg/日投与群では努力呼吸が観察された。

TK：

全ての投与群について，初回投与後，ポナチニブの TK パラメータを評価した。その結果を表 2.6.6-9 に示す。

表 2.6.6-9　　ラットにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中TKパラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|
| 10 | 4875 | 296 | 4 |
| 30 | 18167 | 1008 | 4 |
| 60 | 19182 | 903 | 6 |
| 100 | 45964 | 2250 | 6 |

60 mg/kg/日投与群を除き，$AUC_{24h}$ 及び $C_{max}$ 値は投与量増加に伴い増加したが，線形性は認められなかった。また，60 及び 100 mg/kg/日投与群での $t_{max}$ は 6 時間であったのに対し，より低用量群では 4 時間であった。

結論

ポナチニブを投与量 10 mg/kg/日以上でラットに反復経口投与した場合の忍容性は認められなかった。当該試験における NOAEL は 10 mg/kg/日未満であった。

### 2.6.6.3.2.2　ラットにおける 14 日間経口投与毒性予備試験（II）

報告書番号 ARP038.0，データを 2.6.7.6 に示す。

目的

予備試験（I）では全投与量で死亡又は瀕死状態の動物が認められたため（Report No. ARP037.0），予備試験を再度実施し，ラットにおける反復投与毒性試験で使用可能なより低い投与量で毒性を検討し，28 日間経口投与毒性試験（GLP 適用）における投与量設定の一助とするために当該試験を実施した。

方法

Sprague Dawley 雌雄ラット（1 群あたり雌雄各 5 例）にポナチニブを投与量 0, 1, 3, 6 及び 10 mg/kg で 1 日 1 回，14 日間反復経口投与し，一般状態の観察及び体重測定を 1 日 1 回行った。全てのポナチニブ投与群については初回投与後，並びに 1, 3 及び 6 mg/kg/日投与群については最終投与後に TK パラメータを算出した。当該試験は GLP に準拠して実施しなかった。

結果

毒性：

ポナチニブを 14 日間反復投与した場合の忍容性は，投与量 3 mg/kg/日まで良好であった。6 及び 10 mg/kg/日投与群で本薬投与に関連した死亡又は瀕死状態の動物が認められた。6 mg/kg/日投与群の 1 例が 13 日目に死亡し，10 mg/kg/日投与群の全例が 8～11 日目に死亡又は瀕死状態のため安楽死された。試験期間中，3，6 及び 10 mg/kg/日投与群での一般状態の変化として，耳介，顔面及び四肢の皮膚紅斑，並びに脱毛が観察された。また，6 及び 10 mg/kg/日投与群では，乾燥／鱗屑性皮膚，鼻部周囲に赤色物質付着，全身性衰弱及び体重減少が認められ，更に，10 mg/kg/日投与群では軟便が観察された。

TK：

本薬投与群について，1 日目の初回投与後及び 14 日目の最終投与後に TK パラメータを測定し

算出した。その結果を表 2.6.6-10 に示す。

**表 2.6.6-10　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の血漿中の TK パラメータ（平均値）：1 日目及び 14 日目**

| 投与日 | 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 雄 | 112 | 9 | 6 |
| | | 雌 | 356 | 19 | 6 |
| | 3 | 雄 | 778 | 40 | 6 |
| | | 雌 | 1211 | 76 | 6 |
| | 6 | 雄 | 1883 | 94 | 6 |
| | | 雌 | 2598 | 137 | 6 |
| | 10 | 雄 | 12053 | 165 | 6 |
| | | 雌 | 4213 | 212 | 6 |
| 14 | 6 | 雄 | 11911 | 339 | 6 |
| | | 雌 | 3493 | 136 | 6 |

1，3 及び 10 mg/kg/日投与群での 14 日目の TK パラメータは算出しなかった。

雄ラットでは，AUC は 1 mg/kg/日投与群で 112 ng·h/mL，10 mg/kg/日投与群で 12053 ng·h/mL となり，投与量の 10 倍増加に伴い AUC は 108 倍増加した。雌ラットでは，AUC は投与量比にほぼ比例して増加した。消失半減期が比較的長いため，今回の反復投与試験ではポナチニブの特に高投与量群で蓄積が認められた。雌雄いずれにおいても吸収は緩徐であり，$t_{max}$ は 6 時間であった。

結論

ラットにポナチニブを 14 日間反復経口投与した場合の NOAEL は 3 mg/kg/日であった。

### 2.6.6.3.2.3　ラットにおける 28 日間経口投与毒性試験

試験番号 QAA00122，データを 2.6.7.7.1 に示す。

目的

Sprague Dawley ラットにポナチニブを 28 日間連日経口投与した場合の毒性及び TK を評価するため，当該試験を実施した。代謝物 AP24567 の TK 評価も行った。

方法

Sprague Dawley 雌雄ラット（1 群あたり雌雄各 15 例）にポナチニブを投与量 0, 1.5, 3 及び 6 mg/kg/日で 28 日間連続経口投与した。投与前，2 週目及び 28 日間の投与期間終了時に臨床病理検査を実施した。眼科学的検査は投与前及び投与期間終了近くで実施した。また，28 日間の投与期間終了時に，1 群あたり雌雄各 10 例を屠殺し，剖検を実施した。残りの 1 群あたり雌雄各 5 例は 28 日間回復性試験に供した。休薬期間終了時に眼科学的検査及び臨床病理検査を実施した。回復性試験に供した動物は休薬期間後に屠殺し，剖検を実施した。更に，試験期間中に死亡又は瀕死状態で屠殺した動物について，剖検及び病理組織学的検査を実施した。全動物から採取した所定の組織は組織切片を作製し，パラフィンに包埋後，薄切してヘマトキシリン - エオシンで染色し，病理組織学的検査を実施した。

上記動物に加えて，別途サテライト群を設け，ラット（1 群あたり雌雄各 8 例）にポナチニブ

を同一用量で投与し，1，8，15 及び 28 日目に採血し，ポナチニブ及びその代謝物の 1 つである AP24567 の TK プロファイルを評価した。当該試験は GLP 適用下で実施した。

結果

毒性：

毒性評価のための主試験群のうち，6 mg/kg/日投与群では，30 例中 7 例（雄 2 例，雌 5 例）のラットが 5～9 日目に死亡後に発見されるか，又は瀕死状態のため安楽死に供した。6 mg/kg/日投与群の動物では全般的に健康状態が悪化したため，投与を中止し，本来，28 日間の投与期間終了時に剖検する予定であった動物を 9 日目（雌）及び 10 日目（雄）に屠殺した。当初の予定で，回復性試験に供することになっていた動物については，残りの投与期間を通して，予定されていた休薬期間終了時まで継続して観察した。この休薬群の動物 1 例は 13 日目に瀕死状態のために安楽死に供した。加えて，TK サテライト群の 6 mg/kg/日投与群では，16 例中雌 2 例を 7 日目に瀕死状態のために安楽死させ，雄 1 例が 14 日目に死亡後に発見された。

主試験群の 3 mg/kg/日投与群では，30 例中 3 例（雄 1 例，雌 2 例）の動物（10%）が 9～13 日目に死亡後に発見されるか，又は瀕死状態のため安楽死に供した。このほかに雌 1 例が採血後の 8 日目に死亡後に発見されたが，本薬投与との関連はないと考えられた。これに加えて，TK サテライト群の 3 mg/kg/日投与群では，16 例中 3 例（雄 2 例，雌 1 例）が 12，24 及び 28 日目に死亡後に発見され，本薬投与との関連がある死亡と考えられた。したがって，この投与量での 46 例中 6 例（13%）の死亡は本薬投与との関連があると考えられた。

主試験群の 1.5 mg/kg/日投与群では，30 例中 1 例（雄）の動物が 28 日目に死亡後に発見されたが，死亡前に一般状態の変化は認められなかった。しかし，この死亡例は外傷性及び偶発的原因によるものではなかったことから，本薬投与と関連があると考えられた。このほかに，主試験群の 1.5 mg/kg/日投与群では，本薬投与と関連がないと考えられる 2 例の死亡がみられ，このうち 1 例は 14 日目の投与手技により，ほか 1 例は 29 日目の採血後に死亡した。更に，TK サテライト群の 1.5 mg/kg/日投与群の 16 例中 1 例が 14 日目の採血後に死亡した。したがって，主試験群の 30 例中 1 例（3%）の死亡，すなわち，1.5 mg/kg/日投与群の全動物 46 例中 1 例（2%）の死亡が本薬投与と関連があると考えられた。

3 及び 6 mg/kg/日投与群の早期死亡に関連した一般状態の変化として，粗毛，食欲不振，削痩，嗜眠，円背位，冷感，眼／鼻／顔面／前肢周囲に赤色乾燥物質付着（ポルフィリン着色），排便減少，尿による被毛の汚れ，暗黄色尿（通常よりも濃い尿），眼瞼下垂及び努力呼吸が観察された。粗毛は 3 及び 6 mg/kg/日投与群の生存例でも認められ，早期死亡例の多くで前肢のフレーク状乾燥皮膚も認められた。病理組織学的検査ではこれらに関連する所見は認められなかったが，早期死亡例の多数で消化管拡張が認められ，6 mg/kg/日投与群の早期死亡例の多数で中等度の副腎皮質壊死及び軽度から重度の胸腺壊死（リンパ球枯渇）も観察された。病理組織学的検査では，死亡及び瀕死状態に共通する原因を説明することができるような一貫した変化は特定されなかった。

投与期間中，ポナチニブの 3 及び 6 mg/kg/日投与群では，溶媒対照群と比較して連日投与により体重増加量が減少した。休薬期間中，溶媒対照群と比較して有意な平均体重の減少が認められた 3 mg/kg/日投与群の雄を除き，溶媒対照群とポナチニブ投与群との間で認められた体重差は当

該試験の投与期間中に限定されていた。1.5 mg/kg/日投与群の雄では，投与期間終了時点で溶媒対照群と比較して有意に平均体重の減少を示したが，1.5 mg/kg/日投与群の雌では，溶媒対照群と比較して体重変動に統計学的な有意差は認められなかった。

投与期間中，3 及び 6 mg/kg/日投与群で摂餌量の減少が散発的に認められたが，1.5 mg/kg/日投与群では摂餌量の減少はみられなかった。休薬期間中では，いずれの本薬投与群でも摂餌量は溶媒対照群と同程度であった。

眼科学的検査では，ポナチニブ投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では，ポナチニブ投与群に統計学的に有意ないくつかの変化が認められたが，大部分は背景値の変動範囲内又は臨床的意義の乏しいものであった。特記すべき唯一の所見として，軽微な好中球数／単球数／好酸球数の軽度増加及びリンパ球数の減少が認められた。これらの変動は，全ての投与量で散発的に認められたが，3 及び 6 mg/kg/日投与群で最も顕著であった。3 及び 6 mg/kg/日投与群の雄，並びに 3 mg/kg/日投与群の雌では，これらの変化は休薬期間終了時までに完全に回復したが，6 mg/kg/日投与群の雌での変化は，休薬期間終了時までには部分的な回復のみであった。

当該試験中に測定した血液凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査に意味のある変化は認められなかった。全てのポナチニブ投与群で ALT，AST，BUN，グルコース及びトリグリセリドの一過性上昇が認められた。しかし，これらの変化はわずかであり（概して溶媒対照群の値の 2 倍未満），毒性学的意義は乏しいと考えられた。ポナチニブを投与量 1.5 又は 3 mg/kg/日で反復投与することにより，投与期間終了時で甲状腺ホルモン T3 が軽度に減少した。しかし，病理組織学的検査では，これらの変化に関連する甲状腺の所見は観察されなかった。試験期間中，尿検査パラメータに変化の総出現率は，ポナチニブ投与群の雌雄とそれぞれの対照群の間で同程度であり，本薬投与に関連した影響を示唆するような傾向及びパターンは認められなかった。唯一の例外は，9 日目の 6 mg/kg/日投与群における 5 例中 2 例の雌及び 10 日目の 6 mg/kg/日投与群における 5 例中 2 例の雄で認められた尿潜血であった。また，6 mg/kg/日投与群では，9 日目に 5 例中 1 例の雌で白血球エステラーゼ活性が陽性となり，10 日目に雄全例で白血球エステラーゼ活性が陽性を示した。これら両所見は，代謝ケージに収容したラットから採取した尿の所見としては比較的まれであり，本薬投与に関連した変化の可能性がある。投与中止翌日（9 日目）に屠殺した 6 mg/kg/日投与群の雌 1 例で軽微な慢性進行性腎症がみられたが，ほかの屠殺例（9 及び 10 日目）でこの尿所見と関連性のある病理組織学的変化は認められなかった。

投与期間終了時及び休薬期間終了時に，本薬投与群の器官重量（肺，肝臓など）が溶媒対照群と比較して散発的に変動したが，これらの変動に関連する病理組織学的所見はみられなかったため，毒性とは考えられなかった。9 日目（雌）又は 10 日目（雄）に屠殺した 6 mg/kg/日投与群の動物から採取した組織の病理組織学的検査では，軽微から中等度の骨髄過形成，軽微から軽度の大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成及び胃の様々な変化（前胃部の軽微から軽度の扁平上皮過角亢進及び軽微から軽度の粘膜下浮腫）が観察された。6 mg/kg/日投与群では，腺胃部及び前胃部の散発的な粘膜壊死，並びに軽微から重度の胸腺壊死も認められた。

3 mg/kg/日投与群では，投与終了時に軽微な大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成が観察された。1.5 mg/kg/日投与群では，投与終了時の病理組織学的検査で本薬投与に関連した変化はみられなか

った。

休薬期間終了時では，ポナチニブに関連した病理組織学的変化は認められなかった。

TK：

1 日目に全ての本薬投与群，8 日目（投与中止前）に 6 mg/kg/日投与群，15 及び 28 日目に 1.5 及び 3 mg/kg/日投与群の TK パラメータを評価した。ポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の TK パラメータを表 2.6.6-11，表 2.6.6-12，表 2.6.6-13，表 2.6.6-14，表 2.6.6-15 及び表 2.6.6-16 に示す。

**表 2.6.6-11　　ラットにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ平均値：1 日目**

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1.5 | 雄 | 430 | 30 | 8 |
| | 雌 | 541 | 38 | 8 |
| 3 | 雄 | 855 | 61 | 8 |
| | 雌 | 1240 | 83 | 8 |
| 6 | 雄 | 2020 | 125 | 8 |
| | 雌 | 2410 | 155 | 8 |

**表 2.6.6-12　　ラットにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ平均値：8 日目**

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 6 | 雄 | 2970 | 170 | 8 |
| | 雌 | 2510 | 162 | 8 |

**表 2.6.6-13　　ラットにポナチニブを経口投与したときのポナチニブの血漿中 TK パラメータ平均値：28 日目**

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1.5 | 雄 | 938 | 57 | 8 |
| | 雌 | 704 | 51 | 8 |
| 3 | 雄 | 1500 | 101 | 4 |
| | 雌 | 1220 | 65 | 8 |

1 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は雄と比較して雌で高く，雌雄いずれも，$C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は投与量に比例して増加した。定常状態（28 日目）での $AUC_{24h}$ は投与量比を下回る増加を示し，28 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は雌と比較して雄で高かった。28 日目には，1.5 mg/kg/日投与群の雌雄及び 3.0 mg/kg/日投与群の雄で本薬の蓄積が認められた。

全ての投与量で，1 日目及び 28 日目の代謝物 AP24567 の曝露量は雄でポナチニブの 11%以下，雌で 4%以下であった。

表 2.6.6-14　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の血漿中 TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1.5 | 雄 | 2.94 | 1.5 | 8 |
| | 雌 | 0[a] | 0[a] | NA |
| 3 | 雄 | 71.2 | 5.1 | 8 |
| | 雌 | 21.7 | 2.3 | 8 |
| 6 | 雄 | 231 | 14 | 16 |
| | 雌 | 105 | 6.9 | 8 |

a　平均濃度の全てが定量下限未満であった。
NA = 該当なし

表 2.6.6-15　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の血漿中 TK パラメータ（平均値）：8 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 6 | 雄 | 191 | 10.5 | 16 |
| | 雌 | 67.5 | 5.5 | 8 |

表 2.6.6-16　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の血漿 TK パラメータ（平均値）：28 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1.5 | 雄 | 34.1 | 2.8 | 4 |
| | 雌 | 0[a] | 0[a] | NA |
| 3 | 雄 | 101 | 7.1 | 8 |
| | 雌 | 1.2 | 1.2 | 4 |

a　平均濃度の全てが定量下限未満であった。
NA = 該当なし

結論

結論として，ラットにポナチニブを投与量 6 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与した場合，良好な忍容性が認められず，早期死亡に至った。これよりも例数は少ないものの，3 mg/kg/日投与群でも早期死亡例が認められた。1.5 mg/kg/日投与群では，死期症状のない動物 1 例の死亡が 28 日目に認められた。この動物は死亡後に発見され，死因は特定されなかった。この死亡例のため，本試験での NOAEL は特定されなかった。したがって，ラットにポナチニブを 28 日間連続経口投与した場合の NOAEL は 1.5 mg/kg/日未満であった。

3 及び 6 mg/kg/日投与群で認められたその他の特記すべき所見として，体重及び摂餌量の減少，粗毛，食欲不振，削痩，嗜眠，円背位，冷感，眼／鼻／顔面／前肢のポルフィリン着色，排便減少，眼瞼下垂，努力呼吸及びフレーク状乾燥皮膚が観察された。また，好中球数／単球数／好酸球数のわずかな増加及びリンパ球数のわずかな減少が認められ，これらの変化は軽度であったが，

3 及び 6 mg/kg/日投与群で最も顕著であった。

9 又は 10 日目に屠殺した 6 mg/kg/日投与群の動物から採取した組織の病理組織学的検査では，軽微から中等度の骨髄過形成，軽微から軽度の大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成及び胃の様々な変化（前胃部の軽微から軽度の扁平上皮角化亢進及び軽微から軽度の粘膜下浮腫）が明らかになった。6 mg/kg/日投与群では，散発的な腺胃部及び前胃部の粘膜壊死，並びに軽微から重度の胸腺壊死も認められた。

3 mg/kg/日投与群では，投与期間終了時に軽微な大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成が観察された。本投与期間終了時に実施した 1.5 mg/kg/日投与群の病理組織学的検査では，ポナチニブに関連した変化は認められなかった。

### 2.6.6.3.2.4　ラットにおけるポナチニブ及び代謝物 AP24600 の薬物動態に関する追跡調査

試験番号 805799

目的

28 日間及び 6 ヵ月間投与毒性試験を含めて，ポナチニブの非臨床安全性評価プログラムの終了後，これまでに検出されなかった主要代謝物 AP24600 が同定された。このような時間経過のため，非臨床試験の TK 部分では，AP24600 のモニタリングは実施されなかった。ポナチニブを経口投与したマウス，ラット及びヒト血漿中に AP24600 は存在したが，カニクイザルでは十分に定量可能な量では存在しなかった。

方法

定常状態での AP24600 の *in vivo* 薬物動態プロファイルを明らかにするため，雌雄ラットを用いて 2 週間経口投与薬物動態試験を実施した。投与液形態及び投与方法は，ラットの反復投与毒性試験と同様とし，ラットの 28 日間投与毒性試験（Report No. QAA00122）で使用した投与量のうち 1.5 及び 3 mg/kg/日の 2 用量段階を使用した。

Sprague Dawley 雌雄ラット（1 群あたり雌雄各 15 例）にポナチニブを投与量 1.5 及び 3 mg/kg/日で 14 日間経口投与した。数ポイントで血液を採取後，血漿を分離し，血漿中ポナチニブ及び代謝物 AP24600 の濃度を，バリデーション済みの高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。

結果

毒性：

当該試験における評価指標及びエンドポイントは，一般状態の変化，体重，体重変動，摂餌量及び TK パラメータとした。3 mg/kg/日投与群の雄で平均摂餌量減少を伴う平均体重及び平均体重増加量の減少が認められたが，毒性とはみなさなかった。投与終了時点では，平均体重及び平均体重増加量は，対照群と比較して，それぞれ 14%及び 68%の低値を示した。また，投与終了時点での同一雄ラットの平均摂餌量は，対照群と比較して 28%の低値を示したが，これも毒性とみなさなかった。

TK：

当該試験の詳細及び試験データについては，薬物動態試験の概要文に示すこととし，ここでは，薬物動態データを，そのほかのラット試験における対応するデータとの比較のために示す。

ポナチニブを投与量 1.5 又は 3 mg/kg/日で反復経口投与した場合の 1 日目，7 日目及び 14 日目

におけるポナチニブの薬物動態パラメータ（平均値）を以下に示す（表 2.6.6-17）。

**表 2.6.6-17　　1 日目，7 日目及び 14 日目のポナチニブの薬物動態パラメータ平均値**

| 性別 | 投与量 (mg/kg/日) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 日目 | | | | | |
| 雄 | 1.5 | 8 | 34.1 | 484 | 7.23 |
| | 3.0 | 8 | 88.1 | 1087 | 5.66 |
| 雌 | 1.5 | 8 | 42.2 | 539 | 7.21 |
| | 3.0 | 8 | 81.5 | 1100 | RNR |
| 7 日目 | | | | | |
| 雄 | 1.5 | 8 | 35.1 | 528 | 7.55 |
| | 3.0 | 8 | 76.5 | 1282 | RNR |
| 雌 | 1.5 | 4 | 42.5 | 616 | RNR |
| | 3.0 | 8 | 74.1 | 1127 | RNR |
| 14 日目 | | | | | |
| 雄 | 1.5 | 8 | 36.3 | 652 | RNR |
| | 3.0 | 8 | 92.3 | 1723 | RNR |
| 雌 | 1.5 | 4 | 50.2 | 700 | RNR |
| | 3.0 | 8 | 94.8 | 1615 | RNR |

注：RNR - $AUC_{inf}$の外挿部が 20%以上，又は決定係数（$r^2$）が 0.8 未満であったことから，結果は報告しない。

ポナチニブの血漿中濃度は投与後 8 時間に最高値に達したが，例外として，7 及び 14 日目の 1.5 mg/kg/日投与群の雌では $t_{max}$ が 4 時間であった。$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は投与量増加に伴い増加し，1.5 mg/kg/日と 3 mg/kg/日の間では用量比例性が認められた。推定可能な場合の半減期（$t_{1/2}$）は 5.66～7.55 時間と推定された。全身曝露量に性差は認められなかった。ポナチニブの反復投与後，7 日目にはポナチニブの蓄積はみられなかったが，14 日目には蓄積が認められた（蓄積率 ＜1.6 倍）。

試験 QAA0122 では，1.5 mg/kg/日投与群の 28 日目の AUC は雄及び雌でそれぞれ 938 及び 704 ng·h/mL であり，3 mg/kg/日投与群では，それぞれ 1500 及び 1220 ng·h/mL であった。これらの値は，本試験で得られた AUC 値と矛盾しなかった。

ポナチニブを投与量 1.5 又は 3.0 mg/kg/日で連日経口投与した場合，1 日目，7 日目及び 14 日目での代謝物 AP24600 の薬物動態パラメータ（平均値）を以下の表 2.6.6-18 に示す。

表 2.6.6-18　　1 日目, 7 日目及び 14 日目での AP24600 の薬物動態学的パラメータ平均値

| 性別 | 投与量 (mg/kg/日) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 日目 | | | | | |
| 雄 | 1.5 | 4 | 52.4 | 424 | 5.73 |
| | 3 | 1 | 83.4 | 830 | 5.38 |
| 雌 | 1.5 | 4 | 54.6 | 527 | 5.44 |
| | 3 | 4 | 113 | 1080 | 6.99 |
| 7 日目 | | | | | |
| 雄 | 1.5 | 4 | 49.4 | 445 | 5.60 |
| | 3 | 1 | 134 | 1271 | 5.74 |
| 雌 | 1.5 | 4 | 72.4 | 670 | 5.63 |
| | 3 | 1 | 156 | 1484 | 8.06 |
| 14 日目 | | | | | |
| 雄 | 1.5 | 4 | 52.7 | 543 | 6.10 |
| | 3 | 1 | 167 | 1695 | 5.91 |
| 雌 | 1.5 | 4 | 97.5 | 876 | 6.47 |
| | 3 | 1 | 222 | 2198 | 10.2 |

雌雄ラットにおいて，血漿中 AP24600 濃度は雄では投与後 4 時間，雌では投与後 1 時間に最高値に達した。全てのプロファイルで終末消失相の特徴が明らかになり，$t_{1/2}$ は 5.38～10.2 時間の範囲であった。AP24600 の曝露量は雄と比較して雌でやや高値を示した。ポナチニブを反復投与した後の AP24600 の曝露量にわずかな増加傾向が認められ, 14 日目の曝露量は 1 日目と比較して最大 2.04 倍に増加した。

結論として，ラットにポナチニブを投与量 0，1.5 及び 3 mg/kg/日で 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した場合の忍容性は良好であった。ポナチニブ及び AP24600 の曝露量は，投与量 1.5 mg/kg/日と 3 mg/kg/日の間では投与量に比例して増加した。全身曝露量に性差は認められず，ポナチニブの顕著な蓄積も認められなかった。AP24600 の曝露量は 1 日目と比較して 14 日目で最大 2.04 倍に増加し，雄と比較して雌でやや高値を示した。未変化体に対する代謝物の曝露量比（nM·h へ変換後の AUC 比）は，1.47～4.50 の範囲であり，概して投与量増加に伴い上昇した。

以上の情報より，安全性評価プログラムでラットにポナチニブを投与した場合，AP24600 に曝露されることが確認された。更に，当該試験により，ラットを用いた 28 日間経口投与毒性試験（Report No. QAA00122）で用いたポナチニブ投与量をラットに経口投与した場合の定常状態での AP24600 の曝露量データも得られた。

### 2.6.6.3.2.5　ラットにおける 6 ヵ月間経口投与毒性試験

試験番号 QAA00193，データを 2.6.7.7.2 に示す。

目的

Sprague Dawley 雌雄ラットにポナチニブを 1 日 1 回 6 ヵ月間経口投与した場合の毒性を明らかにするとともに，使用した投与量でのポナチニブ及び代謝物 AP24567 の TK データを提供する目

的で試験を実施した。

方法

Sprague Dawley 雌雄ラット（1 群あたり雌雄各 25 例）にポナチニブを投与量 0，0.25，0.75 及び 2 mg/kg/日で 6 ヵ月間経口投与した。投与前及び投与 1，3 及び 6 ヵ月後に臨床病理パラメータの測定を行い，眼科学的検査を実施した。6 ヵ月間の投与期間終了時に，1 群あたり雌雄各 15 例を屠殺し剖検を実施した。1 群あたり残りの雌雄各 10 例を 2 ヵ月間の回復性試験に供した。休薬期間終了時に眼科学的検査を実施し，臨床病理パラメータの測定を行った。その後，休薬期間終了後に動物を屠殺し剖検を実施した。更に，試験期間中に死亡又は瀕死状態で屠殺した動物について，剖検及び病理組織学的検査を実施した。対照群及び 2 mg/kg/日投与群の動物から採取した所定の組織切片を作製し，パラフィン包埋後，薄切してヘマトキシリン - エオシンで染色し，病理組織学的検査を実施した。更に，0.25 及び 0.75 mg/kg/日投与群については，高投与量群で組織学的変化がみられた組織のみ病理組織学的検査を行った。

前記の試験動物に加えて，別途サテライト群のラットに同一投与量のポナチニブ（1 群あたり雌雄各 9 例）又は溶媒（雌雄各 3 例）を投与し，1，28，91 及び 182 日目に経時的に採血し，ポナチニブ及びその代謝物の 1 つである AP24567 の TK プロファイルを評価した。

結果

毒性：

0.25 mg/kg/日投与群では，雄 1 例が投与 50 日目に瀕死状態に至ったために安楽死に供し，雌 1 例は休薬期間開始時の 183 日目に死亡後に発見された。この雌の死亡は，182 日目に実施した採血手技によるものであったが，雄 1 例の瀕死状態は外傷性や偶発的原因によるものではないと考えられた。しかし，溶媒対照群でも同様の発現率で原因不明の死亡がみられ，雄 1 例が 45 日目に死亡後に発見されたが，外傷性及び偶発的原因は確認されなかった。このように，溶媒対照群及び低投与量群で原因不明の想定外の死亡が同程度の頻度で散発的にみられたことから，低投与量群の雄の瀕死状態はポナチニブ投与と関連があるとは考えられなかった。

0.75 mg/kg/日投与群では，6 例の想定外の死亡がみられ，このうち 3 例はポナチニブ投与との関連はないと考えられた。したがって，本試験の主試験群及び TK サテライト群の 0.75 mg/kg/日投与群の 68 例中 3 例（4.4%）でポナチニブ投与に関連する死亡が認められた。

2 mg/kg/日投与群では，20 例（68 例中 20 例：29.4%）の想定外の死亡がみられたが，いずれの動物についても，外傷性や偶発的原因によるものではないと考えられた。2 mg/kg/日投与群の瀕死及び早期死亡例でポナチニブ投与に関連する所見として，胸腺，脾臓及びリンパ節のリンパ球枯渇が観察され，これらに加えて，大腿骨の骨髄低形成も認められた。また，0.75 及び 2 mg/kg/日投与群で本薬投与に関連する所見として，大腿骨骨梁骨の減少を伴うこともある骨端軟骨板の軟骨細胞数の減少が認められた。

一般状態の観察及び眼科学的検査では，ポナチニブ投与に関連する変化は認められなかった。

ポナチニブを投与量 0.75 及び 2 mg/kg/日で投与した場合，対照群と比較して，平均体重及び摂餌量の減少が認められた。2 ヵ月間の休薬期間中の体重増加量及び摂餌量は対照群と同程度であった。

0.75 及び 2 mg/kg/日投与群における本薬投与と関連があると考えられる血液学的パラメータ（平

均値）の変化として，好中球数，単球数及び好酸球数の増加が認められ，これらの増加と関連して，病理組織学的検査では，雄及び雌でそれぞれ包皮腺及び陰核腺に炎症が観察された。また，フィブリノーゲン平均濃度が用量依存的に上昇しており，好中球数及び単球数の増加に関連した変化と考えられた。また，病理組織学的検査でみられた 2 mg/kg/日群における包皮腺又は陰核腺の膿瘍又は肉芽腫性炎とも関連していると考えられた。2 mg/kg/日投与群の雄では，フィブリノーゲン濃度の上昇は休薬期間終了時にも統計学的に有意であった。

2 mg/kg/日投与群における本薬投与と関連がある血液生化学的パラメータの変化として，BUN 及びクレアチニンの上昇，並びにアルブミン，グロブリン及び総タンパクの低下が認められた。また，尿検査より，2 mg/kg/日投与群で尿タンパク濃度の上昇が明らかになり，この上昇に関連して，血液生化学的検査で総タンパクの低下が認められた。これらの血液生化学的検査及び尿検査の変化に関連して，慢性進行性腎症の出現率上昇が認められた。BUN，クレアチニン及び尿タンパクの上昇は，休薬期間終了時にも顕著な変化のままであった。

6 ヵ月間の投与期間終了時における病理組織学的検査では，0.25 mg/kg/日投与群で本薬投与と関連する変化は認められなかった。2 mg/kg/日投与群では，胸腺のリンパ球枯渇の出現率上昇が認められた。リンパ球枯渇は対照群でもみられたが，対照群の全ての動物では，リンパ球減少が皮質のみに認められたのに対して，2 mg/kg/日投与群の動物では皮質及び髄質にリンパ球減少が観察された。

0.75 及び 2 mg/kg/日投与群では，対照群と比較して大腿骨の骨端軟骨板に軟骨細胞数の減少が認められ，増殖及び肥大領域での軟骨細胞数の減少も観察された。また，残存軟骨も散在していたが，数は減少していた。雄の一部では骨梁骨の減少も観察された。

溶媒及び本薬投与群の一部動物の腎臓で慢性進行性腎症が認められたが，この所見の出現率及び程度は 2 mg/kg/日投与群で上昇し（雄で比較的顕著に上昇），加齢ラットでみられる腎臓病変がポナチニブの高用量投与により悪化したことが示唆された。病理組織学的変化として，腎皮質で尿細管好塩基球増加，尿細管基底膜の肥厚，間質で様々な単核細胞浸潤，散発的な間質性線維化及び尿細管上皮への様々な硝子滴の蓄積が認められた。慢性進行性腎症はラットで通常認められる加齢性変化である。慢性進行性腎症はげっ歯類に特異的な所見であることから，通常，化学物質に関連したこの増悪所見をヒトのリスク評価で外挿するのは適切でないとみなされる（Hard, 2004）。

2 ヵ月間の休薬期間終了時には，胸腺のリンパ球枯渇は観察されなくなったものの，0.75 及び 2 mg/kg/日投与群での大腿骨の変化，並びに 2 mg/kg/日投与群の腎臓の変化は残存していた。

TK：

1 及び 182 日目におけるポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の血漿中 TK パラメータを，表 2.6.6-19，表 2.6.6-20，表 2.6.6-21 及び表 2.6.6-22 に示す。

表 2.6.6-19　　ラットにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中TKパラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | a | 1.6 | 8 |
| | 雌 | a | 2.7 | 4 |
| 0.75 | 雄 | 134 | 8.6 | 4 |
| | 雌 | 201 | 16.5 | 4 |
| 2 | 雄 | 550 | 37.7 | 8 |
| | 雌 | 810 | 58.3 | 8 |

a　定量可能な血漿中濃度測定ポイントが 3 ポイント未満であったため報告不可能な値

表 2.6.6-20　　ラットにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中TKパラメータ（平均値）：182 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | 92 | 5.7 | 8 |
| | 雌 | 24[a] | 4.3 | 8 |
| 0.75 | 雄 | 445 | 27.8 | 8 |
| | 雌 | 374 | 23.2 | 4 |
| 2 | 雄 | 1434 | 85.5 | 8 |
| | 雌 | 1064 | 61.0 | 8 |

a　$AUC_{8h}$

1 日目及び 182 日目における AUC は，雌雄いずれも，投与量増加に伴い増加した。1 日目の 2 mg/kg/日投与群での AUC 及び $C_{max}$ はいずれも，0.75 mg/kg/日投与群の対応する値の約 4 倍であった。182 日目の AUC 及び $C_{max}$ はほぼ投与量に比例して増加した。

代謝物 AP24567 の濃度は非常に低く，測定可能なポイントにおける雄の AP24567 の曝露量は，ポナチニブの曝露量の約 7%であった。

表 2.6.6-21　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | a | a | b |
| | 雌 | a | a | b |
| 0.75 | 雄 | a | a | b |
| | 雌 | a | a | b |
| 2 | 雄 | c | 1.9 | 8 |
| | 雌 | d | 1.3 | 8 |

a 定量可能な血漿中濃度が 3 ポイント未満であったため，報告不可能な値
b 試料中濃度が定量下限未満であったため，TK パラメータを推定しない。
c $AUC_{inf}$ の外挿部が 20%以上，又は決定係数($r^2$)が 0.8 未満であったことから，それらの値は報告しない。
d 終末相を特定できなかったため，結果は報告不可能

表 2.6.6-22　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の TK パラメータ平均値：182 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | b | b | b |
| | 雌 | b | b | b |
| 0.75 | 雄 | 33.7 | 1.9 | 4 |
| | 雌 | b | b | b |
| 2 | 雄 | 86.4 | 4.7 | 8 |
| | 雌 | d | 1.6 | 8 |

a 定量可能な血漿中濃度が 3 ポイント未満であったため，報告不可能な値
b 試料中濃度が定量下限未満であったため，TK パラメータを推定しない。
c $AUC_{inf}$ の外挿部が 20%以上，又は決定係数($r^2$)が 0.8 未満であったことから，それらの値は報告しない。
d 終末相を特定できなかったため，結果は報告不可能

結論

結論として，ラットにポナチニブを投与量 0.75 又は 2 mg/kg/日で投与すると，早期死亡及び瀕死状態，胸腺のリンパ球枯渇，体重及び摂餌量の減少が認められた。また，投与期間終了時に血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査にも変化が認められ，休薬期間終了時にもこれらの変化が残存していた。病理組織学的検査では，2 mg/kg/日投与群の雌雄の胸腺，大腿骨及び腎臓に変化が認められたが，0.25 mg/kg/日投与群では，ポナチニブ投与に関連した変化はみられなかった。したがって，本試験条件下では，Sprague Dawley ラットにポナチニブを 1 日 1 回 6 ヵ月間経口投与した場合の NOAEL は 0.25 mg/kg/日であった。

### 2.6.6.3.3　サルにおける反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.3.1　カニクイザルにおける 14 日間経口投与毒性用量設定試験

試験番号 QAA00113，データを 2.6.7.6 に示す。

目的

雌カニクイザルにポナチニブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与した場合の毒性及び TK 評価とともに，得られた所見を，カニクイザルにおける 28 日間経口投与毒性試験の投与量設定の一助とするために試験を実施した。

方法

雌カニクイザル（1 群あたり 2 例）にポナチニブを投与量 0，2，6 及び 12 mg/kg/日で最長 14 日間連続経口投与した。臨床病理検査を実施するため，試験開始前及び 16 日目に採血した。これに加えて，ポナチニブの TK プロファイルを明らかにするため，1 日目及び 14 日目に採血した。

瀕死状態のために安楽死させた動物及び試験終了時まで生存していた動物を屠殺し詳細な剖検に供した（16 日目）。全投与量群から一部の組織を採取し，病理組織学的検査を実施した。

結果

毒性：

ポナチニブの 12 mg/kg/日投与群の動物 2 例が瀕死状態となったため，1 例を 6 日目，ほか 1 例を 8 日目に安楽死させた。これらの 2 例の一般状態の変化として，鼻の血液付着，脱水，眼瞼下垂，嗜眠，食欲不振，粘膜蒼白化，皮膚紅斑及び冷感が認められた。

12 mg/kg/日投与群の 1 例で 8 日間の試験期間中に体重の 13%減少がみられたのに対し，ほか 1 例については，体重減少が認められなかった。これら 2 例の動物間で血液学的検査プロファイルに相違が認められた。体重減少が認められた 1 例では投与終了時に赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び血小板数が投与前値と比較して上昇したのに対して，ほか 1 例ではこれらの検査値の低下が認められた。投与終了時の凝固系検査値［両動物の活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）及びプロトロンビン時間（PT），並びに 1 例でフィブリノーゲン］に延長又は上昇が認められた。

12 mg/kg/日投与群の両動物で 6 日目又は 8 日目の早期屠殺前に, ALT 及び AST が中程度から大幅に上昇した（投与前値の 3.4～193 倍）。トリグリセリド（投与前値の 7～10 倍）及び総ビリルビン（投与前値の 3～4 倍）も上昇し，総タンパク（投与前値の 0.8 倍）及びアルブミン（投与前値の 0.6 倍）は低下した。血清電解質の変化として，ナトリウム及びクロールの低下，並びにカリウム及びリンの上昇が認められた。同群の両動物で BUN（投与前値の 6.3～7.0 倍）及びクレアチニン（投与前値の 2.2～4.1 倍）が大幅に上昇した。

6 mg/kg/日投与群の両動物で，16 日目に投与前値と比較して ALT 及び AST の上昇（投与前値の 2.3～4.9 倍）が認められた。これらの両動物で 16 日目に総タンパク（投与前値の 0.8～0.9 倍）及びアルブミン（投与前値の 0.7～0.8 倍）の軽度低下がみられた。6 mg/kg/日投与群の雌 1 例で 16 日目に投与前値と比較して BUN 及びクレアチニンが 1.6 倍に上昇した。

肝臓及び腎臓にこれらに関連する病理組織学的変化は観察されなかった。12 mg/kg/日投与群の死亡は急性線維素出血性肺炎に関連したものであったが（以下の病理組織学的変化を参照），病理組織学的検査では感染性病因は確認されなかった。

2 mg/kg/日投与群の 1 例で，顔面にフレーク状乾燥皮膚及び軽度紅斑が観察された。6 mg/kg/日投与群の両動物では，これらと同一の症状が更に顕著に認められた。6 mg/kg/日投与群の両動物では 13 日目に眼瞼下垂がみられ, 更に 1 例で 13 日目, ほか 1 例で 13～15 日目に振戦が観察された。

6 mg/kg/日投与群の 2 例中 1 例で 15～16 日目に円背位が認められ，この動物は餌を摂取しなかった。2 又は 6 mg/kg/日投与群の全てではないが一部の動物で，試験期間中に体重減少（2.6～8.9%）が観察された。

当該試験では，ポナチニブ投与によって血液学的パラメータに変化がみられなかった。6 mg/kg/日投与群の両動物で 16 日目に APTT の延長は認められたが，PT の延長はみられなかった。また，6 mg/kg/日投与群の両動物で投与終了時に ALT 及び AST 上昇が認められた。両動物では，総タンパク及びアルブミンの軽微な低下も認められた。6 mg/kg/日投与群の 1 例で BUN 及びクレアチニンの軽度上昇が認められた。肝臓及び腎臓の病理組織学的検査では，血液生化学的パラメータの変化に関連する所見は観察されなかった。

尿検査では，本薬投与との関連が示唆されるパターン及び傾向は認められなかった。

病理組織学的検査では，12 mg/kg/日投与群の 2 例でいくつかの肺変化が観察され，主に肺胞に影響するが，呼吸細気管支にも関与する，中等度から重度の多巣性又は癒着性の急性炎症（好中球及びマクロファージ浸潤）が含まれていた。炎症に伴い，肺胞出血，うっ血及び肺胞線維素の沈着が認められた。これらの肺病変は細菌性肺炎を示唆するものであったが，ヘマトキシリン - エオシン染色した切片で細菌は確認されなかった。更に，ブラウン - ブレン染色（組織グラム染色）した肺切片でも細菌は確認されなかった。12 mg/kg/日投与群の 1 例で病巣内に真菌成分の存在を示唆する構造物（楕円形から三日月形又は時折ジグザグ形）が認められたが，これらの動物 2 例の肺切片では，PAS 染色法及び Gomori のメセナミン銀染色法で他の微生物（酵母，原虫）は認められなかった。12 mg/kg/日投与群の両動物の胸腺及び脾臓でリンパ球枯渇が観察されたが，いずれの動物でも，リンパ球減少症の病態は認められなかった。このほかに 12 mg/kg/日投与群の両動物で低灌流若しくは菌血症／敗血症と一致する病理組織学的変化が認められたことから，これらはポナチニブの直接作用ではないと考えられた。病理所見として，副腎皮質の出血及び壊死，小葉中心性肝細胞凝固壊死，尿細管壊死，心筋出血及び壊死，脈絡叢（脳）の毛細血管微小血栓，並びに甲状腺の出血性凝固壊死が観察された。

病理組織学的検査での肺変化（肺胞炎症及び出血）は，6 mg/kg/日投与群の両動物でも試験終了時に認められたが，12 mg/kg/日投与群で最終的に認められた所見ほど重度ではなかった。また，6 mg/kg/日投与群の両動物に胸腺及び脾臓でリンパ球枯渇が観察された。更に，6 mg/kg/日投与群の両動物及び 2 mg/kg/日投与群の 1 例で主に濾胞萎縮を特徴とする甲状腺変化が認められ，2 mg/kg/日投与群の 1 例で軽度の急性膵炎が観察された。

TK：

1 日目及び 14 日目におけるポナチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.6-23 及び表 2.6.6-24 に示す。

表 2.6.6-23　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 雌 | 422 | 52 | 4 |
| 6 | 雌 | 3336 | 230 | 4 |
| 12 | 雌 | 33733 | 1162 | 4 |

表 2.6.6-24　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ平均値：14 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 雌 | 1207 | 137 | 4 |
| 6 | 雌 | 14325 | 632 | 4 |

2 mg/kg/日と 6 mg/kg/日の間で 3 倍の投与量増加に対し，1 日目及び 14 日目の $AUC_{24h}$ は，それぞれ 8 倍及び 12 倍近く増加した。また，両日の $C_{max}$ 値は投与量にほぼ比例して増加した。14 日目の $AUC_{24h}$ は 1 日目と比較して約 3～4 倍高値を示し，反復投与によりポナチニブの曝露量に蓄積が認められた。$t_{max}$ は 1 日目及び 14 日目の両日における全投与量群で 4 時間であった。

結論

カニクイザル 2 例にポナチニブを投与量 12 mg/kg/日で連日投与した場合の忍容性は認められず，両動物は 6 及び 8 日目に瀕死状態となり，早期に安楽死に供した。この高投与量群における血液生化学的検査の顕著な変化として，ALT，AST，トリグリセリド，BUN，クレアチニン及び総ビリルビンの上昇，並びに総タンパク及びアルブミンの低下が認められた。病理組織学的検査では，肝臓及び腎臓に関連する変化はみられなかった。12 mg/kg/日投与群の両動物で胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇が観察された。瀕死状態は，おそらくポナチニブ投与による免疫抑制状態での急性線維素出血性肺炎に関連していると考えられた。

ポナチニブを投与量 6 mg/kg/日で投与した場合の忍容性も認められなかった。一般状態の変化として，振戦，眼瞼下垂及び円背位が認められた。また，血液生化学的検査では，6 mg/kg/日投与群で ALT 及び AST の上昇，総タンパク及びアルブミンの低下，並びに BUN 及びクレアチニンの軽微な上昇が認められた。肝臓及び腎臓の病理組織学的検査では，これらの血液生化学的変化と関連する所見は認められなかった。6 mg/kg/日投与群での顕著な組織所見として，肺変化，胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇，並びに甲状腺の濾胞萎縮が観察された。

投与量 2 mg/kg/日での忍容性は良好であり，主な一般状態の変化として，フレーク状乾燥皮膚及び軽度紅斑が観察された。病理組織学的検査では，甲状腺の濾胞萎縮及び軽度な急性膵炎が認められた。したがって，カニクイザルにポナチニブを 14 日間連続経口投与した場合の NOAEL は 2 mg/kg/日未満であった。

### 2.6.6.3.3.2　カニクイザルにおける 28 日間経口投与毒性試験

試験番号 QAA00121，データを 2.6.7.7.3 に示す。

目的

雌雄カニクイザルにポナチニブを 28 日間連日経口投与した場合の毒性及び TK を評価するために試験を実施した。また，代謝物の 1 つである AP24567 の TK についても評価した。

方法

雌雄カニクイザル（1 群あたり雌雄各 5 例）にポナチニブを投与量 0，1，2.5 及び 5 mg/kg で 1 日 1 回 28 日間経口投与した。全投与群について，投与前，1 週目及び 2 週目の投与終了時，並びに投与期間終了時に，血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学的検査を実施した。更に，全投与群について，血清中の甲状腺ホルモン濃度，尿検査，眼科学的検査及び心電図検査を投与前及び投与期間終了時に実施した。また，1，15 及び 28 日目に全動物から経時的に採血し，ポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の TK プロファイルを評価した。

投与期間終了時に，1 群あたり雌雄各 3 例を屠殺し，剖検を実施するとともに，1 群あたり残りの雌雄各 2 例については，28 日間休薬による回復性試験に供した。休薬期間終了時に臨床病理検査，眼科学的検査及び心電図検査を実施した後，動物を屠殺し，剖検を実施した。全投与量群の所定の組織切片を作製し，パラフィン包埋後，薄切してヘマトキシリン - エオシンで染色し，病理組織学的検査を実施した。

結果

毒性：

5 mg/kg/日投与群の 3 例が試験期間中に瀕死状態に至ったため，安楽死に供した。雌 1 例（当初の予定では回復性試験に供する動物）は一般状態の変化として，脱水，眼漏（緑色の分泌液），重度の軟便，円背位，嗜眠，掻く動作（頸部及び顔面），広範なフレーク状乾燥皮膚，及び中等度から重度の皮膚紅斑が観察されため，19 日目に安楽死された。また，雄 1 例（当初の予定では投与期間終了時に屠殺動物）は，一般状態の変化として，脱水，顕著な軟便，嗜眠，横臥，脚／胸部／顔面のフレーク状乾燥皮膚，軽度の皮膚紅斑（肩，頸部及び顔面）が認められたため，21 日目に安楽死された。別の雄 1 例（当初の予定では回復性試験に供する動物）を 22 日目に安楽死に供した。この動物で認められた一般状態の変化としては，眼漏（透明な分泌液），鼻周囲の乾燥赤色物質付着，顕著な軟便，円背位，嗜眠，摂餌行動なし，粘膜蒼白化，広範なフレーク状乾燥皮膚及び軽度の皮膚紅斑，削痩，並びに口腔内潰瘍形成が観察された。これらの動物では，体重及び摂餌量の減少も認められた。更に，屠殺時点で BUN 及びクレアチニンが上昇しており，病理組織学的検査では腎臓への影響に関連する所見が認められなかったことから，これらの変化は脱水によるものと考えられた。これらの動物では，投与前値と比較して平均血清アルブミンが低下し，グロブリンが上昇した結果，A/G 比の低下が認められた。早期に安楽死させた動物にも血清電解質に様々な変化が認められた。これらの動物のうち 2 例（雄 1 例及び雌 1 例）で血清トリグリセリドが投与前値と比較して上昇した。これらの動物の死亡時には栄養状態が不良であり，悪液質が認められたことから，これらの変化がポナチニブの直接作用による可能性は低いと考えられた。

5 mg/kg/日投与群で早期死亡例がみられたため，残りの高投与量群の雄動物は，当初の予定で投

与期間終了時に安楽死させることになっていた 2 例，及び当初の予定で回復性試験に供することになっていた 1 例であった。また，高投与量群の雌動物については，当初の予定で投与期間終了時に剖検することになっていた 3 例全てを予定どおり安楽死させ，残りの回復性試験に供する予定の 1 例については休薬期間終了時まで試験を継続させた。

5 mg/kg/日投与群で予定された剖検まで生存した動物では，ポナチニブの 28 日間連続経口投与に伴い，多数の解剖部位に影響を及ぼすようなフレーク状乾燥皮膚及び軽度から重度の皮膚紅斑が観察され，これに伴い時折掻く動作が認められた。5 mg/kg/日投与群で認められた軟便の発現頻度及び程度は，低投与量群及び対照群の動物と比較して高かった。

2.5 mg/kg/日投与群の雌 1 例で 5 mg/kg/日投与群の早期死亡例の一部で認められたものと同様の様々な一般状態の変化が認められたが，これらの徴候で 5 mg/kg/日投与群で認められた程度に達したものはなかった。この雌での一般状態の変化として，21～26 日目の中等度から重度の軟便，26 日目の冷感，25～30 日目の嗜眠，28～30 日目の粘膜蒼白化が観察された。これらの所見は長期間にわたり発現し，5 mg/kg/日投与群で認められた所見と類似していたことから，ポナチニブ投与と関連していると考えられた。

ポナチニブを 1，2.5 又は 5 mg/kg/日で経口投与すると，投与前値と比較して体重が減少し，対照群と比較して体重増加抑制が認められ，統計学的に有意な抑制になる場合もあった。最大の体重減少は 5 mg/kg/日投与群の動物で認められた。全群の動物の体重は 28 日間の休薬期間中に回復した。

2.5 又は 5 mg/kg/日投与群の雌雄で摂餌量の減少がみられたが，この減少傾向は 28 日間の休薬期間中には回復した。

投与最終週の理学的検査では, 1 mg/kg/日投与群の雄 1 例, 2.5 mg/kg/日投与群の雌 1 例, 5 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例で収縮期心雑音が認められた。投与前の理学的検査では，心雑音は検出されなかった。28 日間の回復性試験に供した低投与量及び高投与量群の雄では，休薬期間終了時には心雑音が認められなかった。この心雑音がポナチニブの直接作用なのか，又はストレス若しくは他の生理学的要因の二次的な影響なのかは不明である。大動脈及びその他の弁を含め，剖検所見及び病理組織学的検査では，これらの動物の心臓に関連する所見は認められなかった。その後に実施したカニクイザルの 6 ヵ月間経口投与毒性試験では心雑音は認められなかった。

このほかに投与最終週に実施した理学的検査では，5 mg/kg/日投与群でフレーク状乾燥皮膚，眼漏，軽度の脱水，肺雑音（高投与量群及び中投与量群の雄各 1 例）及び腹部膨満若しくは腸管内ガス貯留が観察された。皮膚乾燥及び眼漏を除き，これらの所見は 1 又は 2.5 mg/kg/日投与群の動物でも散発的に認められた。休薬期間終了時に実施した理学的検査では，ポナチニブ投与に関連した所見は認められなかった。

投与前，投与期間終了時及び休薬期間終了時に実施した眼科学的検査では，明白な変化は認められなかった。

投与期間中及び休薬期間終了時に実施した心電図検査では質的な変化は認められなかった。

投与期間中，通常の血液学的検査，凝固検査及び血液生化学的検査に臨床的意義のある変化は認められなかった。本試験の投与期間中，ヘモグロビン，ヘマトクリット，平均赤血球ヘモグロビン及び平均赤血球容積が軽度に低下したが，可逆的であり毒性とはみなさなかった。このほか

に認められた所見は，8 日目又は 15 日目に 2.5 及び 5 mg/kg/日投与群の雌でグロブリンの軽度上昇，並びに投与期間終了時に 5 mg/kg/日投与群の雌雄でアルブミンの低下が認められた。これらの動物は，投与終了時には栄養状態が不良であり，悪液質が認められたことから，前記の変化がポナチニブの直接作用に起因するとみなすのは難しい。

1～28 日目にポナチニブを投与量 5 mg/kg/日で経口投与すると，投与期間終了時に雄で甲状腺ホルモン T3 の平均濃度が有意に低下し，T4 の平均濃度は有意に上昇した。同様に，5 mg/kg/日投与群の雌でも投与期間終了時に T3 の平均濃度が低下し，T4 の平均濃度が上昇したが，対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。また，5 mg/kg/日投与群の雌で投与期間終了時に TSH の平均濃度が有意に上昇した。これらのホルモン変化は，投与期間終了時に甲状腺で認められた濾胞萎縮に関連する可能性があると考えられた。

5 mg/kg/日投与群の早期死亡 2 例（雄 1 例及び雌 1 例），並びに 2.5 mg/kg/日投与群（雄 3 例中 1 例，雌 3 例中 1 例）及び 5 mg/kg/日投与群（雄 2 例中 2 例，雌 3 例中 1 例）で，投与期間終了時に，甲状腺の多巣性濾胞萎縮が観察された。この萎縮に用量依存性はなく，程度は軽微から中等度であり，雄で程度がやや高かった。甲状腺の濾胞萎縮が認められた動物の甲状腺ホルモン濃度を測定した結果，T3 濃度の減少が最も顕著な変化であることが明らかになり，TSH 及び T4 濃度の上昇も認められた。休薬期間終了時に，5 mg/kg/日投与群の残りの 1 例で甲状腺の軽度な多巣性濾胞萎縮が認められた。また，間質内のマクロファージの細胞質に少量の色素も観察された。

ポナチニブ投与群の雌雄で投与期間終了時及び休薬期間終了時に，尿タンパク排泄量の増加傾向が認められたが，腎臓の病理組織学的検査ではこれと相関する所見はみられず，本薬投与との関連は不明である。投与期間終了時に，5 mg/kg/日投与群の雄 3 例中 2 例で尿タンパクが陽性（痕跡及び 30 mg/dL）であったのに対して，対照群では雄 5 例中 1 例（痕跡）であり，同様に，1 mg/kg/日投与群の雌 5 例中 3 例（痕跡，30 mg/dL 及び 100 mg/dL），2.5 mg/kg/日投与群の雌 5 例中 1 例（痕跡）及び 5 mg/kg/日投与群の雌 4 例全例（痕跡 2 例，30 mg/dL 及び 300 mg/dL 以上）で陽性であったのに対して，対照群では雌 5 例中全例が陰性であった。これらの動物全例ではないものの，一部では，腎臓の病理組織学的検査で軽微から軽度の所見が認められたが，これらの多くは尿タンパクの陽性結果が原因ではないと考えられた（すなわち，一所見を除く全所見は糸球体と無関係であった）。投与期間終了時点には，膀胱に関する所見はなかった。休薬期間終了時に，1 及び 2.5 mg/kg/日投与群の雄 2 例中 1 例で尿タンパク（痕跡又は 30 mg/dL）が認められ，1 mg/kg/日投与群の雌 2 例中 1 例で休薬期間終了時の尿タンパクが陽性（100 mg/dL）であったが，対照群では，休薬期間終了時に尿タンパクが陽性結果を示した例はなかった。投与期間終了時に認められたように，休薬期間終了時に実施した腎臓及び膀胱の病理組織学的検査で，尿タンパク陽性結果を説明できる可能性のある関連所見はなかった。

投与期間終了時に屠殺した 5 mg/kg/日投与群の雄 2 例で，膵臓のびまん性線維化又は間質浮腫及び炎症のいずれかによるびまん性肥厚が認められた。また，これらのうち 1 例で膵臓の脾臓への癒着も観察された。

1 mg/kg/日投与群では，ポナチニブ投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。投与期間終了時に実施した病理組織学的検査で，5 mg/kg/日投与群の雄 2 例の膵臓に様々な変化が認められた。このうち 1 例で認められた変化は急性であり，中等度のびまん性間質浮腫を伴うびまん

性腺房細胞壊死，多巣性の線維素性急性炎症及びびまん性間質線維増殖を特徴としたものであった。この動物では，これに対応して投与期間終了時に血清リパーゼの上昇が認められた。もう一方の雄 1 例で認められた変化は，比較的慢性的な変化であり，びまん性間質性線維化及びびまん性腺房細胞萎縮を特徴としたものであった。上述の動物に加えて，2.5 mg/kg/日投与群の雄 1 例並びに 5 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 2 例（早期屠殺時又は投与期間終了時）で，軽微の限局性線維化若しくは慢性炎症を伴う退縮した腺房細胞の孤在性再生巣が観察された。休薬期間終了時の病理組織学的検査では，膵臓に変化は認められなかった。カニクイザルを用いた 28 日間投与試験における毒性学的標的器官は膵臓と特定され，これに関連して，臨床試験における用量制限毒性は膵炎と考えられた。

早期に安楽死させた 5 mg/kg/日投与群の 3 例で皮膚に広範な痂疲形成が観察され，投与終了時に剖検した同群の残りの動物にもこの所見が認められた。痂疲形成部位は，四肢，顔面，頸部，肩及び鼠径部であった。病理組織学的検査により，これらの痂疲は，表皮を含む皮膚の痂疲若しくは過角亢進と関連していると考えられた。

早期に死亡した全ての動物の病理組織学的検査により，胸腺，脾臓，下顎リンパ節若しくは腸管関連リンパ組織のリンパ球枯渇が認められた。この変化の程度は様々であったが，胸腺の変化が最も顕著であった。同様に，投与期間終了時に剖検した動物から採取した組織の病理組織学的検査でも，2.5 mg/kg/日投与群の雌 3 例中 1 例，並びに 5 mg/kg/日投与群の雄 2 例中 2 例及び雌 3 例中 3 例の胸腺，脾臓，リンパ節及び腸管関連リンパ組織でリンパ球枯渇が認められた。リンパ球枯渇の程度は，軽微から中等度の範囲であり，この場合も，胸腺の皮質及び髄質の両方で最も顕著な変化が検出された。

早期死亡した 5 mg/kg/日投与群の雄 2 例で，ポナチニブ投与に関連している可能性のある影響として，精巣の生殖細胞上皮の軽度な変性が認められた。精細管の精子細胞数の減少に伴い多数の巨細胞が観察された。更に，投与終了時に 5 mg/kg/日投与群の雄 1 例の精巣で生殖細胞の軽微な変性が認められ，この場合も，特徴として，精細管内の精子細胞数の軽微な減少及びまれに巨細胞が認められた。この後者の雄では，精巣上体管に細胞残屑も確認された。これらの精巣変化は，これらの動物のストレス／悪液質による二次的な影響と考えられた。

投与期間終了時に全ての雌動物の卵巣に卵胞発育が認められたが，5 mg/kg/日投与群の雌 3 例全てで閉鎖卵胞の増加とともに，二次卵胞が減少し，三次卵胞が欠如していた。これはポナチニブの直接作用の可能性もあるが，ストレス／悪液質による二次的な影響で生じた可能性もある。これらの雌動物では，卵巣変化に付随して子宮内膜の萎縮が認められた。

投与期間終了時に 2.5 mg/kg/日投与群の雌 3 例中 1 例並びに 5 mg/kg/日投与群の雄 2 例中 2 例及び雌 3 例中 1 例で，肺に肉芽腫性炎症が観察された。この病変の特徴として，肺胞腔内，ときに呼吸細気管支から離れた肺胞腔内に肺胞マクロファージ，リンパ球及び多核合胞体細胞の軽度から中等度の多巣性凝集体が認められた。この所見とポナチニブ投与との関連は不明である。

TK：

試験 1 日目及び 28 日目のポナチニブ及びその代謝物である AP24567 の血漿中 TK パラメータを表 2.6.6-25，表 2.6.6-26，表 2.6.6-27 及び表 2.6.6-28 に示す。

表 2.6.6-25　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 雄 | 97 | 14 | 4 |
| | 雌 | 45 | 6 | 2 |
| 2.5 | 雄 | 847 | 92 | 4 |
| | 雌 | 483 | 46 | 4 |
| 5 | 雄 | 1060 | 93 | 4 |
| | 雌 | 1970 | 150 | 4 |

表 2.6.6-26　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値）：28 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 雄 | 162 | 20 | 2 |
| | 雌 | 115 | 16 | 4 |
| 2.5 | 雄 | 1240 | 114 | 4 |
| | 雌 | 1670 | 145 | 4 |
| 5 | 雄 | 4310 | 272 | 4 |
| | 雌 | 7000 | 662 | 4 |

サルでは，1 日目及び 28 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は投与量増加に伴い増加したが，増加割合は投与量比と比較してはるかに大きかった。1 mg/kg/日投与群及び 1 日目の 2.5 mg/kg/日投与群を除き，$AUC_{24h}$ は概して雌で高値を示した。$t_{max}$ は多くの場合 4 時間であった。ポナチニブの連日投与後の曝露量が増加した。全投与量群で曝露量に蓄積がみられ，2.5 mg/kg/日投与群の雄（1.5 倍）を除き，2.5 mg/kg/日投与群の雌及び 5 mg/kg/日投与群の雌雄いずれも約 3～4 倍の蓄積が認められた。

表 2.6.6-27　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の血漿中 TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 雄 | 0[a] | 0[a] | NA |
| | 雌 | 0[a] | 0[a] | NA |
| 2.5 | 雄 | 48 | 6 | 4 |
| | 雌 | 35 | 6 | 4 |
| 5 | 雄 | 57 | 7 | 4 |
| | 雌 | 150 | 13 | 4 |

a　いずれの動物でも全ての血漿中濃度が定量下限未満であった。
NA = データなし

表 2.6.6-28　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の血漿中 TK パラメータ平均値：28 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 雄 | 0.9 | BQL[b] | 4 |
| | 雌 | 0[a] | 0[a] | NA |
| 2.5 | 雄 | 67 | 6 | 2 |
| | 雌 | 94 | 7 | 4 |
| 5 | 雄 | 197 | 11 | 4 |
| | 雌 | 359 | 20 | 8 |

a　いずれの動物でも全ての血漿中濃度が定量下限未満であった。
b　$C_{max}$ の平均値は定量下限未満であった。
NA = データなし

代謝物 AP24567 の曝露量はポナチニブの曝露量の 5～7%であり，ポナチニブを反復投与してもこの比率に変化はなかった。

結論

結論として，カニクイザルにポナチニブを投与量 5 mg/kg/日で反復経口投与した場合の忍容性は認められず，10 例中 3 例を 3 週目及び 4 週目に瀕死状態のため安楽死に供した。2.5 mg/kg/日投与群の動物は全て，予定された剖検時まで生存したが，この投与量群の動物には一般状態の変化，体重減少，摂餌量減少，並びに胸腺及び甲状腺の病理組織学的変化が認められた。1 mg/kg/日投与群で体重減少，摂餌量減少，並びに理学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，甲状腺ホルモン及び尿検査値の変化が散発的に認められたが，これらの変化の重要度，発現頻度及び程度は概して 2.5 及び 5 mg/kg/日投与群と比較して低く，28 日間の休薬期間終了時までに回復した。また，1 mg/kg/日投与群では，投与期間終了時及び休薬期間終了時での病理所見に変化は認められなかった。これらの成績，及び 1 mg/kg/日投与群の雄で認められた収縮期心雑音は非常に弱く，可逆的であったことから，本試験における雌雄カニクイザルの NOAEL は 1 mg/kg/日であると考えられた。

### 2.6.6.3.3.3　カニクイザルにおける 6 ヵ月間経口投与毒性試験

試験番号 QAA00194，データを 2.6.7.7.4 に示す。

目的

雌雄カニクイザルにポナチニブを 182 日間反復経口投与した場合の毒性及び TK を評価し，2 ヵ月間休薬期間後に回復性を評価するために試験を実施した。

方法

雌雄カニクイザルを 4 つの主試験群（1 群あたり雌雄各 4 例）及び回復試験群（1 群あたり雌雄各 2 例）に割り付け，ポナチニブを投与量 0，0.25，0.75 及び 2 mg/kg/日で経口投与した。毒性評価項目として，一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，理学的検査，眼科学的検査，心電図検査，臨床病理検査（血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査）並びに甲状腺ホルモン濃度測定（TSH，T3 及び T4）により評価した。また，投与 1 日目並びに 1 ヵ月後，3 ヵ月

後及び 6 ヵ月間の投与終了時に経時的に採血し，ポナチニブ及びその代謝物 AP24567 の血漿中濃度を測定した。これらのデータを用いて TK パラメータを算出した。主試験群及び回復試験群の動物をそれぞれ 184 日目及び 239 日目（182 日間投与後 2 ヵ月間休薬後）に剖検し，組織を採取し器官重量測定を含む詳細な肉眼的病理検査を行った。全ての動物の組織の病理組織学的検査を実施した。

結果

毒性：

試験期間中に死亡例はみられず，全投与量で忍容性は良好であった。ポナチニブ投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

一部動物に様々な擦過傷，裂傷，痂疲及び挫傷が認められたが，おそらくケージ収容の際に傷つけた外傷であり，ポナチニブ投与とは無関係と考えられた。鼠径部の挫傷は，対照群を含む全群で観察され，おそらく試験計画書で規定された採血時の大腿静脈への穿刺に起因する可能性が考えられた。対照群を含む動物の一部で軽度から重度の被毛の菲薄化も認められたが，ポナチニブ投与とは無関係であると考えられた。このほかに本試験で散発的な発現したか，又は用量依存的な発現でなかったため，偶発的と考えられた一般状態の変化として，常同運動，軽度から重度の軟便，フレーク状乾燥皮膚，並びに軽度から重度の皮膚紅斑が観察された。ただし，軟便，フレーク状乾燥皮膚及び皮膚紅斑は他の試験でも認められ，ポナチニブ投与との関連が明らかになっている。したがって，本試験でみられたこれらの所見は，ポナチニブと関連している可能性がある。

体重，摂餌量，眼科学的検査及び定性的な心電図検査にポナチニブ投与と関連した変化は認められなかった。

試験期間中，血液学的検査でポナチニブ投与に関連した変化は認められなかった。対照群とポナチニブ投与群との間で認められた血液学的検査値（統計学的有意差が認められた結果も含む）については程度が小さく，用量相関性がみられず，経時的な一貫性がなかったことから，通常の生物学的変動の範囲内と考えられた。

試験期間中，凝固系検査でポナチニブ投与に関連した変化は認められなかった。ポナチニブ投与群の各動物で散発的に投与前値と比較して APTT 若しくは PT が延長した。一貫したパターン及び傾向はなく，ポナチニブ投与との関連を示唆するような用量相関性はみられなかった。

6 ヵ月間の投与期間終了時に，ポナチニブ投与と関連して，血清 ALT 及び AST の可逆的上昇が認められた。対照群と比較して，ALT 及び AST の平均値に統計学的有意な変化は認められなかったが，表 2.6.6-29 に示すとおり，数例の動物で 6 ヵ月後の ALT 及び AST は投与前値と比較して上昇した。

表 2.6.6-29　　投与前値と比較した6ヵ月間の投与終了時のALT及びASTの変化

| 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別 | 動物番号 | ALTの変化(U/L)<br>投与前値：6ヵ月後 | ASTの変化(U/L)<br>投与前値：6ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雌 | 2102 | 73 : 140 | 40 : 159 |
| 0.75 | 雄 | 3004 | 38 : 127 | 51 : 220 |
| | 雌 | 3006 | 41 : 154 | 60 : 352 |
| 2 | 雄 | 4001 | 31 : 140 | 37 : 230 |
| | 雄 | 4003 | 54 : 122 | 52 : 176 |
| | 雄 | 4005 | 102 : 198 | 69 : 149 |

0.75及び2 mg/kg/日投与群の動物でALT及びASTの上昇が高頻度に認められたが，投与期間終了時に実施した肝臓の病理組織学的検査では相関する所見は認められなかった。また，これらのALT及びASTの変化は休薬期間終了時までには回復した。各投与群における個々の動物で一貫した変化ではなく，関連する病理組織学的変化及び一般状態の変化がなく，可逆的な変化ということから，試験報告書では毒性ではないと判断された。ただし，ポナチニブ投与に関連した変化と考えられた。このような根拠に基づき，試験報告書ではNOAELは2 mg/kg/日と特定された。しかし，他の非臨床試験及び臨床試験において，ALT及びASTの上昇がみられていることを考慮すると，投与期間終了時に認められたALT及びASTの上昇は，臨床的に重要と考えられた。したがって，本試験におけるNOAELは，慎重に評価して0.25 mg/kg/日未満であると考えられた。

試験期間中，尿検査，甲状腺ホルモン，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に，ポナチニブ投与と関連する変化は認められなかった。

TK：

1日目及び182日目のポナチニブ及び代謝物AP24567のTKパラメータを表 2.6.6-30, 表 2.6.6-31, 表 2.6.6-32及び表 2.6.6-33に示す。

表 2.6.6-30　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中TKパラメータ（平均値）：1日目

| 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$<br>(ng·h/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | 20 | 2.7 | 2 |
| | 雌 | 20 | 2.8 | 2 |
| 0.75 | 雄 | 68 | 9.4 | 2 |
| | 雌 | 73 | 12.5 | 2 |
| 2 | 雄 | 416 | 42.5 | 4 |
| | 雌 | 356 | 44.8 | 2 |

表 2.6.6-31　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値）：182 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | 19 | 2.7 | 1 |
| | 雌 | 17 | 3.3 | 1 |
| 0.75 | 雄 | 141 | 21 | 2 |
| | 雌 | 78 | 12 | 2 |
| 2 | 雄 | 533 | 57 | 3 |
| | 雌 | 681 | 88 | 2 |

1 日目及び 182 日目のサルの $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は用量増加に伴い増加したが，増加割合は用量比に比べてはるかに大きかった。182 日目の 2.0 mg/kg/日投与群を除き，$AUC_{0\text{-}24h}$ は概して雄で高値を示した。$t_{max}$ は多くの場合 2 時間であった。ポナチニブの反復投与により曝露量は増加した。2 mg/kg/日投与群の雄及び 0.75 mg/kg/日投与群の雌では，曝露量の蓄積は認められなかったが，0.75 mg/kg/日投与群の雄及び 2 mg/kg/日投与群の雌で約 2 倍の蓄積が認められた。

表 2.6.6-32　　カニクイザルにポナチニブを経口投与した場合の AP24567 の血漿中 TK パラメータ（平均値）：1 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | a | a | a |
| | 雌 | a | a | a |
| 0.75 | 雄 | a | a | a |
| | 雌 | a | a | a |
| 2 | 雄 | 15.4 | 2.6 | 2 |
| | 雌 | 13.4 | 2.4 | 2 |

a　報告可能な結果なし

表 2.6.6-33　　カニクイザルにポナチニブを経口投与したときの AP24567 の血漿中 TK パラメータ（平均値）：182 日目

| 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 雄 | a | a | a |
| | 雌 | a | a | a |
| 0.75 | 雄 | a | 1.5 | 2 |
| | 雌 | a | a | a |
| 2 | 雄 | 10.4 | 2.1 | 2 |
| | 雌 | 19.9 | 3.4 | 2 |

a　報告可能な結果なし

代謝物である AP24567 の曝露量はポナチニブの曝露量の 2～4%であり，ポナチニブを 1 日 1 回

反復投与してもこの比率に変化はなかった。

結論

結論として，カニクイザルにポナチニブを投与量 0.25，0.75 及び 2 mg/kg/日で 6 ヵ月間経口投与した場合の忍容性は良好であった。本試験で認められたポナチニブ投与に関連する特記所見は，6 ヵ月間の投与期間終了時に認められた血清 ALT 及び AST の可逆的な上昇のみであった。ALT 及び AST 平均値の上昇は，対照群と比較して統計学的に有意ではなかったが，数例の動物で 6 ヵ月後の ALT 及び AST は投与前値に比べて上昇していた。投与期間終了時に全投与量群の一部動物で ALT 及び AST への影響が認められたことから，カニクイザルにポナチニブを 1 日 1 回，6 ヵ月間経口投与した場合の NOAEL は 0.25 mg/kg/日未満と考えられた。これは，試験報告書に示されている 2 mg/kg/日の NOAEL よりも慎重に評価した。

### 2.6.6.4　遺伝毒性試験

ポナチニブの遺伝毒性を以下の 3 試験により評価した。ネズミチフス菌及び大腸菌試験菌株を用いた標準的な Ames 試験により，*in vitro* での復帰突然変異誘発能を検討した。また，ヒトリンパ球を用いて，*in vitro* での染色体異常誘発能を検討した。これらの *in vitro* 試験は，哺乳動物のミクロソーム酵素を含む外来性の代謝活性化系（S9 mix）存在下及び非存在下で実施した。更に，マウス小核試験により，ポナチニブの染色体異常誘発能を *in vivo* で検討した。なお，ポナチニブの S9 代謝活性化系を用いた *in vitro* 代謝試験及びマウスを用いた *in vivo* 代謝試験において，これら 2 種類の試験系で得られたポナチニブの代謝プロファイルはヒトでの代謝プロファイルと同程等であることが示されている。以下のとおり，いずれの試験でも遺伝毒性を示すエビデンスは認められなかった。

#### 2.6.6.4.1　*In Vitro* 遺伝毒性試験

##### 2.6.6.4.1.1　ネズミチフス菌及び大腸菌／哺乳動物のミクロソームを用いる復帰突然変異試験

試験番号 6843-152，データを 2.6.7.8.1 に示す。

目的

哺乳動物の外来性代謝活性化系存在下及び非存在下で，ポナチニブ若しくはその代謝物が 4 菌株のネズミチフス菌のヒスチジン遺伝子座及び 1 菌株の大腸菌のトリプトファン遺伝子座で復帰突然変異を誘発する可能性を評価するために試験を実施した。

方法

4 つのネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535 及び TA1537）及び 1 つの大腸菌試験菌株（WP2*uvrA*）を用いて，代謝活性化系（S9 mix）存在下及び非存在下で，ポナチニブの復帰突然変異誘発能を検討した。この試験系を用いて初期試験及び確認試験を実施した。この細菌を用いた復帰突然変異試験では，点突然変異，フレームシフト変異及び塩基対置換が検出される。

結果

初期試験及び確認試験における全ての試験菌株で，ポナチニブのいずれの用量でも，復帰変異コロニーの出現頻度は，溶媒対照と同程度又はそれ以下であった。陽性対照及び溶媒対照による結果は全て許容範囲内であり，試験の妥当性に関する全ての基準を満たしていた。

結論

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験において，ポナチニブは変異原性を示さなかった。

##### 2.6.6.4.1.2　培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

試験番号 6843-153，データを 2.6.7.8.2 に示す。

目的

哺乳動物の外来性代謝活性化系存在下及び非存在下で，培養ヒトリンパ球を用いて，ポナチニブの主に染色体構造異常誘発能を評価するため，初期試験及び確認試験を実施した。

方法

代謝活性化系（S9 mix）存在下及び非存在下で，培養ヒトリンパ球を用いて，ポナチニブの染色体構造異常誘発能を評価するため，初期試験及び確認試験を実施した。

初期試験では，ミクロソーム酵素の代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下で，2 連の培養ヒト末梢血リンパ球に濃度範囲 17～2500 μg/mL のポナチニブを添加して 3 時間インキュベイトした。全ての濃度で過度の毒性が認められたため，代謝活性化系非存在下で濃度範囲 0.0938～20 μg/mL, 代謝活性化系存在下で濃度範囲 0.375～30 μg/mL のポナチニブにより初期試験を再度実施した。確認試験では，代謝活性化系非存在下で，培養ヒト末梢血リンパ球に濃度範囲 0.0938～20 μg/mL のポナチニブを添加してインキュベイトした。代謝活性化系存在下で実施した初期試験の結果が陰性であったため，代謝活性化系存在下での確認試験は実施する必要はなかった。

結果

培養細胞を分析した結果，染色体異常，倍数性又は核内倍加を有する細胞数の有意な増加は認められなかった。

結論

代謝活性化系存在下及び非存在下で実施した培養ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 試験で，ポナチニブは染色体異常を誘発しなかった。

#### 2.6.6.4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験

##### 2.6.6.4.2.1 マウス小核試験

試験番号 6843-154，データを 2.6.7.9.1 に示す。

目的

CD-1 (ICR)BR マウス骨髄中の多染性赤血球に出現する小核を指標とすることにより，ポナチニブの *in vivo* 染色体異常誘発能及び分裂装置損傷誘発能を評価するために試験を実施した。

方法

マウス小核試験を実施し，ポナチニブの染色体異常誘発能及び分裂装置損傷誘発能を *in vivo* で評価した。小核は全染色体及び無動原体染色体断片から構成される微小な染色質体であり，有糸分裂後期に遅れて出現する。これらの染色体及び断片は，分裂終期に娘細胞に分配されず，細胞質内で単一又は複数の小核を形成する。赤芽球から赤血球へと造血細胞が成熟する過程で主核は脱核し，これらの無核細胞の細胞質中に小核が（存在する場合）残る。被験物質が紡錘糸の機能又は形成に影響する場合，小核誘発により検出することができる。

ポナチニブをクエン酸緩衝液（pH 2.75）に溶解し，投与量 125，500，1000 及び 2000 mg/kg で単回経口投与した。対照群の動物には，クエン酸緩衝液（pH 2.75）のみを投与した。

結果

ポナチニブのいずれの投与量でも，小核を有する多染性赤血球の出現頻度に統計学的に有意な上昇は認められなかった。

結論

ポナチニブは，最高投与量 2000 mg/kg まで経口投与したマウスの小核試験において，染色体損傷誘発能を有さないことが明らかになった。

### 2.6.6.5　がん原性試験

#### 2.6.6.5.1　ラットにおけるがん原性試験

試験番号 805826，データを 2.6.7.10.1 に示す。

目的

本試験では，Sprague-Dawley ラット（1 群あたり雌雄各 75 例）にポナチニブを 104 週間（目標期間）連日強制経口投与した場合の発がん性について検討した。雄ラットの投与量は 0［溶媒対照：25 mM クエン酸塩緩衝液（pH 2.75）投与］，0.05，0.1 及び 0.2 mg/kg/日とし，雌ラットの投与量は 0（溶媒対照），0.2，0.4 及び 0.8 mg/kg/日とした。サテライト群の動物（1 群あたり雌雄各 20 例）でポナチニブ及び代謝物 AP24600 の TK 評価を実施した。

方法

評価項目は，一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，剖検所見及び病理組織学的検査とした。試験 8～701 日に各投与群の 48～60 例が死亡又は瀕死状態のため安楽死させた。ポナチニブ投与群の雄の死亡率は溶媒対照群よりわずかに上昇したが，一方，溶媒対照群の雌の死亡率はポナチニブ投与群の雌と比較してわずかに高かった。この死亡率の差に関連した病変又は死亡原因は認められなかったことから，偶発的な死亡率の変動であることが示唆された。

結果

ポナチニブの投与に関連した一般状態及び摂餌量の変化はみられなかった。

雄では，0.1 mg/kg/日投与群の投与 51 週以降及び 0.2 mg/kg/日投与群の投与 54 週以降に溶媒対照群と比較して平均体重のわずかな減少（5～9%）がみられ，最長投与 83 週まで統計学的に有意な体重減少が認められた。投与 84 週から試験終了までの平均体重は溶媒対照群と同程度であった。

雌では，0.2 mg/kg/日以上の投与群において投与に関連した平均体重の減少（4～22%）が認められ，0.2，0.4 及び 0.8 mg/kg/日投与群における平均体重の減少は，それぞれ投与 15～99，14～99 及び 9～99 週に統計学的に有意であった。0.8 mg/kg/日投与群における平均体重の減少は投与 17 週以降に溶媒対照群の 10%以上であったが，0.2 及び 0.4 mg/kg/日投与群における平均体重の減少は，それぞれ投与 65 及び 38 週以降に溶媒対照群の 10%以上であった。

病理組織学的検査において，ポナチニブ投与に関連した腫瘍性所見として 0.4 及び 0.8 mg/kg/日投与群の雌で卵巣の性索間質性過形成及び混合型性索間質性良性腫瘍，並びに 0.8 mg/kg/日投与群で陰核腺の扁平上皮癌の発生頻度上昇が認められた。

ポナチニブ投与に関連した非増殖性又は非腫瘍性所見として，0.4 及び 0.8 mg/kg/日投与群の雌で腸管の拡張，炎症，浮腫あるいは平滑筋肥大，脾臓の線維化あるいは萎縮の出現頻度上昇，並びに肝臓の胆管過形成が認められた。

大動脈及び心臓切片の病理組織学的検査では，血管閉塞を示すエビデンスは認められなかった。

TK:

溶媒対照群における血漿中ポナチニブ及び代謝物 AP24600 の濃度はすべて定量下限未満であった。他の投与群では，ポナチニブの $C_{max}$ は投与後 4 又は 8 時間に観察された。$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$（$t_{last}$ = 24 時間）で定義される全身曝露量は，用量増加に伴い増大した。曝露量の増加は，試験に用いた投与量範囲で用量比を上回っていた。AP24600 の $C_{max}$ はおおむね投与後 4 時間に観察され

た。AP24600 の曝露量は，ポナチニブの投与量範囲で用量比を上回る増加を示した。0.2 mg/kg/日投与群におけるポナチニブ及び AP24600 曝露量に性差は認められなかった。親化合物に対する代謝物の $AUC_{0-t}$ 比は 0.354～0.989 の範囲であった。

ポナチニブ及び AP24600 の TK パラメータを表 2.6.6-34 及び表 2.6.6-35 に示す。

表 2.6.6-34　　ラットにポナチニブを経口投与した場合のポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値±SE）

| 性別 | 投与量 (mg/kg/日) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 雄 | 0.05 | 8.00 | 0.471 ± 0.0289 | 6.84 ± 0.344 | NC |
| | 0.1 | 4.00 | 1.45 ± 0.325 | 18.5 ± 1.27 | NC |
| | 0.2 | 4.00 | 3.92 ± 0.535 | 53.4 ± 5.26 | NC |
| 雌 | 0.2 | 8.00 | 3.63 ± 0.428 | 47.7 ± 3.88 | 6.55 |
| | 0.4 | 4.00 | 9.71 ± 1.82 | 127 ± 7.64 | 8.39 |
| | 0.8 | 8.00 | 25.7 ± 1.02 | 371 ± 12.3 | 7.25 |

NC = 算出せず，SE = 標準誤差

表 2.6.6-35　　ラットにポナチニブを経口投与した場合の AP24600 の血漿中 TK パラメータ（平均値±SE）

| 性別 | 投与量 (mg/kg/日) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 雄 | 0.05 | 4.00 | 0.422 ± 0.0584 | 2.42 ± 0.275 | NC |
| | 0.1 | 4.00 | 1.35 ± 0.205 | 12.5 ± 1.29 | 5.02 |
| | 0.2 | 4.00 | 4.58 ± 0.491 | 33.4 ± 3.19 | 8.95 |
| 雌 | 0.2 | 4.00 | 4.91 ± 0.913 | 47.2 ± 4.69 | 5.70 |
| | 0.4 | 2.00 | 13.4 ± 2.29 | 120 ± 9.99 | 7.90 |
| | 0.8 | 4.00 | 28.9 ± 2.89 | 289 ± 21.4 | 7.27 |

NC = 算出せず，SE = 標準誤差

結論

雄ラットにポナチニブを投与量 0.05，0.1 及び 0.2 mg/kg/日，雌ラットに投与量 0.2，0.4 及び 0.8 mg/kg/日で最長 101 週間まで強制経口投与した結果，生存率に影響がなく，雄ラットではがん原性は認められなかった。雌においては，投与量 0.8 mg/kg/日で陰核腺に扁平上皮癌が認められ，ポナチニブ投与に関連するものと考えられた。ポナチニブ投与に関連したその他の増殖性変化として，雌の投与量 0.4 及び 0.8 mg/kg/日で卵巣に性索間質性過形成の発生頻度上昇及び混合型性索間質性良性腫瘍の発生が認められた。投与 90 日目の平均 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は，0.2 mg/kg/日投与群の雄でそれぞれ 3.92 ng/mL 及び 53.4 ng·h/mL，0.8 mg/kg/日投与群の雌でそれぞれ 25.7 ng/mL 及び 371 ng·h/mL であった。

### 2.6.6.6　生殖発生毒性試験（用量設定試験及び補助的な TK 評価を含む）

#### 2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験番号 2424-001，データを 2.6.7.12.1 に示す。

目的

Sprague-Dawley ラットを用いて雌の性周期，卵管内輸送，着床及び初期胚発生，並びに雄の受胎能に及ぼすポナチニブの毒性を評価するために本試験を実施した。

方法

試験には無処置の動物と交配した雌雄のラットを用いた。各用量あたり雌雄各 25 例に，溶媒（25 mM クエン酸塩緩衝液，pH 2.75±0.05）又はポナチニブ（0.25，0.75 及び 1.5 mg/kg/日）を強制経口投与した。雄は交配前 28 日間及び交配期間中（交尾確認日：妊娠 0 日）投与し，さらに最長 8 週間まで投与を継続した。雌は交配前 14 日間，交配期間中及び妊娠 7 日まで投与を継続し，交配期間の長さによって合計 3～7 週間投与した。いずれも雌は妊娠 13 日に帝王切開を実施した。一般状態，体重，摂餌量，病理解剖所見，性周期，精子パラメータ，生殖能（交尾及び受胎能）を評価した。別途，血漿中薬物濃度測定のため，各用量に雌雄各 6 例を割り付けた。

結果

剖検予定日まで，死亡動物はみられなかった。一般状態の観察において，投与に関連した変化は認められなかった。0.25 mg/kg/日投与群では，体重及び摂餌量に変化はみられなかった。0.75 mg/kg/日以上では，ポナチニブ投与に関連した体重減少及び体重増加抑制が，1.5 mg/kg/日投与群の雄で投与 3 週目から，0.75 mg/kg/日投与群の雄では試験の後半（投与 32 日目以降），雌では妊娠期間中に認められた。概してこれらの投与群では，摂餌量が減少した期間に体重への影響が認められた。

1.5 mg/kg/日までの投与量では，性周期及び交配成績（雌雄）に影響はみられず，ポナチニブを投与した雄と交尾した無処置雌の子宮内所見にも変化は認められなかった。1.5 mg/kg/日投与群の雌では，着床数及び生存胚の減少，吸収胚の増加，着床前及び着床後胚損失率の増加が認められた。ポナチニブに関連した器官重量の変化として，1.5 mg/kg/日投与群の雌で統計学的に有意な頚部を含む子宮重量の減少が認められたのみである。1.5 mg/kg/日投与群における頚部を含む子宮の絶対重量の平均値は，対照群と比較して約 31%減少した。これは当該投与群において着床前及び着床後胚死亡の増加が寄与したものと思われる。1.5 mg/kg/日までの投与量においては精子検査，生殖器重量，剖検所見又は精巣の病理組織学的検査に変化は認められなかった。

TK：

ポナチニブを雄に 29 日間及び雌に 15 日間連日経口投与したところ，全投与量の雌雄で全身曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$〔$t_{last}$ = 24 時間〕及び $C_{max}$）が用量比を上回って増加した。TK パラメータを表 2.6.6-36 に示す。

表 2.6.6-36　　ラットにポナチニブ（0.25，0.75 又は 1.5 mg/kg/日）を経口投与した場合の TK パラメータ：15 日目（雌のみ）及び 29 日目（雄のみ）

| 性別 | 投与量 (mg/kg/日) | Day | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 雄 | 0.25 | 29 | 3.16 | 50.3 |
| 雄 | 0.75 | 29 | 20.5 | 326 |
| 雄 | 1.5 | 29 | 61.9 | 853 |
| 雌 | 0.25 | 15 | 2.63 | 14.9 |
| 雌 | 0.75 | 15 | 13.6 | 176 |
| 雌 | 1.5 | 15 | 40.0 | 554 |

結論

ラットを用いたポナチニブの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，雄の受胎能に影響はみられなかったが，雌の受胎能に影響が認められた。0.75 mg/kg/日以上の投与量で体重減少及び体重増加抑制が認められたことから，雌雄ラットの一般毒性に関する NOAEL は 0.25 mg/kg/日，雄の生殖能に関する NOAEL は 1.5 mg/kg/日（29 日目 $AUC_{0\text{-}24h}$ = 853 ng·h/mL）と考えられた。1.5 mg/kg/日投与群の雌で着床前及び着床後胚死亡の増加が認められたことから，雌の生殖能に関する NOAEL は 0.75 mg/kg/日（15 日目 $AUC_{0\text{-}24h}$ = 176 ng·h/mL）と考えられた。

### 2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

第一の動物種（ラット）を用いた胚・胎児発生に関する試験で，催奇形性に関して陽性結果が得られたことから，ICH S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従い，第二の動物種（ウサギ）での試験は必要ないと判断されるため，実施しなかった。

#### 2.6.6.6.2.1　ラットにおける胚・胎児に関する用量設定試験

試験番号 20009231，データを 2.6.7.11 に示す。

目的

後述のラットを用いた胚・胎児発生毒性試験における投与量設定のための情報を収集し，妊娠及び胚・胎児発生に対するポナチニブの影響について予備的に検討するために試験を実施した。この試験では，ICH ガイドラインにおける生殖発生過程の段階 C（着床～硬口蓋閉鎖）～D（硬口蓋閉鎖～妊娠終了）を評価した。

方法

妊娠した Sprague Dawley 雌ラットを用いて経口投与用量設定試験を実施し，ポナチニブのラットにおける発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）で用いる投与量選択のための情報を収集した。クエン酸緩衝液（pH 2.75）に溶解したポナチニブ投与液を調製し，投与量 0.3，1，3 及び 10 mg/kg/日で妊娠 7 日から 17 日まで強制経口投与した（1 群あたり 8 例）。対照群には溶媒のみを投与した。妊娠 21 日に帝王切開し，母動物の生死，一般状態，体重，体重増加量，摂餌量，剖検所見，卵巣及び子宮所見，胎児体重，胎児の性別及び外表異常を指標に評価した。

結果

毒性：

試験期間中，母動物への影響（死亡）及び発生毒性（同腹児全死亡）が認められたため，10 mg/kg/日投与群への投与を途中（妊娠 11 日から 14 日）で終了させた。高頻度で認められた一般状態の変化として，軽度から重度の脱水，眼瞼下垂，色素涙，自発運動抑制，円背位，振戦，尿による腹部被毛の汚れ，呼吸困難及び排便減少が観察された。剖検時にこれらのほとんどの動物で認められた所見として，副腎の暗赤色病巣及び胃粘膜表面の多数の赤色領域であった。これらのほとんどの動物で，死亡又は安楽死に供する前に体重及び摂餌量の減少が認められた。

母動物の体重データの要約を Study No. 20009231, Table 2 (page 40), Table 3 (page 42) に示す。妊娠 7～10 日での 10 mg/kg/日投与群の平均体重増加量は溶媒対照群の 54%であり，妊娠 10～12 日には実体重の減少が認められた（溶媒対照群における 10.9 g の増加に対して 17.2 g の減少）。投与期間終了前に 10 mg/kg/日投与群への投与を途中で終了させた。妊娠 10～12 日，12～15 日及び 15～18 日での 3 mg/kg/日投与群の平均体重増加量は，それぞれの溶媒対照群の 49～81%の範囲であった。3 mg/kg/日投与群では，投与期間終了後（妊娠 18～21 日）まで，平均体重増加抑制（溶媒対照群の 48%）が持続した。妊娠 21 日での 3 mg/kg/日投与群の平均体重は低値を示した（溶媒対照群の 88%）。

1 mg/kg/日以下の投与群の平均体重及び体重増加量は，ポナチニブ投与の影響を受けなかった。

摂餌量データの要約を Study No. 20009231, Table 4 (page 44), Table 5 (page 46) に示す。10 mg/kg/日投与群の絶対摂餌量の平均値（g/日）及び相対摂餌量の平均値（g/kg/日）は，妊娠 7～10 日での溶媒対照群の 62%から，妊娠 10～12 日には溶媒対照群の 23%に低下した。これらの摂餌量減少と一致して，同群の体重増加量及び体重は減少した。同群は，投与を途中で中止した。

3 mg/kg/日投与群では，投与後半に絶対及び相対摂餌量の低下が認められ（妊娠 15～18 日で，それぞれ溶媒対照群の 82%及び 85%），投与期間中及び投与開始後の妊娠期間中を通して減少した。3 mg/kg/日投与群での摂餌量の平均値は，妊娠 18～21 日まで減少状態が継続した（溶媒対照群の 84%）。

1 mg/kg/日以下の投与群の摂餌量は，ポナチニブ投与による影響を受けなかった。

帝王切開及び胎児の観察結果の詳細を Study No. 20009231, Table 6 (page 48), Table 7（page 51）に示す。10 mg/kg/日投与群での母動物の検査では，妊娠動物は全て早期胚吸収のみが認められた（着床後死亡率 100%）。3 mg/kg/日投与群では，着床後死亡率（死亡胎児数，一腹あたりの平均吸収胚数，吸収胚が認められた母動物数，受胎産物が全て死亡又は吸収胚の母動物数）が溶媒対照群と比較して増加した。その結果，3 mg/kg/日投与群での平均同腹児数，一腹あたりの平均生存胎児数，生存胎児を有する母動物の割合はいずれも溶媒対照群と比較して減少した。

3 mg/kg/日投与群の平均胎児体重は，対応する溶媒対照群の値と比較して減少した。これらの値は全て，試験施設における背景データの範囲外であり，ポナチニブ投与に起因すると考えられた。3 mg/kg/日投与群での母動物 2 例の同腹児は吸収胚のみであり，3 mg/kg/日投与群で 1 例の胎児死亡が認められた。

このほかの帝王切開パラメータ及び同腹児パラメータは，投与量 3 mg/kg/日まで，ポナチニブ投与による影響を受けなかった。一腹あたりの平均黄体数，着床数，着床前死亡率及び生存雄胎児の割合は，対照群，0.3，1 及び 3 mg/kg/日投与群で同程度であった。

対照群，0.3，1 及び 3 mg/kg/日投与群の帝王切開により得られた胎児を用いて評価を行った。これらの各胎児について，外表異常を検査した。

3 mg/kg/日投与群で認められた胎児の外表異常は全てポナチニブ投与に起因するものであった。3 mg/kg/日投与群における母動物 3 例の胎児 3 例で正中口蓋裂が認められた。これらの胎児のうち 1 例で全身浮腫も観察された。全身浮腫は，このほかに 3 mg/kg/日投与群の母動物 5 例の胎児 10 例でも認められた。

これ以外に，胎児の外表異常は観察されなかった。

結論

10 mg/kg/日投与群で母動物死亡及び胚致死作用が認められた。3 mg/kg/日投与群で，体重増加量及び摂餌量の減少により明らかな母動物の毒性，並びに着床後死亡率の増加，同腹児数の減少及び胎児体重減少から明らかな発生毒性が認められた。更に，3 mg/kg/日投与群で，胎児の外表検査で全身浮腫及び正中口蓋裂が観察された。0.3 及び 1 mg/kg/日投与群では，母動物毒性及び発生毒性は認められなかった。

この用量設定試験結果に基づき，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験に用いるポナチニブの投与量を 0（溶媒），0.3，1 及び 3 mg/kg/日に設定した。

### 2.6.6.6.2.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

試験番号 20009232，データを 2.6.7.13.1 に示す。

目的

妊娠した Sprague Dawley 雌ラットに，ポナチニブを生殖発生過程の着床から硬口蓋閉鎖まで投与した場合，妊娠及び胚･胎児発生に対するポナチニブの影響を検出するために試験を実施した。これに加えて，サテライト群の動物を対象として，ポナチニブの TK プロファイルを評価した。本試験は，ICH ガイドラインの生殖発生過程の段階 C～D を評価するように設定した。

方法

妊娠した雌ラット 100 例を 4 つの投与群（1 群あたり 25 例）に無作為割り付けした。クエン酸緩衝液（pH 2.75）を用いてポナチニブ投与液を調製し，投与量 0.3，1 及び 3 mg/kg/日で妊娠 7 日から 17 日まで強制経口投与した。対照群の動物（25 例）には，溶媒であるクエン酸緩衝液（pH 2.75）のみを投与した。これに加えて，各ポナチニブ投与群に動物 6 例，対照群に動物 3 例を追加し，妊娠 7 日及び 17 日の投与前及び投与後に経時的に採血して薬物濃度を測定し，TK プロファイルを評価した。TK 評価群に割り付けられた生存母動物は全て妊娠 18 日に屠殺し，主試験群のラットは全て妊娠 21 日に帝王切開した。

評価項目及びエンドポイントは，動物の生死，一般状態，体重，体重変化，摂餌量，TK パラメータ，剖検所見，卵巣及び子宮所見，胎児の性別，胎児体重，胎児の外表異常，内臓異常及び骨格異常，骨化数とした。

結果

毒性：

0.3 及び 1 mg/kg/日投与群では，母動物の死亡及び一般状態の変化は認められなかった。3 mg/kg/日投与群の雌 1 例で一般状態の悪化が観察されたため，この動物を妊娠 19 日に安楽死させた。観察された一般状態の変化は，妊娠 15～19 日に尿による腹部被毛の汚れ及び軽度から中等度の脱水，

妊娠 16～18 日に耳介の蒼白化，妊娠 16～19 日に膣周囲の被毛への赤色物質付着，妊娠 17～19 日に自発運動抑制及び身づくろいのない被毛，妊娠 18 日での色素涙及び便による腹部被毛の汚れ，妊娠 18 及び 19 日に眼瞼下垂，色素鼻汁分泌物，円背位，軟便又は液状便及び排便減少，妊娠 19 日に運動失調，削痩，便及び血液による被毛の汚れ，緩徐呼吸であった。このラットにはポナチニブを 11 日間投与し, 妊娠 10 日から 19 日までに体重が 106 g 減少した。このラットの摂餌量は，妊娠 10 日以降，溶媒対照群の値に比べて減少した。肺，気管及び食道の灌流を行った結果，穿孔はなかった。剖検所見では全ての組織が正常であった。このラットの児は，全て早期吸収胚（14 個）であった。

母動物の体重及び体重増加量の要約をそれぞれ，Report No. 20009232, Table 2 (page 56), Table 3 (page 58) に示す。妊娠 10～12 日，12～15 日及び 15～18 日での 3 mg/kg/日投与群の平均体重増加量は，それぞれの溶媒対照群の 15～60%であり，有意に減少した（$p \leq 0.01$）。その結果，投与期間全体，投与開始後の妊娠期間及び妊娠期間全体についても 3 mg/kg/日投与群の平均体重増加量は有意に減少した（$p \leq 0.01$）。0.3 及び 1 mg/kg/日投与群の平均体重及び体重増加量は，ポナチニブ投与による影響を受けなかった。

絶対及び相対摂餌量データの要約は，Report No. 20009232, Table 4 (page 60), Table 5 (page 62) に示すとおりである。妊娠 7～10 日，10～12 日，12～15 日及び 15～18 日での 3 mg/kg/日投与群の絶対摂餌量の平均値（g/日）及び相対摂餌量の平均値（g/kg/日）に有意な低下が認められ（$p \leq 0.01$），その結果，投与期間全体，投与開始後の妊娠期間及び妊娠期間全体についても摂餌量の減少が認められた。0.3 及び 1 mg/kg/日投与群の摂餌量は，ポナチニブ投与による影響を受けなかった。

帝王切開所見の要約を Report No. 20009232, Table 6 (page 64)に，胎児所見の要約を Report No. 20009232, Table 7 (page 67) に示す。3 mg/kg/日投与群では，着床後死亡が増加し，これを示す所見として，一腹あたりの平均吸収胚数（早期，後期及び総吸収胚），平均着床後死亡率，吸収胚を有する母動物数，及び一腹あたりの死亡又は吸収胚の割合がそれぞれの溶媒対照群の値と比較して有意に（$p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$）上昇した。3 mg/kg/日投与群で死亡児を有する母動物 1 例が認められた。その結果，3 mg/kg/日投与群での平均同腹児数及び平均生存胎児数は，それぞれの溶媒対照群の値に比べて有意に減少した（$p \leq 0.01$）。3 mg/kg/日投与群の平均胎児体重（雄，雌及び雌雄平均）は，それぞれの溶媒対照群の値に比べて有意に減少した（$p \leq 0.01$）。3 mg/kg/日投与群で認められた差はいずれも，当該試験施設の背景データの範囲外であり，ポナチニブ投与に起因するものであった。

このほかの帝王切開及び同腹児パラメータは，全ての用量群で，ポナチニブ投与による影響を受けなかった。平均黄体数，着床数，着床前死亡率及び生存雄胎児割合は，4 つの投与量群間で同程度であり，有意差は認められなかった。同腹児が全て吸収胚であった母動物はなく，胎盤は全て正常であった。

剖検では，母動物の肉眼的病変は認められなかった。

胎児における形態変化の要約を Report No. 20009232, Table 8 (page 69), Table 9 (page 71), Table 10 (page 73), Table 11 (page 79), Table 12 (page 88) に示す。

0.3 mg/kg/日投与群では，ポナチニブ投与により，胎児に外表異常，内臓及び骨格異常（奇形又は変異）は誘発されなかった。

1 及び 3 mg/kg/日投与群では，1）胎児異常を有する母動物若しくは異常胎児の頻度，2）異常胎児を有する母動物数，3）一腹あたりの異常の認められた胎児割合が，溶媒対照群と比較して有意に上昇した（$p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$，上記のうちいずれか 1 つ以上の変化）。これらの所見は，ポナチニブの影響であると考えられた。また，胎児の外表奇形，骨格及び内臓異常は有意に増加した（$p \leq 0.01$）。

3 mg/kg/日投与群では，ポナチニブ投与に起因する胎児の外表異常として，全身浮腫，腹部膨満及び短尾が認められた。

ポナチニブ投与に起因する内臓奇形として，1 及び 3 mg/kg/日投与群での心室中隔欠損，3 mg/kg/日投与群での大動脈弓離断，血管起始部位置異常，動脈幹遺残，右側下行大動脈，大血管転位，肺動脈走行異常，動脈管開存，大動脈半月弁欠損，肺葉欠損，腎臓欠損，腎臓小型化，生殖器欠損，精巣未下降（停留精巣），子宮角欠損，子宮角の索状減形成，卵巣欠損，尿管欠損，尿管狭窄，尿管伸長，重度から極度の尿管拡張が認められた。3 mg/kg/日投与群の複数の胎児で影響が認められたことから，以下の内臓変異，すなわち，臍動脈膀胱左側走行，左鎖骨下動脈肺動脈起始，右鎖骨下動脈の気管及び食道背側通過，右鎖骨下動脈の左鎖骨下動脈左側起始，肺動脈の大動脈背側通過，肝臓の白色領域及び腎臓高位もポナチニブ投与に起因するものと考えられた。

1 若しくは 3 mg/kg/日投与群でのポナチニブ投与に起因する骨格奇形として，胸椎の椎弓癒合，胸椎の半錐（椎体，椎弓及び接続する肋骨），過剰胸椎（15 個の胸椎），腰椎の半錐（椎体及び椎弓），過剰椎骨数（21 個の胸腰椎），仙椎弓小型，尾椎短縮（3 又は 4 個の尾椎），癒合肋骨，肋骨小型，胸骨柄の癒合，胸骨柄形態異常，胸骨柄小型，胸骨分節の重複，胸骨分節形態異常及び剣状突起の重複が認められた。1 若しくは 3 mg/kg/日投与群でのポナチニブ投与に起因する骨格変異として，第 7 頸椎様第 6 頸椎弓，頸椎弓又は腰椎弓の骨化不全，頸椎椎弓形態異常，胸椎体又は腰椎体二分骨化，胸椎体の片側性骨化，肋骨近接，波状肋骨，肋骨形態異常，肋骨湾曲，胸骨分節の骨化不全，胸骨分節非対称，胸骨分節の癒合及び恥骨骨化不全が認められた。

TK：

妊娠 7 日及び 17 日におけるポナチニブの TK パラメータを以下の表 2.6.6-37 及び表 2.6.6-38 に示す。

**表 2.6.6-37　　妊娠ラットにポナチニブを経口投与したときのポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値）：妊娠 7 日**

| 投与量 (mg/kg/日) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng·h/mL) |
|---|---|---|---|
| 0.3 | 4 | 2.62 | 28.5 |
| 1 | 8 | 15.8 | 208 |
| 3 | 4 | 58.5 | 952 |

表 2.6.6-38　　妊娠ラットにポナチニブを経口投与したときのポナチニブの血漿中 TK パラメータ（平均値）：妊娠 17 日

| 投与量 (mg/Kg/日) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng·h/mL) |
|---|---|---|---|
| 0.3 | 4 | 2.94 | 35.9 |
| 1 | 8 | 23.6 | 314 |
| 3 | 8 | 76.7 | 1275 |

妊娠ラットで認められた AUC 値は，試験 QAA00122 の非妊娠雌ラットで認められた AUC 値と極めて類似していた（試験 QAA00122 での 3 mg/kg/日投与群の 1 日目及び 28 日目の AUC 値はそれぞれ 1240 及び 1220 ng·h/mL であった）。用量増加に伴って AUC は増加したが，AUC の増加は投与量比を上回っていた。

結論

結論として，ポナチニブを投与量 3 mg/kg/日で投与した場合，母動物に一般状態の変化が観察され，摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。母動物の一般状態に関する NOAEL は 1 mg/kg/日と考えられた。発生毒性パラメータに関する NOAEL は 0.3 mg/kg/日と考えられた。ポナチニブ投与に起因する所見として，3 mg/kg/日投与群で胎児の外表異常が認められ，1 及び 3 mg/kg/日投与群で内臓異常，骨格異常，及び骨化数の変異が認められた。

### 2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

ポナチニブのように進行がん患者の治療を目的とした医薬品の場合，ICH S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従い，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は必要ないと判断されるため実施しなかった。

### 2.6.6.6.4　新生児を用いた毒性試験

試験番号 902650，データを 2.6.7.15 に示す。

目的

Sprague-Dawley 幼若ラットに離乳前から離乳後までポナチニブを 1 日 1 回強制経口投与した後，4 週間の休薬期間を設けて毒性を検討するとともに，成熟動物と比較して幼若動物で感受性の高い毒性を検出するために試験を実施した。更に，幼若ラットにおけるポナチニブの TK プロファイルを検討した。

方法

試験には Sprague-Dawley 雌ラット及びその 3 日齢の出生児を割り付けた。分娩後 4 日の交叉哺育時に，出生児が一腹あたり雌雄各 4 例で 8 例になるように調整した。分娩後 12 日に，交叉哺育した出生児を対照群又はポナチニブ投与群（0.75，1.5 及び 3 mg/kg/日）に無作為に割り付した。各ポナチニブ投与群は 11 リッター，対照群は 7 リッターの出生児とした。投与開始時の出生児は 15 日齢で体重 27.1～45.0 g であった。

分娩後 15 日から 35 日まで，プラスチック製胃挿管チューブを用いて，動物にポナチニブを 5 mL/kg の容量で 1 日 1 回強制経口投与した。対照群の動物には，投与群の動物と同一容量の溶媒を投与した。分娩後 21 日以降，幼若ラットを哺乳母動物から離乳させた。本試験における毒性評

価項目は，死亡及び瀕死状態，一般状態，体重，体重変化，摂餌量，身体的発育（膣開口又は包皮分離），臨床病理検査（血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学的検査），剖検所見，骨幅及び長さの計測，器官重量及び病理組織学的検査とした。分娩後 15 日及び 35 日に採血し，ポナチニブ及び代謝物 AP24600 の濃度を測定し TK 解析を行った。

結果

毒性：

3 mg/kg/日投与群の 21 例（雄 11 例及び雌 10 例）が分娩後 19，20 又は 21 日に死亡後に発見されたか，健康状態悪化のため安楽死に供した。そのため，3 mg/kg/日投与群の残りの動物も分娩後 20 又は 21 日に屠殺した。3 mg/kg/日投与群の雌雄両方で分娩後 18～21 日に高頻度で認められた所見として，活動性低下，衰弱，眼瞼下垂，脱水，削痩，眼球陥没，努力呼吸，筋緊張低下，虚脱，黄色便，腹部膨満及び被毛の汚れ／湿りが観察された。消化管，膵臓又は複数の器官における炎症性変化が死因又は健康状態の悪化に関与していたと考えられた。

離乳前及び離乳後の投与期間中，1.5 mg/kg/日以下の投与群では，死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

分娩後 17～21 日及び離乳前，全てのポナチニブ投与群の雌雄で用量依存的かつ有意な体重増加量の減少又は体重減少が認められた。離乳前期間中の体重増加抑制の程度（10%超）に基づき，全ての投与量でこの影響は毒性と考えられた。離乳後投与期間中も絶対体重増加量は引き続き有意に減少した。離乳前及び離乳後投与期間の初期に認められた体重増加抑制により，分娩後 35 日の絶対体重が有意に低下した。離乳後期間中の体重増加抑制の程度（10%超）に基づき，0.75 及び 1.5 mg/kg/日投与群の雄及び 1.5 mg/kg/日投与群の雌で，この影響は毒性と考えられた。この体重増加抑制はおそらく，離乳後投与期間中に認められたわずかな摂餌量減少によるものと考えられた。休薬期間全体を通したポナチニブ投与群の体重増加量は，対照群と同程度又はそれ以上であったことから，ポナチニブ投与による影響から回復したと考えられた。

膣開口及び包皮分離日には，ポナチニブ投与による明らかな影響がみられなかった。

投与量 1.5 mg/kg/日以下の主試験群及び休薬群の動物では，血液学的検査値，凝固系検査値及び血液生化学的検査値にポナチニブ投与と関連する差は認められなかった。分娩後 20 日に検査した 3 mg/kg/日投与群の少数の雄動物では好中球数及び単球数が増加した結果，白血球数が増加し，これは観察された炎症によるものと考えられた。

分娩後 36 日及び 64 日に屠殺した動物（1.5 mg/kg/日以下の投与群）では，ポナチニブ投与に関連した器官重量の変化及び骨測定値に対する直接的な影響は認められなかった。

死亡後の発見又は安楽死に供した 3 mg/kg/日投与群の動物における剖検所見として，腹腔／胸腔の淡色の液体又は物質，空腸，十二指腸若しくは膵臓の蒼白化，蒼白病巣又は斑状外観が観察された。腸管及び膵臓の剖検所見は，一般に病理組織学的検査での炎症所見と関連していた。腸管漿膜又は膵臓被膜でのこの炎症は急性であり（化膿性，線維素化膿性，又は混合炎症細胞浸潤），しばしば腸管筋層／粘膜下組織又は膵臓間質及び近接する腸間膜脂肪組織へと拡大し，巣状壊死が認められた。その他，複数の内臓器官（副腎，膀胱，肝臓，脾臓，胃，精巣上体，精嚢，腸間膜リンパ節，前立腺，卵巣及び子宮）にも，同様の炎症性変化が認められた。これらに加えて，3.0 mg/kg/日投与群で認められた病理組織学的所見として，盲腸及び結腸の変性／壊死，空腸及び

回腸の絨毛／粘膜萎縮，脾臓，リンパ節及び腸管関連リンパ組織のリンパ萎縮／壊死，並びに胸腺のリンパ萎縮／壊死が観察された。更に，脾臓の赤脾髄萎縮及び骨髄の造血細胞の軽微な低形成も認められた。3.0 mg/kg/日投与群の安楽死に供した 1 例で心臓の軽微な急性から亜急性の巣状性弁膜血栓は，ポナチニブ投与に関連している可能性が高いと考えられた。1.5 mg/kg/日以下の投与群で認められた投与に関連した病理学的変化は，分娩後 36 日に脾臓の軽微な髄外造血亢進に限定され，4 週間の休薬期間後には回復していた。

TK：

TK 解析により，分娩後 15 日でのポナチニブ及び代謝物 AP24600 の濃度は最高値に達した後，比較的維持されたが，分娩後 35 日の濃度は，$C_{max}$ に達した後，一相性に低下した。分娩後 15 日でのポナチニブ曝露量は，0.75 mg/kg/日と 3 mg/kg/日の間では概して投与量に比例して増加した。また，分娩後 35 日でのポナチニブ曝露量は，0.75 mg/kg/日と 1.5 mg/kg/日の間で投与量に比例して増加したが，AP24600 曝露量の増加は投与量比を上回っていた。代謝物／未変化体比（AP24600／ポナチニブ）に用量及び時間依存性が認められた。TK パラメータに顕著な性差は認められなかった。

**表 2.6.6-39　　分娩後 15 日の Sprague-Dawley 雌雄ラットにポナチニブを経口投与した場合の血漿中ポナチニブの薬物動態パラメータ：平均値（ ± SE）**

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}/D$ (ng/mL/mg/kg) | $AUC_t$ (ng·h/mL) | $AUC_t/D$ (ng·h/mL/mg/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.75 | 雌 | 8 | 52.8 ± 6.34 | 70.4 | 946 ± 65.1 | 1260 |
| | 雄 | 8 | 44.6 ± 1.25 | 59.4 | 837 ± 53.3 | 1120 |
| 1.5 | 雌 | 8 | 98.7 ± 9.80 | 65.8 | 1800 ± 71.3 | 1200 |
| | 雄 | 8 | 92.8 ± 6.89 | 61.8 | 1790 ± 98.2 | 1190 |
| 3 | 雌 | 8 | 192 ± 18.1 | 64.1 | 3520 ± 136 | 1170 |
| | 雄 | 4 | 199 ± 18.0 | 66.3 | 3820 ± 119 | 1270 |

**表 2.6.6-40　　分娩後 35 日の Sprague-Dawley 雌雄ラットにポナチニブを経口投与した場合の血漿中ポナチニブの薬物動態パラメータ：平均値（ ± SE）**

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}/D$ (ng/mL/mg/kg) | $AUC_t$ (ng·h/mL) | $AUC_t/D$ (ng·h/mL/mg/kg) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.75 | 雌 | 8 | 9.63 ± 1.42 | 12.8 | 101 ± 10.6 | 135 | 3.42 |
| | 雄 | 4 | 10.8 ± 0.273 | 14.4 | 88.4 ± 9.42 | 118 | 3.11 |
| 1.5 | 雌 | 4 | 20.4 ± 3.37 | 13.6 | 226 ± 18.4 | 150 | 4.15 |
| | 雄 | 4 | 23.6 ± 5.93 | 15.7 | 213 ± 22.1 | 142 | 4.1 |

結論

ラットにポナチニブを投与量 0，0.75，1.5 及び 3 mg/kg/日で分娩後 15 日から 35 日まで，1 日 1 回強制経口投与した。6 又は 7 日間投与後，3 mg/kg/日投与群で炎症性変化に関連する死亡が認め

られた。離乳前及び離乳後早期の投与期間中に 0.75 mg/kg/日以上の投与量で，毒性とみなされる体重増加抑制が認められた。この変化は分娩後 35 日から 63 日までの休薬期間中には回復したが，このように低投与量群でも体重変化が認められたことから，NOAEL は推定されなかった。特記すべきこととして，このほかに発生毒性パラメータ（膣開口，包皮分離又は骨幅及び長さの計測）に悪影響は認められなかった。したがって，重要な発生毒性指標に関する NOAEL は 1.5 mg/kg/日であった。

### 2.6.6.7　局所刺激性試験

ポナチニブの局所刺激性は反復投与毒性試験内で評価した。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で軟便が観察されており，ポナチニブの反復投与と関連している可能性があると考えられた。

## 2.6.6.8　その他の毒性試験

### 2.6.6.8.1　有色ラットを用いた光毒性試験

試験番号 20011779，データを 2.6.7.17.1 に示す。

目的

Crl:LE（Long Evans）有色ラットにポナチニブを単回強制経口投与した後，キセノンランプ（擬似太陽光）からの紫外線を照射した場合の眼及び皮膚に対する光毒性を検討するために試験を実施し，8-メトキシプソラレン（8-MOP）の光毒性と比較した。

方法

Crl:LE 雌ラット 40 例を 6 群に割り付け，処置群の 3 群にはポナチニブを投与量 2.5，5 及び 10 mg/kg で経口投与し，対照群には溶媒のみを投与し，陽性対照群には 8-MOP（50 mg/kg）を経口投与した。処置群には，ポナチニブをクエン酸緩衝液（pH 2.75）に溶解し強制経口投与した。溶媒対照群にはクエン酸緩衝液（pH 2.75）のみを投与した。陽性対照物質である 8-MOP の溶媒としてトウモロコシ油を使用した。溶媒及びポナチニブ投与群には，それぞれ光毒性検討用の 5 例に加えて，投与後 8 時間の血漿中ポナチニブ濃度を測定するための 3 例を使用した。8-MOP 投与群（陽性対照群）は光毒性検討用の 3 例を使用した。更に，別の 1 群（5 例）にはポナチニブを投与量 10 mg/kg で投与したが，この群の動物には紫外線照射を行わず，非照射ポナチニブ投与群（偽紫外線曝露群）とした。

本試験の光毒性検討用に割り付けられた動物には，ポナチニブ投与後 8 時間（過去の試験で得られた $t_{max}$ = 8 時間），若しくは 8-MOP 投与後 1 時間より，紫外線を 30 分間照射した。各ラットの明色皮膚，暗色皮膚及び眼に，約 0.5 MED（紅斑が認められる最小照射量）と同等の紫外線を照射し，3 日間にわたり動物を観察した。

全てのラットについて，試験群への割り付け前，また，光毒性検討に割り付けられたラットについては，紫外線照射 3 日後に眼科学的検査を実施した。

検査項目として，生死，一般状態及び皮膚の観察，体重測定，眼科学的検査，TK 測定及び眼の病理組織学的検査を実施した。

光毒性検討に割り付けられたラットについては，最終の眼科学的検査後に屠殺し，病理組織学的検査を行うために眼球を保存した。

TK 測定に割り付けられたラットについては，採血前に屠殺し，検体採取後，評価を行うことなく廃棄処分した。

結果

毒性：

溶媒又はポナチニブを投与量 2.5，5，10 mg/kg で投与し，約 8 時間後に紫外線照射したラットの明色及び暗色皮膚領域に皮膚反応は認められなかった。また，ポナチニブを 10 mg/kg で投与した偽紫外線照射群の雌ラットの明色及び暗色皮膚領域にも，皮膚反応は認められなかった。

陽性対照物質である 8-MOP を投与し，1 時間後に擬似太陽光へ曝露した場合には，光毒性を示す皮膚反応が認められたことから，本試験系の妥当性が確認された。

全てのラット（光毒性部分及び TK 検討部分）が予定屠殺時まで生存した。

紫外線を照射した 5 及び 10 mg/kg 投与群, 並びに紫外線を照射しなかった 10 mg/kg 投与群のラットのそれぞれ 2，5 及び 4 例で軽度の脱水症状が認められ，この所見はポナチニブ投与と関連が示唆された。

擬似太陽光照射 3 日後に実施した眼科学的検査で，紫外線照射したポナチニブ 10 mg/kg 投与群のラット 2 例でびまん性の角膜浮腫が観察され，この投与群の別のラット 1 例で左眼に角膜瘢痕が認められた。これらの眼所見は，10 mg/kg 投与の紫外線非照射群では観察されず，光毒性反応を示唆するものと考えられた。

陽性対照物質である 8-MOP を経口投与し，擬似太陽光を照射したラット 3 例全てに，両側びまん性角膜浮腫（眼内構造物が目視できない）が認められた。この所見は眼の光毒性を明白に示すものであり，試験系の妥当性が確認された。更に，8-MOP 投与群のラット 1 例で両眼に白内障が認められた。この所見が両眼に発現したこと，また，白内障はこの試験系での眼の光毒性徴候であると考えられることから，この所見は 8-MOP 投与と関連すると考えられた。

溶媒のみを投与したラット及び 10 mg/kg 以下のポナチニブを投与したラットで病理組織学的検査で認められた角膜変化は，概して軽微から軽度であった。このように軽微な角膜変化は，長時間にわたる角膜曝露及び乾燥による損傷を示唆するものであり，自然発生又は眼の紫外線照射の結果として発現したものであると考えられた。この所見は試験報告書（Study No. 2001779）で詳細に解説されている。紫外線を照射したポナチニブ投与群のラットで認められた以下の 2 つの病理組織学的所見のみが，軽度の光毒性を示す可能性があると考えられた。その 1 つの所見は，10 mg/kg 投与群の動物 1 例で認められた中等度の両側性角膜実質好中球浸潤であり，ほかの 1 つの所見は，5 及び 10 mg/kg 投与群のラットの水晶体上皮で認められた，核変性を伴わない軽微な増殖性変化であった。この変化の程度は軽微であったが，出現頻度は対照群（背景データを含む）と比較して高かった。したがって，5 mg/kg 以上の投与量では，軽度の光毒性を発現する可能性は否定できない。

上述の軽微な病理組織学的変化とは対照的に，8-MOP 投与群のラットでは，中等度から重度の両側性角膜浸潤（角膜実質及び上皮浮腫を伴う）及び角膜内皮欠損（上皮細胞壊死及び角膜潰瘍化を伴う）が認められた。また，同群の動物で，片側性プラーク様病巣（中等度の水晶体中央部上皮過形成）とともに，白内障発症の初期段階を示す核変性が確認された。8-MOP 群のラットで認められたより重度の角膜変化及びプラーク様水晶体変化は，8-MOP 投与及び紫外線曝露の結果であり，光毒性を示すものと考えられた。

TK：

溶媒対照群のラットから採取した血漿試料の TK 分析では，ポナチニブは検出されなかった（定量下限未満：< 1.00 ng/mL）。2.5，5 及び 10 mg/kg 投与群でのポナチニブの総平均濃度はそれぞれ，73，169 及び 380 ng/mL であった。これらの濃度は，ヒトにポナチニブを 45 mg/日の用量で経口投与した場合の $C_{max}$ 平均値（77 ng/mL）のそれぞれ約 0.95 倍，2.2 倍及び 4.9 倍に相当する。

結論

結論として，ポナチニブを投与量 10 mg/kg まで単回経口投与した後，擬似太陽光紫外線を一回照射しても皮膚の光毒性は認められなかった。

紫外線照射ポナチニブ 10 mg/kg 投与群のラット 5 例中 2 例でびまん性の表在性角膜浮腫が観察

され，一部の動物に角膜瘢痕が認められたことから，この投与群における軽度の光毒性が示唆された。これらの眼所見に加えて，紫外線照射ポナチニブ 10 mg/kg 投与群における別のラット 1 例の病理組織学的検査で角膜実質に両側性の炎症性変化が観察され，軽度の光毒性が示唆された。更に，ポナチニブの 5 又は 10 mg/kg 投与群での水晶体上皮過形成の出現頻度は，これらの試験で通常認められる出現頻度と比較して高かった。水晶体変化の程度は軽微であり，肉眼的観察及び病理組織学的検査の結果から，これらの動物の細胞に，陽性対照の 8-MOP 投与群でみられたような形態学的変化は観察されないことが明らかになったが, 5 mg/kg 以上の用量で軽度な眼の光毒性が発現する可能性は否定できない。

#### 2.6.6.8.2　　免疫毒性試験

ポナチニブの免疫毒性は反復投与毒性試験で評価した。

ラット：

28 日間反復投与毒性試験（試験番号 QAA00122，投与量 : 1.5，3 及び 6 mg/kg/日）では，6 mg/kg/日投与群の早期死亡例及び 9 又は 10 日目に剖検した生存例の病理組織学的検査で, 軽微から重度の胸腺壊死（リンパ球枯渇）が認められた（AUC：2510 ng·h/mL 以上）。

6 ヵ月間反復投与毒性試験（試験番号 QAA00193，投与量：0.25，0.75 及び 2 mg/kg/日）では，2 mg/kg/日投与群の瀕死及び早期死亡例でポナチニブ投与に関連した病理組織学的変化として, 胸腺，脾臓及びリンパ節にリンパ球枯渇が観察された。6 ヵ月間投与期間終了時の病理組織学的検査では, 2 mg/kg/日投与群で胸腺の皮質及び髄質にリンパ球枯渇が認められた（AUC : 1064 ng·h/mL 以上）。2 ヵ月間の休薬期間終了時には，これらの胸腺の病理組織学的所見は認められなかった。

サル：

28 日間反復投与毒性試験（試験番号 QAA00121，投与量：1，2.5 及び 5 mg/kg/日）では，全ての早期死亡例の病理組織学的検査で，胸腺，脾臓，下顎リンパ節及び腸管関連リンパ組織にリンパ球枯渇が観察された。この変化の程度は様々であったが，胸腺の変化が最も顕著であった。2.5 mg/kg/日以上の投与群（AUC：1240 ng·hr/mL 以上）の投与終了時で，胸腺，脾臓，リンパ節及び腸管関連リンパ組織にリンパ球枯渇が認められた。これらのリンパ球枯渇の程度は軽微から中等度であり，胸腺で最も顕著な変化が観察され，胸腺の皮質及び髄質の両方に影響が認められた。28 日間の休薬期間終了時には，これらのリンパ系器官に病理組織学的所見は認められなかった。

6 ヵ月間反復投与毒性試験（試験番号 QAA00194，投与量：0.25，0.75 及び 2 mg/kg/日）では，病理組織学的検査でリンパ系器官にポナチニブ投与に関連した所見は認められなかった。

要約すると, ラット及びサルにポナチニブをそれぞれ投与量 2 及び 2.5 mg/kg/日以上で反復経口投与した場合，生存動物の胸腺及びリンパ系器官で可逆的なリンパ球枯渇が観察された。死亡及び瀕死状態の原因は免疫抑制（リンパ球枯渇）によるものと考えられた。ラットに 2 mg/kg/日を投与した場合のポナチニブの曝露量（AUC：1064 ng·h/mL）及びサルに 2.5 mg/kg/日を投与した場合のポナチニブの曝露量（AUC：1240 ng·h/mL）は，ヒトに 45 mg/日を連日経口投与した場合の曝露量（AUC：1296 ng·h/mL）に近似していた。したがって，ヒト曝露量以上のポナチニブ投与により免疫抑制作用を示す可能性が高いと考えられる。

前述のとおり，ポナチニブの免疫毒性は，反復投与毒性試験で十分に評価されたと考えられる

ことから，ポナチニブの免疫毒性試験を別途に実施しなかった。

#### 2.6.6.8.3　　代謝物の毒性試験

ヒト血漿中で認められる全ての代謝物は動物でも定性的に検出されている。したがって，ポナチニブの主要代謝物の安全性は反復投与毒性試験内で確認されたと考えられる。

#### 2.6.6.8.4　　不純物の毒性試験

ポナチニブ塩酸塩に関する 2 つの不純物の AP25874 及び AP24592 について, ICH ガイドラインに規定された安全性確認の必要な閾値の 0.15%を上回る規格値を設定した。AP25874 については，この不純物を 0.18%w/w 含有する原薬を用いて実施したラット及びサルの 6 ヵ月間反復投与毒性試験での安全性評価に基づき，0.18%以下の規格値を設定した。また，AP24592 については，臨床試験で使用した原薬バッチに最高 0.24%の AP24592 が存在していたことから（3.2.S.4.5 第 1.1.5.1 項），0.20%以下の規格値を設定した。

### 2.6.6.9　考察及び結論

ポナチニブに関する非臨床安全性試験として，マウス，ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験, ラット及びカニクイザルを用いた 1 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験, 一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，ラットを用いたがん原性試験，ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生毒性試験，ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験，新生児を用いた毒性試験，並びにラットを用いた光毒性試験（いずれも GLP 適用試験）を実施した。臨床投与経路が経口であることから，全ての *in vivo* 試験は経口投与で実施した。

単回・反復投与毒性試験，がん原性試験，受胎能及び着床までの初期胚発生毒性試験，並びに胚・胎児発生毒性試験では TK パラメータを算出した。単回・反復投与毒性試験（2.6.7.3 参照）で得られたポナチニブの平均曝露量（AUC）と患者に 45 mg/日を連日経口投与したときの曝露量（AUC）を比較したものを以下の表に示す。AUC の比較では，ヒトにおける定常状態での血漿 AUC の平均値 1296 ng·h/mL（Study AP24534-07-101, Appendix 16.1.13 Pharmacokinetic Study Report）と比較した曝露量比として示す。

**表 2.6.6-41　　毒性試験における曝露量とヒト曝露量の比較**

| 動物種 | 投与量 (mg/kg) | 単回投与又は反復投与 | 臨床用量 45 mg を投与した場合の定常状態におけるヒト曝露量との比率 |
|---|---|---|---|
| マウス | 450 | 単回投与 | 47 |
| | 1000[a] | 単回投与 | -- |
| ラット | 10 | 単回投与 | 5.5 |
| | 30 | 単回投与 | 18.3 |
| | 100 | 単回投与 | 65.7 |
| サル | 5 | 単回投与 | 0.7 |
| | 15 | 単回投与 | 9.1 |
| | 45 | 単回投与 | 34.6 |
| ラット | 1.5 | 28 日間反復投与 | 0.6 |
| | 3 | 28 日間反復投与 | 1.1 |
| | 6 | 28 日間反復投与 | 2.1 |
| | 0.25 | 180 日間反復投与 | 0.07 |
| | 0.75 | 180 日間反復投与 | 0.27 |
| | 2 | 180 日間反復投与 | 1.0 |
| 幼若ラット | 0.75 | 21 日間反復投与 | 0.07 |
| | 1.5 | 21 日間反復投与 | 0.17 |
| サル | 1 | 28 日間反復投与 | 0.09 |
| | 2.5 | 28 日間反復投与 | 1.1 |
| | 5 | 28 日間反復投与 | 4.4 |
| | 0.25 | 180 日間反復投与 | 0.02 |
| | 0.75 | 180 日間反復投与 | 0.08 |
| | 2 | 180 日間反復投与 | 0.46 |

a　TK 測定実施せず

ラットにポナチニブを投与量 10 mg/kg で単回経口投与した場合の忍容性は良好であったが，投与量 30 及び 100 mg/kg での死亡率はそれぞれ 10%及び 90%であった。マウスに投与量 450 mg/kg を単回経口投与した場合の忍容性は良好であったが，投与量 1000 mg/kg で死亡例が認められた。また，カニクイザルに投与量 5，15 及び 45 mg/kg を単回経口投与した場合の忍容性は良好であった。

単回投与毒性試験で認められた共通する所見として，体重及び摂餌量の減少，皮膚紅斑及びフレーク状乾燥皮膚が認められた。ラットを用いた単回投与毒性試験で認められた特記すべき追加所見として，前肢腫脹，眼／鼻／顔面／前肢周囲の乾燥赤色物質付着，嗜眠，円背位及び眼瞼下垂が観察された。病理組織学的検査の結果より，ラット単回投与毒性試験での死亡及び瀕死状態は，免疫抑制（リンパ球枯渇）及び細菌性敗血症によるものと考えられた。カニクイザルを用いた単回投与毒性試験の病理組織学的検査で認められた特記すべき所見として，15 及び 45 mg/kg 投与群での甲状腺の濾胞萎縮が観察された。更に，白色病巣を有する代表的な皮膚切片の病理組織学的検査より，白色病巣は過角亢進であることが明らかになった。5 及び 45 mg/kg 投与群のカニクイザル各 1 例でみられた収縮期心雑音に関して，これらの心雑音の原因，並びに臨床的意義及びポナチニブ投与との因果関係は不明であった。しかし，カニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験の投与終了時にも同様の所見が認められた。

反復投与毒性試験及び胚・胎児発生毒性試験では，ポナチニブ投与により毒性が発現し，45 mg/日投与時の臨床曝露量（血漿 AUC 値に基づく）との比較で安全域は得られなかった。チロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブ［Module 5 section 5.4 Tasigna® (nilotinib) Capsules Prescribing Information 参照］及びダサチニブ［Sprycel® (dasatinib) Tablets Prescribing Information 参照］についても，同様に AUC に基づく安全域は得られなかったことが報告されている。動物試験で不耐容であったポナチニブ曝露量を上回る臨床曝露量でも，ヒトでの忍容性はおおむね良好であることが明らかになっている。これらの情報に基づき，これらの BCR-ABL 阻害薬の毒性に対するヒトの感受性は，非臨床試験で用いられた動物の感受性と比較して低いと考えられる。

ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では，3 及び 6 mg/kg/日投与群の忍容性は認められず，死亡又は瀕死例の割合はそれぞれ 13%及び 27%であった。更に，1.5 mg/kg/日投与群でも投与期間最終日に 1 例の死亡がみられ，この死亡は投与に関連していた可能性が否定できなかった。ラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験での NOAEL は 0.25 mg/kg/日であった。高用量の 0.75 及び 2 mg/kg/日投与群では，それぞれ 4.4%及び 29.4%の動物が死亡した。

カニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験では，5 mg/kg/日投与群の忍容性は認められず，試験最後の 2 週間に 10 例中 3 例の動物が死亡又は瀕死状態に至った。低投与量（1 mg/kg/日）及び中投与量（2.5 mg/kg/日）群の忍容性は良好であったが，例外として，中投与量群の 1 例で健康状態が投与終了時に悪化した。

カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では，投与量 2 mg/kg/日まで忍容性は良好であったが，0.25，0.75 及び 2 mg/kg/日の 3 投与量群の一部動物で ALT 及び AST の上昇が認められたことから，慎重に評価して NOAEL は 0.25 mg/kg/日未満と推定された。

反復投与毒性試験では，0.75 mg/kg/日以上の投与群のラット及び 1 mg/kg/日以上の投与群のカニクイザルで，一貫して体重減少又は体重増加抑制，並びに摂餌量減少が認められた。これらの所

見は休薬期間中に回復した。

カニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験で毒性標的器官は膵臓であると特定され，5 mg/kg/日投与群で最も顕著な影響がみられた。病理組織学的検査で認められた変化として，膵臓の腺房細胞壊死又は線維化及び炎症が観察された。これらの病理組織学的変化に関連して，本試験の投与期間終了時に高用量群の動物 1 例で血清アミラーゼの上昇が認められた。臨床試験では，ポナチニブの用量制限毒性として膵炎が特定された。膵臓に対する副作用は，ニロチニブのような他のチロシンキナーゼ阻害薬でも認められている［Module 5 section 5.4 Tasigna® (nilotinib) Capsules Prescribing Information 参照］。

ポナチニブの免疫毒性に関して，投与量 2 mg/kg/日以上における病理組織学的検査でラット胸腺のリンパ球枯渇が観察された。カニクイザルでも，2.5 mg/kg/日以上の投与量で胸腺，脾臓，リンパ節及び腸管関連リンパ組織にリンパ球枯渇が認められた。

反復投与毒性試験における血清トランスアミナーゼの一過性上昇により，軽微な肝毒性が明らかになったが，いずれの反復投与毒性試験でも，肝臓の病理組織学的検査で関連する変化は認められなかった。

ラットの 28 日間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で大腿骨に病理組織学的変化が認められた。28 日間反復投与毒性試験では，投与終了時に 3 mg/kg/日投与群で軽微な大腿骨骨端軟骨板の軟骨過形成が観察された。6 ヵ月間反復投与毒性試験では，0.75 及び 2 mg/kg/日投与群で，大腿骨の骨端軟骨板に沿って軟骨細胞数の減少が認められた。ラットを用いた 28 日間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で認められたこの大腿骨の病理組織学的所見は，ヒト以外の霊長類を用いた試験では認められなかったことから，この動物種に特異的な変化と考えられた。

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び 28 日間反復投与毒性試験で認められた収縮期心雑音の毒性学的意義は不明である。収縮期心雑音は，ポナチニブ投与とある程度関連していると考えらるが，この心雑音はポナチニブの直接作用なのか，ストレス又は他の生理学的要因に起因する二次的影響なのかは不明である。これらの動物の心臓に，関連する形態学的変化は観察されなかった。カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では，心雑音は認められなかった。

28 日間反復投与毒性試験では，血清中甲状腺ホルモンの変動に関連して，甲状腺の病理組織学的検査で変化が認められた。

サルを用いた 28 日間反復投与毒性試験では，このほかにポナチニブ投与に関連する可能性のある所見として，5 mg/kg/日投与群の雄で精子細胞数の減少を伴う生殖細胞上皮の変性が，雌で子宮内膜の萎縮を伴う閉鎖卵胞の増加が認められた。これらの変化は，これらの動物のストレス／悪液質の二次的な影響と考えられたが，ポナチニブの直接的影響である可能性も否定できない。

3 つの独立した試験系によりポナチニブの遺伝毒性を検討した。ネズミチフス菌及び大腸菌試験菌株を用いた標準的な Ames 試験により，*in vitro* での復帰突然変異誘発能を評価した。また，ヒトリンパ球を用いて，*in vitro* での染色体異常誘発能を評価した。更に，マウス小核試験において，ポナチニブの染色体異常誘発能を *in vivo* で評価した。これらいずれの試験でも，遺伝毒性を示す所見は認められなかった。

妊娠ラットを用いてポナチニブの胚・胎児発生に対する影響を評価した。ポナチニブを器官形

成期に投与すると，3 mg/kg/日投与群（母動物の AUC：ヒト AUC の約 1 倍）で母動物に毒性（死亡，体重増加抑制及び摂餌量減少）が認められた。3 mg/kg/日投与群で認められた胚・胎児毒性として，着床後死亡率の上昇（早期，後期及び総吸収胚），体重減少，外表異常，複数の内臓異常及び骨格異常，並びに骨化遅延がみられた。複数の内臓異常及び骨格異常，並びに骨化数の変異は，1 mg/kg/日投与群（AUC はヒト AUC の約 0.24 倍）の胎児検体でも認められた。0.3 mg/kg/日投与群（AUC はヒト AUC の約 0.03 倍）では，母動物の毒性及び胎児発生に関連する影響は認められなかった。ポナチニブが妊娠ラットの胚・胎児発生に対して影響することが明らかになったことから，第二の動物種を用いた同様の試験を実施する必要はないと判断した。。

幼若ラットを用いた毒性試験において，分娩後 15 日から開始して投与量 3 mg/kg/日で投与すると，6 又は 7 日間投与後に死亡例が認められたように，幼若ラットはポナチニブに対して高い感受性を示した。この高感受性は，初回投与後の血漿中ポナチニブ濃度が成熟ラットに比べて幼若ラットで予想外に高かった結果によると考えられた。重要なこととして，幼若ラットで明白な毒性及び体重増加量に対する影響は確認されたにもかかわらず，この試験では，これ以外に幼若ラットの発生に対する毒性は認められなかった。

更にポナチニブの光毒性試験では，投与量 10 mg/kg（紫外線照射時の血漿中ポナチニブ平均濃度は 380 ng/mL）まで，皮膚毒性は認められなかった。また，投与量 2.5 mg/kg（平均血漿中ポナチニブ濃度は 73 ng/mL であり，ヒトに用量 45 mg/日を投与した場合の $C_{max}$ の平均値 77 ng/mL に近い）を投与しても眼の毒性所見は確認されなかった。軽度の光毒性反応として，5 mg/kg 投与群（平均血漿中ポナチニブ濃度 169 ng/mL）で水晶体上皮過形成，10 mg/kg 投与群（平均血漿中ポナチニブ濃度 380 ng/mL）で角膜水腫及び炎症性変化，並びに水晶体上皮過形成が認められた。

結論として，これらの非臨床安全性試験の範囲及び反復投与毒性試験の期間は，ポナチニブの毒性を適切に評価し明確にする上で許容されるものと考えられた。これらの非臨床安全性評価プログラムより，チロシンキナーゼ阻害薬による前治療に抵抗性又は不耐容を示す慢性期，移行期又は急性転化期の CML 又は Ph+ ALL 成人患者を適応症として，ポナチニブの承認申請を支持するデータが得られたと考えられた。

### 2.6.6.10　図表

本文中に記載した。

### 2.6.6.11　参考文献

Hard G., Khan K.N., A Contemporary Overview of Chronic Progressive Nephropathy in the Laboratory Rat, and Its Significance for Human Risk Assessment. Toxicologic Pathology, 32:171–180, 2004.

# アイクルシグ錠 15 mg

## 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

## 2.6.7 毒性試験概要表

## 大塚製薬株式会社

# 目次

目次 ..... 2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 ..... 3

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 ..... 5

2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 ..... 6

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 ..... 8

2.6.7.5 単回投与毒性試験 ..... 10

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 ..... 13

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 ..... 15

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 ..... 53

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 ..... 60

2.6.7.10 がん原性試験 ..... 61

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 ..... 70

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ..... 71

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 ..... 76

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ..... 96

2.6.7.15 新生児を用いた試験 ..... 97

2.6.7.16 局所刺激性試験 ..... 105

2.6.7.17 その他の毒性試験 ..... 106

## 2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1　毒性試験　一覧表（1）　被験物質：ポナチニブ

| Type of Study | Species and Strain | Method of Admin | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study or Report No. | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Single-Dose Toxicity | | | | | | | | |
| General Toxicity | Mouse/CD-1 | Oral | Single | 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 | No | ARIAD Pharmaceuticals, Inc. | ARP039.0 | 4.2.3.1 |
| | Mouse/CD-1 | Oral | Single | 0, 50, 150, 450 | Yes | [redacted] | QAA00123 | 4.2.3.1 |
| | Rat/Sprague-Dawley | Oral | Single | 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 | No | ARIAD Pharmaceuticals, Inc. | ARP040.0 | 4.2.3.1 |
| | Rat/Sprague-Dawley | Oral | Single | 0, 10, 30, 100 | Yes | [redacted] | QAA00120 | 4.2.3.1 |
| | Monkey/Cynomolgus | Oral | Single | 0, 5, 15, 45 | Yes | [redacted] | QAA00124 | 4.2.3.1 |
| Repeat-Dose Toxicity | | | | | | | | |
| General Toxicity | Mouse/CD-1 | Oral | 14 days | 0, 30, 50, 75, 100 | No | ARIAD Pharmaceuticals, Inc. | ARP024.0 | 4.2.3.2 |
| | Rat/Sprague Dawley | Oral | 14 days | 0, 10, 30, 60, 100 | No | ARIAD Pharmaceuticals, Inc. | ARP037.0 | 4.2.3.2 |
| | Rat/Sprague Dawley | Oral | 14 days | 0, 1, 3, 6, 10 | No | ARIAD Pharmaceuticals, Inc. | ARP038.0 | 4.2.3.2 |
| | Rat/Sprague Dawley | Oral | 28 days | 0, 1.5, 3, 6 | Yes | [redacted] | QAA00122 | 4.2.3.2 |
| | Rat/Sprague Dawley | Oral | 6 months | 0, 0.25, 0.75, 2 | Yes | [redacted] | QAA00193 | 4.2.3.2 |
| | Monkey/Cynomolgus | Oral | 14 days | 0, 2, 6, 12 | No | [redacted] | QAA00113 | 4.2.3.2 |
| | Monkey/Cynomolgus | Oral | 28 days | 0, 1, 2.5, 5 | Yes | [redacted] | QAA00121 | 4.2.3.2 |
| | Monkey/Cynomolgus | Oral | 6 months | 0, 0.25, 0.75, 2 | Yes | [redacted] | QAA00194 | 4.2.3.2 |

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（2）　　被験物質：ポナチニブ

| Type of Study | Species and Strain | Method of Admin | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Testing Facility | Study or Report No. | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Genotoxicity Studies – *In Vitro* | | | | | | | | |
| Bacterial Reverse Mutation Assay | Salmonella/E. coli | ----- | ----- | 10 – 5000 µg/plate | Yes | [redacted] | 6843-152 | 4.2.3.3.1 |
| Chromosomal Aberrations | Cultured human peripheral blood lymphocytes | ----- | ----- | 0.0938 – 30 µg/mL | Yes | [redacted] | 6843-153 | 4.2.3.3.1 |
| Genotoxicity Studies – *In Vivo* | | | | | | | | |
| Micronucleus Assay | Mouse/CD-1 | Oral | 1 day | 125 – 2000 mg/kg | Yes | [redacted] | 6843-154 | 4.2.3.3.2 |
| Carcinogenicity Studies | | | | | | | | |
| Carcinogenicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 2 years | M: 0, 0.05, 0.1, 0.2<br>F: 0, 0.2, 0.4, 0.8 | Yes | [redacted] | 805826 | 4.2.3.4 |
| Reproduction and Development Toxicity | | | | | | | | |
| Fertility Study | Rat/Sprague Dawley | Oral | M: 28 days prior to pairing and continued through euthanasia<br>F: 14 days prior to pairing and continued though Gestation Day 7 | 0, 0.25, 0.75, 1.5 | Yes | [redacted] | 2424-001 | 4.2.3.5 |
| Development Toxicity : Pilot Study | Rat/Sprague Dawley | Oral | Gestation Days 7 - 17 | 0, 0.3, 1, 3, 10 | Yes | [redacted] | 20009231 | 4.2.3.5 |
| Development Toxicity: Main Study | Rat/Sprague Dawley | Oral | Gestation Days 7-17 | 0, 0.3, 1, 3 | Yes | [redacted] | 20009232 | 4.2.3.5 |
| Juvenile Toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | Days 15-35 post partum | 0, 0.75, 1.5, 3 | Yes | [redacted] | 902650 | 4.2.3.5 |
| Other Toxicity Studies | | | | | | | | |
| Phototoxicity | Rat/Long Evans | Oral | 1 day | 0, 2.5, 5, 10 | Yes | [redacted] | 20011779 | 4.2.3.7 |

## 2.6.7.2　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験の一覧表

2.6.7.2　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験の一覧表（1）　被験物質：ポナチニブ

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Doses (mg/kg) | GLP Compliance | Study or Report Number | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Single dose toxicity | Mouse/CD-1 | Oral | 0, 50, 150, 450 | Yes | QAA00123 | 4.2.3.1 |
| Single dose toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 10, 30, 100 | Yes | QAA00120 | 4.2.3.1 |
| Single dose toxicity | Monkey/Cynomolgus | Oral | 0, 5, 15, 45 | Yes | QAA00124 | 4.2.3.1 |
| 14 day toxicity | Mouse/CD-1 | Oral | 0, 30, 50, 75, 100 | No | ARP024.0 | 4.2.3.2 |
| 14 day toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 10, 30, 60, 100 | No | ARP037.0 | 4.2.3.2 |
| 14 day toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 1, 3, 6, 10 | No | ARP038.0 | 4.2.3.2 |
| 28 day toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 1.5, 3, 6 | Yes | QAA00122 | 4.2.3.2 |
| 6 month toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 0.25, 0.75, 2 | Yes | QAA00193 | 4.2.3.2 |
| 14 day toxicity | Monkey/Cynomolgus | Oral | 0, 2, 6, 12 | No | QAA00113 | 4.2.3.2 |
| 28 day toxicity | Monkey/Cynomolgus | Oral | 0, 1, 2.5, 5 | Yes | QAA00121 | 4.2.3.2 |
| 6 month toxicity | Monkey/Cynomolgus | Oral | 0, 0.25, 0.75, 2 | Yes | QAA00194 | 4.2.3.2 |
| Carcinogenicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | M: 0, 0.05, 0.1, 0.2<br>F: 0, 0.2, 0.4, 0.8 | Yes | 805826 | 4.2.3.4 |
| Fertility | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 0.25, 0.75, 1.5 | Yes | 2424-001 | 4.2.3.5 |
| Development toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 0.3, 1, 3 | Yes | 20009232 | 4.2.3.5 |
| Juvenile toxicity | Rat/Sprague Dawley | Oral | 0, 0.75, 1.5, 3 | Yes | 902650 | 4.2.3.5 |

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

2.6.7.3　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験成績の一覧（1）　被験物質：ポナチニブ

| Daily Dose (mg/kg) | Steady State AUC (ng·h/mL) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mice | | Rats | | Cynomolgus Monkeys | | Humans |
| Oral | M | F | M | F | M | F | |
| 0.05[a] | | | 6.84 | | | | |
| 0.1[a] | | | 18.5 | | | | |
| 0.2[a] | | | 53.4 | 47.7 | | | |
| 0.25[b] | | | 50.3 | 14.9 | | | |
| 0.25[c] | | | 92 | 24 | 19 | 17 | |
| 0.3[d] | | | | 36 | | | |
| 0.4[a] | | | | 127 | | | |
| 0.75[b] | | | 326 | 176 | | | |
| 0.75[c] | | | 445 | 374 | 141 | 78 | 1296 |
| 0.75[h] | | | 88 | 101 | | | |
| 0.8[a] | | | | 371 | | | |
| 1.0[d] | | | | 314 | | | |
| 1.0[e] | | | | | 162 | 115 | |
| 1.5[b] | | | 853 | 554 | | | |
| 1.5[e] | | | 938 | 704 | | | |
| 1.5[h] | | | 213 | 226 | | | |
| 2.0[c] | | | 1434 | 1064 | 533 | 681 | |
| 2.0[f] | | | | | | 1207 | |
| 2.5[e] | | | | | 1240 | 1670 | |
| 3.0[d] | | | | 1275 | | | |
| 3.0[e] | | | 1500 | 1220 | | | |
| 5.0[g] | | | | | 1170 | 648 | |
| 5.0[e] | | | | | 4310 | 7000 | |
| 6.0[e] | | | 2970 | 2510 | | | |
| 6.0[f] | | | 11911 | 3493 | | 14325 | |

（続く）

（続き）

| Daily Dose (mg/kg) | Steady State AUC (ng·h/mL) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mice | | Rats | | Cynomolgus Monkeys | | Humans |
| Oral | M | F | M | F | M | F | |
| 10[g] | | | 6440 | 8120 | | | |
| 15[g] | | | | | 14000 | 10600 | |
| 30[g] | | | 20300 | 27900 | | | |
| 30[f] | | 6665 | | | | | |
| 45[g] | | | | | 54300 | 35400 | |
| 50[g] | 7840 | 7520 | | | | | |
| 50[f] | | 9752 | | | | | |
| 75[f] | | 9921 | | | | | |
| 100[g] | | | 65900 | 105000 | | | |
| 150[g] | 26800 | 18900 | | | | | |
| 450[g] | 50400 | 41800 | | | | | |

a Carcinogenicity study
b Fertility study
c 6 month toxicity study. For humans, a dose of 45 mg at a body weight of 60 kg (ie, 0.75 mg/kg)
d Development toxicity study
e 28 day toxicity study
f 14 day toxicity study
g Single dose toxicity study
h Juvenile Toxicity

## 2.6.7.4　毒性試験：　被験物質（バッチ毎）一覧

2.6.7.4　毒性試験　使用ロット（1）　被験物質：ポナチニブ

| Batch No. | Specified Impurities [a] | | | | | | | Study Number | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AP24600<br>0.22-0.23 | AP24592<br>0.48 | AP25875<br>0.69 | AP25047<br>0.78-0.80 | AP30154<br>0.91-0.92 | AP30155<br>0.96 | AP25874<br>1.65-1.68 | | |
| Proposed Specification: | 0.15 | 0.20[b] | 0.10 | 0.10 | 0.14 | 0.10 | 0.18 | - | - |
| Lot 4 [c] | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ARP024<br>ARP038<br>ARP037<br>QAA00113 | 14-Day Oral Dose Pilot in Mice<br>14-Day Oral Dose Pilot in Rats<br>14-Day Oral Dose Pilot in Rats<br>Oral Dose-Range Finding in Non human primate (NHP) |
| | | | | | | | | | |
| PAK-009-173 [d] | 0.07 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | QAA00122<br>ARP039<br>ARP040<br>QAA00120<br>QAA00123<br>6843-152<br>6843-153<br>6843-154 | 28-Day Oral Dose Rats<br>Pilot Acute Oral Toxicity Study in Mice<br>Pilot Acute Oral Toxicity Study in Rats<br>Acute Oral Toxicity Study in Rats<br>Acute Oral Toxicity Study in Mice<br>*In Vitro* Genotoxicity Study in Bacteria<br>*In Vitro* Genotoxicity Study in Cultured human peripheral blood lymphocytes<br>*In Vivo* Genotoxicity Study in Mice |
| | | | | | | | | | |
| PAK-010-013 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | QAA00121 | 28-Day Oral Dose NHP |
| | | | | | | | | | |
| PAK-010-023 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | QAA0124 | Acute Oral Dose NHP |
| | | | | | | | | | |
| ABL 411071 | --- | 0.11 | 0.05 | --- | --- | --- | 0.18 | QAA0193<br>QAA0194 | 6-Month Oral Dose Rat<br>6-Month Oral Dose NHP |

（続く）

（続き）

| Batch No. | Specified Impurities [a] | | | | | | | Study Number | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AP24600<br>0.22-0.23 | AP24592<br>0.48 | AP25875<br>0.69 | AP25047<br>0.78-0.80 | AP30154<br>0.91-0.92 | AP30155<br>0.96 | AP25874<br>1.65-1.68 | | |
| Proposed Specification: | 0.15 | 0.20[b] | 0.10 | 0.10 | 0.14 | 0.10 | 0.18 | - | - |
| F10-02702 | 0.06 | 0.14 | --- | --- | < 0.05 | --- | < 0.05 | 20009231<br>20009232 | Oral Dose range finding (DRF)<br>Embryo-Fetal Development (Dev.) in Rats<br>Oral Embryo-Fetal Dev. in Rats |
| | | | | | | | | | |
| 120035 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 902650 | Juvenile Toxicity in Rats |
| 120035 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 805826 | Carcinogenicity Study in Rats |
| 130059 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 805826 | Carcinogenicity Study in Rats |
| 140039 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2424-001 | Fertility and Early Embryonic Development to Implantation |

*NA Not Applicable. --- not present

a Impurities are identified by assigned ARIAD number and relative retention time range. Unless otherwise noted, values listed are % w/w determined using HPLC Method 2 as shown in section 3.2.S.4.4 Table 7 and as described in 3.2.S.4.4 section 3.2

b As discussed in 3.2.S.4.5 section 1.1.5.1 the specification for impurity AP24592 was set based on levels present in product used in the Phase 1 trials

c Impurity data were not available for research lot 4

d Batch PKA-009-173 was analyzed using HPLC method 1 and values listed are % area

## 2.6.7.5　単回投与毒性試験

### 2.6.7.5.1　単回投与毒性試験　　単回投与毒性試験（1）　　被験物質：ポナチニブ

| Species/ Strain | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Dose (mg/kg) | Gender and No. per Group | Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg) | Approximate Lethal Dose (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mouse/ CD-1 | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 | 5M 5F | 500 | 500 <, < 1000 | 125 mg/kg: asymptomatic.<br>250 – 2000 mg/kg: skin erythema<br>500 – 2000 mg/kg: eye squint; ruffled fur<br>1000 – 2000 mg/kg: decreased activity; 100% mortality/moribundity 5 to 11 days postdose.<br>Postmorterm: dark red lungs; fluid in thoracic cavity; discolored small intestine. | ARP039.0 |
| Mouse/ CD-1 | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 0, 50, 150, 450 | 10M 10F | 450 | > 450 | 50 – 150 mg/kg: asymptomatic<br>450 mg/kg: transient reduced body weight gain and food consumption; rough hair coat. | QAA00123 |
| Rat/ Sprague-Dawley | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 | 5M 5F | < 125 | < 125 | 125 – 2000 mg/kg: 100% mortality; body weight loss; red material around nose and forepaws; ruffled fur; decreased activity | ARP040.0 |

| Species/ Strain | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Dose (mg/kg) | Gender and No. per Group | Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg) | Approximate Lethal Dose (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat/ Sprague-Dawley | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 0, 10, 30, 100 | 10M 10F | 10 | 30 | 10 mg/kg: thinning fur (lower incidence than at higher doses), decreased reticulocytes, albumin and A:G ratio in males.<br>30 mg/kg: mortality/moribundity (2/10 females: associated with lymphoid depletion/immunosuppression); reduced body weight and food consumption; rough hair coat; dry flaky skin; skin erythema; thinning fur; swelling of paws; dry red material around nose and/or eyes; scant feces; hunched posture; lethargy; decreased reticulocytes and platelets; increased neutrophils, monocytes and basophils; increased ALT, GGT in females; increased BUN; decreased total protein, albumin and A:G ratio; lymphoid depletion, single-cell necrosis involving the exocrine pancreas and intestinal crypt epithelial cells.<br>100 mg/kg: mortality/moribundity (8/10 males, 10/10 females: associated with lymphoid depletion/ immunosuppression); reduced body weight and food consumption; rough hair coat; dry flaky skin; skin erythema; thinning fur; swelling of paws; dry red material around eyes, nose, face and paws; scant feces; hunched posture; lethargy; eye squint; thin appearance; labored breathing; cold to touch; rales; pale mucous membranes; decreased platelets, lymphocytes and reticulocytes; increased monocytes and basophils; increased ALT, AST, GGT, total bilirubin, and BUN; decreased total protein, albumin and A:G ratio.　Histopathology: lymphoid depletion, bacterial sepsis (sequela to immunosuppression), numerous systemic tissue alterations secondary to sepsis/hypoperfusion/shock, single-cell necrosis involving the exocrine pancreas and intestinal crypt epithelial cells. | QAA00120 |

| Species/ Strain | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Dose (mg/kg) | Gender and No. per Group | Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg) | Approximate Lethal Dose (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cyno-molgus Monkey | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 0, 5, 15, 45 | 2M 2F | 45 | > 45 | 5 mg/kg: asymptomatic; systolic heart murmur (one female)<br>15 – 45 mg/kg: dry flaky skin; skin erythema; hyperkeratosis; soft feces; reduced body weight and food consumption; systolic heart murmur (one 45 mg/kg male). Histopathology: follicular atrophy of the thyroid. | QAA00124 |

## 2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.6　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ポナチニブ

| Species/ Strain | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Duration of Dosing | Dose (mg/kg) | Gender and No. per Group | NOAEL (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mouse/ CD-1 | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 14 days | 0, 30, 50, 75, 100 | 9F | 50 | 30 mg/kg/day: well tolerated; skin erythema.<br>50 mg/kg/day:well tolerated; skin erythema.<br>75 mg/kg/day: mortality (2 animals on Day 12); decreased body weight; ruffled fur; decreased activity; lethargy; shaking/trembling; hunched posture; dry skin around mouth; skin erythema.<br>100 mg/kg/day: mortality/moribundity (all animals between Days 8 and 12); decreased body weight; ruffled fur; decreased activity; lethargy; shaking/trembling; hunched posture; dry skin around mouth; skin erythema. | ARP024.0 |
| Rat/ Sprague-Dawley | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 14 days | 0, 10, 30, 60, 100 | 5F | < 10 | 10 mg/kg/day: early euthanasia (100%, Day 7); skin erythema; red material on nose and paws; reduced activity.<br>30 mg/kg/day: mortality (100%, Days 4-7); skin erythema; red material on nose and paws; reduced activity; ruffled fur; lethargy.<br>60 mg/kg/day: mortality (100%, Days 3-4); red material around nose and paws; reduced activity; ruffled fur; labored respiration.<br>100 mg/kg/day: mortality (100%, Day 3); reduced activity; ruffled fur; labored respiration. | ARP037.0 |
| Rat/ Sprague-Dawley | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 14 days | 0, 1, 3, 6, 10 | 5M 5F | 3 | 1 mg/kg/day: asymptomatic<br>3 mg/kg/day: well tolerated; skin erythema; fur loss.<br>6 mg/kg/day: mortality (1 death on Day 13); skin erythema; fur loss; dry/scaling skin; red material in nose area; general weakness and weight loss (females only).<br>10 mg/kg/day: mortality/morbidity (all animals between Days 8 and 11); skin erythema; fur loss; dry/scaling skin; red material in nose area; loose stool; general weakness and weight loss. | ARP038.0 |

| Species/ Strain | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Duration of Dosing | Dose (mg/kg) | Gender and No. per Group | NOAEL (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cyno-molgus monkey | Oral gavage (citrate buffer /Solution) | 14 days | 0, 2, 6, 12 | 2F | < 2 | 2 mg/kg/day: dry flaky skin; skin erythema; inappetence; body weight loss. Histopathology: thyroid follicular atrophy; mild, acute pancreatitis. 6 mg/kg/day: dry flaky skin; skin erythema; inappetence; eye squint (droopy eyelids); hunched posture; tremors; body weight loss; prolonged APTT; increased ALT, AST, BUN, and creatinine; decreased total protein and albumin. Histopathology: pulmonary alveolar inflammation and hemorrhage; lymphoid depletion in thymus and spleen; thyroid follicular atrophy. 12 mg/kg/day: mortality (both animals euthanized in moribund condition on Days 6 and 8); blood on nose; dehydration; eye squint; lethargy; inappetence; pale mucous membranes; skin erythema; thinning fur; cold to touch; decreased body weight; prolonged blood coagulation measurements; increased ALT, AST, ALP, triglycerides, BUN, creatinine, and total bilirubin; decreased total protein and albumin; decreased serum sodium and chloride; increased serum potassium and phosphorus. Histopathology: several pulmonary changes (alveolar inflammation, hemorrhage, congestion and deposition of alveolar fibrin); lymphoid depletion in thymus and spleen; other changes related to hypoperfusion and/or bacteremia/sepsis. | QAA00113 |

## 2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

### 2.6.7.7.1　反復投与毒性試験　　重要な試験（1）ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験　　被験物質：ポナチニブ

Report Title: 28-Day Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Species/Strain: | Rat/Sprague-Dawley | Duration of Dosing: | 28 days | Test Article: | Ponatinib |
| Initial Age: | 7-11 weeks | Duration of Postdose: | 28 days | Location in CTD: | Section 4.2.3.2 |
| Date of First Dose: | [redacted] | Method of Administration: | Oral gavage | Study Number: | QAA00122 |
| Special Features: | | Vehicle/Formulation: | 25 mM citrate buffer, pH 2.75/Solution | | |

No Observed Adverse Effect Level: < 1.5 mg/kg/day

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | | | | | | | | |
| Toxicology Portion | M = 15 | F = 15 | M = 15 | F = 15 | M = 15 | F = 15 | M = 15 | F = 15 |
| Toxicokinetic Portion | M = 4 | F = 4 | M = 8 | F = 8 | M = 8 | F = 8 | M = 8 | F = 8 |
| Toxicokinetics: $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | | | |
| Day 1 | ND | ND | 430 | 541 | 855 | 1240 | 2020 | 2410 |
| Day 8 | NP | NP | NP | NP | NP | NP | 2970 | 2510 |
| Day 28 | ND | ND | 938 | 704 | 1500 | 1220 | NP | NP |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| Died or Sacrificed Moribund[a] | | | | | | | | |
| Toxicology Portion | 0 | 0 | 1 (1) | 0 (1) | 1 | 2 (1) | 2 | 6 |
| Toxicokinetic Portion | 0 | 0 | 0 | 0 (1) | 2 | 1 | 1 | 2 |
| Body Weight (%[b]): Day 14 | 338 | 232 | - 2.6 | - 2.4 | - 9.4* | - 7.1* | - 11.3* | - 2.9 |
| Body Weight (%[b]): Day 28 | 401 | 252 | - 8.1* | - 6.1 | - 13.8* | - 8.0* | - 1.7 | - 5.1 |
| Food Consumption (%[b]): Day 28 | 31.9 | 22.8 | - 6.3 | - 5.7 | - 12.2* | - 7.0 | + 11.6 | - 7.0 |

a Ponatinib-related mortality/moribundity (number in parenthesis = additional mortality/moribundity considered unrelated to Ponatinib).

b For controls, group means are shown. For treated groups, the direction (+ = increase; - = decrease) and percent differences from controls are shown. Statistical difference is based on actual data (not on the percent differences).

c Due to poor health and early mortality, dosing was discontinued and animals originally scheduled to be sacrificed at the end of the 28 day dosing period were sacrificed on Days 9 (6 females) and 10 (8 males). Remaining animals (5 males and 4 females) were sacrificed on Day 57

（続く）

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

NP = Assay not performed

ND = No drug detected in plasma

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | | | | | | | | |
| Toxicology Portion | M = 15 | F = 15 | M = 15 | F = 15 | M = 15 | F = 15 | M = 15 | F = 15 |
| Toxicokinetic Portion | M = 4 | F = 4 | M = 8 | F = 8 | M = 8 | F = 8 | M = 8 | F = 8 |
| Clinical Observations | | | | | | | | |
| Rough hair coat | -- | -- | -- | -- | X | X | X | X |
| Inappetence | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X |
| Thinness | -- | -- | -- | -- | X | -- | -- | X |
| Lethargy | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X |
| Hunched posture | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X |
| Cold to touch | -- | -- | X | -- | -- | -- | -- | X |
| Red material (porphyrin staining: eyes, nose, face, forepaws) | -- | -- | X | -- | X | -- | X | X |
| Scant feces | -- | -- | -- | -- | X | -- | X | X |
| Urine stain | -- | -- | -- | -- | X | X | -- | X |
| Yellow discolored urine (concentrated) | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X |
| Eye squint | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X | X |
| Labored breathing | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X | X |
| Dry flaky skin | -- | -- | -- | -- | -- | X | X | X |

-- = no noteworthy findings, X = present,

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 15 | F = 15 | M = 13 | F = 15 | M = 13 | F = 12 | M = 13 | F = 9-10 |
| Hematology [a] | | | | | | | | |
| RBC (× $10^6$/μL) | 7.77 | 7.71 | 8.13 | 7.82 | 8.02 | 8.00 | 8.33 | 8.08 |
| Ht (%) | 44 | 44 | 45 | 44 | 44 | 45 | 47 | 43 |
| Hb (g/dL) | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 17 | 16 |
| Retics ($10^9$/μL) | 171 | 140 | 197 | 151 | 246 | 198* | 181 | 243 |
| WBC (× $10^3$/μL) | 9.20 | 5.88 | 8.28 | 4.55 | 6.89 | 5.02 | 10.32 | 9.59 |
| Lymph ($10^3$/μL) | 7.68 | 5.28 | 5.46* | 3.77* | 4.08* | 3.24* | 3.74 | 3.55 |
| Neut ($10^3$/μL) | 1.30 | 0.47 | 2.49 | 0.59 | 2.52 | 1.50* | 5.65 | 5.15 |
| Baso ($10^3$/μL) | 0.017 | 0.009 | 0.018 | 0.009 | 0.009* | 0.009 | 0.018 | 0.017 |
| Mono ($10^3$/μL) | 0.108 | 0.061 | 0.179 | 0.089 | 0.181 | 0.138* | 0.644 | 0.558 |
| Eosin ($10^3$/μL) | 0.077 | 0.051 | 0.119 | 0.081* | 0.087 | 0.110* | 0.179 | 0.167 |
| Platelet ($10^3$/μL) | 1149 | 1113 | 1120 | 1245 | 1175 | 1152 | 1039 | 1287 |
| Serum Chemistry [a] | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 124 | 130 | 138 | 163* | 145 | 155* | 180 | 187 |
| ALT (U/L) | 33 | 30 | 37 | 36 | 44* | 39* | 51 | 56 |
| ALP (U/L) | 149 | 102 | 107* | 84 | 99* | 65* | 131 | 105 |
| TBIL (mg/dL) | 0.11 | 0.14 | 0.14 | 0.16 | 0.14 | 0.15 | 0.15 | 0.18 |
| BUN (mg/dL) | 13 | 16 | 14 | 16 | 14 | 16 | 20 | 21 |
| GLUC (mg/dL) | 148 | 127 | 123 | 126 | 133 | 120 | 152 | 139 |
| CHOL (mg/dL) | 52 | 53 | 62 | 61 | 63 | 64 | 81 | 58 |
| TRIG (mg/dL) | 39 | 23 | 35 | 30* | 43 | 28 | 57 | 42 |
| Thyroid Hormone [a] | | | | | | | | |
| TSH (ng/mL) | 16 | 11 | 17 | 12 | 16 | 10 | 15 | 18 |
| T3 (ng/dL) | 68 | 63 | 55* | 67 | 53* | 50 | 35 | 41 |
| T4 (μg/dL) | 5 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 2 | 1.5 |

a At end of dosing period. Dosing was discontinued for females and males in the 6 mg/kg/day dose group on Days 8 and 9, respectively. Therefore, values for the 6 mg/kg/day dose group reflect values on Day 9 for females and Day 10 for males.

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used. Due to early termination of the 6 mg/kg/day dose group, there were no corresponding controls, and no statistical comparisons were made.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 10 | F = 10 | M = 8 | F = 10 | M = 9 | F = 7 | M = 8 | F = 6 |
| Organ Weights (%) [a b] | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 10.59 | 6.47 | - 16.8* | - 1.7 | - 16.5* | - 2.8 | - 34.4 | - 13.9 |
| % Body Weight | 2.82 | 2.78 | - 9.6* | + 5.8 | - 3.9 | + 4 | + 3.2 | + 11.5 |
| % Brain Weight | 5.54 | 3.59 | - 18.2* | + 1.1 | - 15.9* | - 3.3 | - 31.2 | - 13.1 |
| Spleen | | | | | | | | |
| Absolute (g) | 0.8400 | 0.4966 | - 21.4* | - 7.2 | - 29.2* | - 17.6 | - 49.9 | - 23.4 |
| % Body Weight | 0.2234 | 0.2135 | - 14.7 | + 0.2 | - 18.8 | - 11.6 | - 20.9 | - 0.7 |
| % Brain Weight | 0.4401 | 0.2747 | - 23.1* | - 4.3 | - 29.1* | - 17.6 | - 48.1 | - 22.2 |
| Lung | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 1.299 | 1.104 | - 4.2 | - 5.6 | - 7.9* | - 3.4 | - 21.2 | - 15.5 |
| % Body Weight | 0.347 | 0.476 | + 3.5 | + 1.7 | + 6.9 | + 4.4 | + 23.9 | + 9.7 |
| % Brain Weight | 0.681 | 0.613 | - 6.2 | - 3.1 | - 7.0 | - 3.6 | - 17.6 | - 14.8 |
| Thymus | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 0.4708 | 0.4035 | - 8 | - 22 | - 19 | - 4.9 | - 53.2 | - 68.6 |
| % Body Weight | 0.1256 | 0.1737 | - 1.4 | - 16.2 | - 8.3 | + 2.8 | - 26.4 | - 60.3 |
| % Brain Weight | 0.2468 | 0.2233 | - 10.5 | - 19.8 | - 18.8 | - 4.9 | - 50.9 | - 68.3 |

a At end of dosing period. Dosing was discontinued for females and males in the 6 mg/kg/day dose group on Days 8 and 9, respectively. Therefore, values for the 6 mg/kg/day dose group reflect values on Day 9 for females and Day 10 for males.

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

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used. Due to early termination of the 6 mg/kg/day dose group, there were no corresponding controls, and no statistical comparisons were made

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 10 | F = 10 | M = 8 | F = 10 | M = 9 | F = 7 | M = 8 | F = 6 |
| Gross Pathology [a, c] | | | | | | | | |
| Adrenal gland | | | | | | | | |
| Discoloration; dark | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Heart | | | | | | | | |
| Enlarged | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Cecum | | | | | | | | |
| Dilation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Ileum | | | | | | | | |
| Dilation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Jejunum | | | | | | | | |
| Discoloration; dark; lumen; yellow | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Dilation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | |
| Discoloration; brown | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discoloration; pale | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Dilation; pelvis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Accumulation; brown; clear; tan | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Lymph N., mandibular | | | | | | | | |
| Enlarged | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skin | | | | | | | | |
| Accumulation; white; hindfoot | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Accumulation; white; tail | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Focus; white; hindfoot | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Focus; white; forefoot | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Thymus | | | | | | | | |
| Discoloration; yellow | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Nodule; dark; brown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

a At end of dosing period. Dosing was discontinued for females and males in the 6 mg/kg/day dose group on Days 8 and 9, respectively. Therefore, values for the 6 mg/kg/day dose group reflect values on Day 9 for females and Day 10 for males.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 10 | F = 10 | M = 8 | F = 10 | M = 9 | F = 7 | M = 8 | F = 6 |
| (cont'd) Gross Pathology [a, c] | | | | | | | | |
| Spleen | | | | | | | | |
| Nodule tan; parenchyma | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Small | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Thymus | | | | | | | | |
| Small | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Bone marrow | | | | | | | | |
| Hyperplasia; myeloid | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Bone-Femur | | | | | | | | |
| Hyperplasia; cartilaginous; epiphysis; | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | |
| Chronic progressive nephropathy | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| mild | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Pancreas | | | | | | | | |
| Atrophy; focal, minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Stomach | | | | | | | | |
| Inflammation; mixed; submucosa | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

a At end of dosing period. Dosing was discontinued for females and males in the 6 mg/kg/day dose group on Days 8 and 9, respectively. Therefore, values for the 6 mg/kg/day dose group reflect values on Day 9 for females and Day 10 for males.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 10 | F = 10 | M = 8 | F = 10 | M = 9 | F = 7 | M = 8 | F = 6 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Stomach | | | | | | | | |
| Necrosis; squamous; epithelium; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Necrosis; mucosal; glandular; focal; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hyperkeratosis | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Edema; submucosa | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Thymus | | | | | | | | |
| Atrophy; mild | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hemorrhage; mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cyst; hemorrhage; adventitia; moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Necrosis | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| mild | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| marked | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Infiltration; histiocytic; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |

a At end of dosing period. Dosing was discontinued for females and males in the 6 mg/kg/day dose group on Days 8 and 9, respectively. Therefore, values for the 6 mg/kg/day dose group reflect values on Day 9 for females and Day 10 for males.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Additional Examinations<br>Postdose Evaluations:<br>End of 28 Day Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 4 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 4 |
| Hematology | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6$/μL) | 7.90 | 7.80 | 7.38 | 7.49 | 7.59 | 7.73 | 7.54 | 7.61 |
| Ht (%) | 43 | 42 | 41 | 42 | 43 | 41 | 42 | 42 |
| Hb (g/dL) | 15 | 15 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Retics ($10^9$/L) | 149 | 103 | 179 | 98 | 134 | 95 | 148 | 86 |
| WBC ($\times 10^3$/μL) | 6.54 | 4.24 | 6.88 | 4.60 | 4.46 | 4.16 | 5.14 | 6.18* |
| Lymph ($\times 10^3$/μL) | 5.44 | 3.80 | 5.42 | 4.19 | 3.61 | 3.58 | 4.02 | 5.26* |
| Neut ($\times 10^3$/μL) | 0.94 | 0.31 | 1.30 | 0.28 | 0.71 | 0.43 | 0.97 | 0.63* |
| Baso ($\times 10^3$/μL) | 0.010 | 0.004 | 0.006 | 0.003 | 0.006 | 0.002 | 0.004 | 0.010 |
| Mono ($\times 10^3$/μL) | 0.058 | 0.054 | 0.076 | 0.055 | 0.038 | 0.056 | 0.052 | 0.095 |
| Eosin ($\times 10^3$/μL) | 0.062 | 0.070 | 0.076 | 0.058 | 0.072 | 0.076 | 0.076 | 0.140 |
| Platelet ($10^3$/μL) | 977 | 1025 | 1056 | 1016 | 945 | 882 | 998 | 931 |
| Serum Chemistry | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 133 | 95 | 128 | 118 | 117 | 108 | 141 | 109 |
| ALT (U/L) | 31 | 31 | 33 | 31 | 30 | 31 | 37 | 33 |
| ALP (U/L) | 114 | 62 | 93 | 70 | 124 | 60 | 91 | 74 |
| TBIL (mg/dL) | 0.10 | 0.10 | 0.12 | 0.10 | 0.12 | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| UREA (mg/dL) | 15 | 17 | 15 | 16 | 14 | 15 | 14 | 16 |
| GLUC (mg/dL) | 194 | 162 | 191 | 170 | 162 | 148 | 204 | 147 |
| CHOL (mg/dL) | 50 | 56 | 55 | 57 | 44 | 55 | 58 | 45 |
| TRIG (mg/dL) | 48 | 33 | 34 | 33 | 30 | 29 | 39 | 30 |
| Thyroid Hormone | | | | | | | | |
| TSH (ng/mL) | 12 | 6 | 9 | 8 | 10 | 8 | 13 | 7 |
| T3 (ng/dL) | 54 | 74 | 64 | 66 | 64 | 74 | 71 | 64 |
| T4 (μg/dL) | 4 | 3 | 5 | 2 | 4 | 3 | 5 | 3 |

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.5 | | 3 | | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (cont'd) Postdose Evaluations: End of 28 Day Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 4 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 4 |
| Organ Weights (%)[a] | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 12.64 | 7.10 | - 0.8 | + 2.1 | - 5.5 | - 11.3 | + 5.7 | - 7.7 |
| % Body Weight | 2.64 | 2.58 | + 5.3 | + 7.8 | + 8.3 | + 2.3 | + 3.8 | + 4.73 |
| % Brain Weight | 6.62 | 3.60 | - 6.3 | - 0.6 | - 9.4 | - 8.9 | - 1.8 | - 2.8 |
| Spleen | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 0.84 | 0.53 | + 2.8 | + 8.9 | 12.7 | - 10.0 | + 10.4 | - 7.7 |
| % Body Weight | 0.175 | 0.195 | + 9.4 | + 14.1 | + 0.5 | + 3.7 | + 9.7 | + 2.7 |
| % Brain Weight | 0.439 | 0.268 | - 3.6 | + 5.9 | - 16.2 | - 7.7 | + 2.4 | - 2.8 |
| Lung | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 1.56 | 1.17 | - 9.5 | - 12.0 | - 14.7* | - 13.6 | - 0.6 | - 5.2 |
| % Body Weight | 0.326 | 0.434 | - 3.7 | - 8.3 | - 1.2 | - 0.9 | - 1.2 | + 4.4 |
| % Brain Weight | 0.816 | 0.596 | - 14.5 | - 14.4 | - 17.9* | - 11.7 | - 7.4 | - 0.5 |
| Organ Weights (%)[a] | | | | | | | | |
| Thymus | | | | | | | | |
| Absolute Weight (g) | 0.34 | 0.36 | + 6.5 | - 3.0 | + 7.4 | - 6.7 | + 31.3 | - 9.0 |
| % Body Weight | 0.071 | 0.133 | + 13.2 | + 1.7 | + 23.5 | + 7.1 | + 30.5 | + 0.6 |
| % Brain Weight | 0.178 | 0.184 | + 0.6 | - 5.7 | + 2.7 | - 5.5 | + 21.6 | - 4.4 |

a For controls, group means are shown. For treated groups, the direction (+ = increase; - = decrease) and percent differences from controls are shown. Statistical difference is based on actual data (not on the percent differences).

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

Report Title: A 6-Month Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Sprague-Dawley Rats With a 2-Month Recovery
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley
Initial Age: 7 – 10 weeks
Date of First Dose: [redacted]
Special Features:
Duration of Dosing: 6 months
Duration of Postdose: 2 months
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle/Formulation: 25 mM citrate buffer, pH 2.75/Solution
Test Article: Ponatinib
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: QAA00193
No Observed Adverse Effect Level: 0.25 mg/kg/day

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | | | | | | | | |
| Toxicology Portion | M = 25 | F = 25 | M = 25 | F = 25 | M = 25 | F = 25 | M = 25 | F = 25 |
| Toxicokinetic Portion | M = 3 | F = 3 | M = 9 | F = 9 | M = 9 | F = 9 | M = 9 | F = 9 |
| Toxicokinetics: $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | | | |
| Day 1 | ND | ND | [a] | 16[b] | 134 | 201 | 550 | 810 |
| Day 28 | ND | ND | 16[b] | 21[b] | 257 | 277 | 936 | 999 |
| Day 91 | ND | ND | 84 | 27[b] | 411 | 360 | 974 | 1081 |
| Day 182 | ND | ND | 92 | 24[b] | 445 | 374 | 1434 | 1064 |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| Died or Sacrificed Moribund[c] | | | | | | | | |
| Toxicology Portion | 0 (1) | 0 (2) | 1 | 0 (1) | 4 | 0 (1) | 10 | 5 |
| Toxicokinetic Portion | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 2 |
| Body Weight (%): Week 4[d] | 409 | 257 | - 2.3 | - 0.9 | - 6.7 | - 1.7 | - 12.4* | - 8.0* |
| Body Weight (%): Week 26[d] | 627 | 329 | - 3.6 | - 0.1 | - 14.0* | - 6.1* | - 23.1* | - 12.3* |
| Food Consumption (%): Week 4[d] | 31.6 | 23.0 | - 2.2 | + 1.3 | - 4.4 | - 1.7 | - 10.4* | - 6.5 |
| Food Consumption (%): Week 26[d] | 32.3 | 22.0 | - 5.6 | + 0.5 | - 9.0 | - 1.8 | - 14.6* | - 3.2 |
| Clinical Observations | | | | | | | | |
| No Ponatinib-related clinical observations | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

-- = No noteworthy findings

a Value not reportable; quantifiable plasma concentration time points less than 3

b $AUC_{8h}$

c Ponatinib-related mortality/moribundity (number in parenthesis) = additional mortality/moribundity considered unrelated to Ponatinib.

（続く）

d For controls, group means are shown. For treated groups, the direction (+ = increase; - = decrease) and percent differences from controls are shown. Statistical difference is based on actual data (not on the percent differences).

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

ND = No drug detected in plasma

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 24 | F = 20 | M = 24 | F = 23 | M = 22 | F = 21 | M = 16 | F = 20 |
| Hematology [a] | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6$/μL) | 8.69 | 7.77 | 8.66 | 7.73 | 8.78 | 7.86 | 8.25 | 8.35* |
| Ht (%) | 45 | 43 | 44 | 42 | 45 | 42 | 43 | 45 |
| Hb (g/dL) | 15 | 14 | 15 | 14 | 15 | 14 | 14 | 15* |
| WBC ($\times 10^3$/μL) | 7.89 | 4.73 | 7.08 | 4.82 | 8.52 | 4.82 | 10.01 | 5.14 |
| Lymph ($10^3$/μL) | 6.20 | 3.67 | 5.39 | 3.76 | 6.01 | 3.36 | 5.10 | 2.95 |
| Neut ($10^3$/μL) | 1.32 | 0.834 | 1.33 | 0.831 | 2.03* | 1.18 | 4.16* | 1.82* |
| Baso ($10^3$/μL) | 0.005 | 0.002 | 0.003 | 0.001 | 0.004 | 0.001 | 0.004 | 0.003 |
| Mono ($10^3$/μL) | 0.192 | 0.114 | 0.193 | 0.117 | 0.238 | 0.134 | 0.374* | 0.204* |
| Eosin ($10^3$/μL) | 0.108 | 0.076 | 0.115 | 0.080 | 0.164* | 0.110 | 0.290* | 0.137* |
| Platelet ($10^3$/μL) | 1220 | 1121 | 1170 | 1135 | 1229 | 1172 | 1469* | 1279* |
| Serum Chemistry [a] | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 149 | 166 | 148 | 162 | 135 | 158 | 131 | 183 |
| ALT (U/L) | 59 | 69 | 76 | 71 | 44 | 60 | 40 | 61 |
| ALP (U/L) | 96 | 47 | 122 | 42 | 78 | 43 | 62* | 34 |
| TBIL (mg/dL) | 0.13 | 0.17 | 0.17 | 0.18 | 0.16 | 0.18 | 0.17 | 0.18 |
| BUN (mg/dL) | 15 | 16 | 14 | 16 | 15 | 16 | 22* | 16 |
| CRE (mg/dL) | 0.41 | 0.46 | 0.42 | 0.48 | 0.41 | 0.48 | 0.48* | 0.42 |
| GLUC (mg/dL) | 257 | 197 | 239 | 196 | 214 | 198 | 194 | 156 |
| CHOL (mg/dL) | 88 | 112 | 91 | 119 | 84 | 103 | 170* | 106 |
| TRIG (mg/dL) | 100 | 67 | 83 | 67 | 61* | 56 | 161 | 71 |
| Total Protein (g/dL) | 6.5 | 7.5 | 6.6 | 7.6 | 6.2 | 7.1 | 5.6* | 6.3* |
| Albumin (g/dL) | 3.2 | 4.0 | 3.3 | 4.1 | 3.1 | 3.8 | 2.6* | 3.3* |
| Globulin (g/dL) | 3.3 | 3.5 | 3.3 | 3.5 | 3.1 | 3.4 | 2.9 | 3.0* |

a At end of dosing period.

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Coagulation [a] (N) | (15) | (13) | (13) | (15) | (12) | (15) | (10) | (11) |
| PT (seconds) | 15.15 | 13.60 | 15.04 | 13.49 | 14.71 | 13.67 | 14.29* | 13.64 |
| APTT (seconds) | 15.79 | 16.42 | 15.98 | 16.36 | 15.98 | 16.97 | 15.04 | 16.52 |
| FIB (mg/dL) | 298 | 224 | 319 | 245 | 342 | 241 | 373* | 270* |
| Urinalysis [a, c] (N) | (24) | (20) | (24) | (23) | (22) | (21) | (16) | (20) |
| Protein (mg/dL) | | | | | | | | |
| Negative/Trace | 0/9 | 6/10 | 1/10 | 6/10 | 0/10 | 1/10 | 0/6 | 3/9 |
| 30 | 1/9 | 3/10 | 1/10 | 2/10 | 2/10 | 6/10 | 0/6 | 0/9 |
| 100 | 5/9 | 1/10 | 5/10 | 1/10 | 5/10 | 1/10 | 0/6 | 2/9 |
| ≥ 300 | 3/9 | 0/10 | 3/10 | 1/10 | 3/10 | 2/10 | 6/6 | 4/9 |
| Organ Weights (%) [a b] | | | | | | | | |
| Thymus (No. Weighed) | (15) | (13) | (14) | (15) | (12) | (15) | (10) | (11) |
| Absolute Weight | 0.1765 | 0.1758 | + 4 | + 3.2 | - 17.3 | - 16.1 | - 30.3* | - 7.9 |
| % Body Weight | 0.0305 | 0.0564 | - 1 | + 5.1 | - 8.5 | - 9.9 | - 12.5 | + 3.4 |
| % Brain Weight | 0.0806 | 0.0892 | + 5.5 | + 2.4 | - 16.3 | - 16.7 | - 27.5* | - 8.1 |
| Ovary (No. Weighed) | | (13) | | | | | | |
| Absolute | NA | 0.0644 | NA | + 0.2 | NA | + 29.0 | NA | + 59.5* |
| % Body Weight | NA | 0.0206 | NA | + 1.9 | NA | + 40.3* | NA | + 78.2* |
| % Brain Weight | NA | 0.0326 | NA | + 0.3 | NA | + 28.5 | NA | + 59.8* |

NA = not applicable

a At end of dosing period.

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

c Incidence

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Gross Pathology [a, c] | | | | | | | | |
| No. Examined | 15 | 13 | 14 | 15 | 12 | 15 | 10 | 11 |
| Skin | | | | | | | | |
| Accumulation, tan/green, inguinal | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 1 | 6 |
| Nodule, firm, inguinal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Preputial Gland | | | | | | | | |
| Accumulation, green | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 1 | NA |
| Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| No. Examined | 15 | 13 | 14 | 15 | 12 | 15 | 10 | 11 |
| Bone-Femur | | | | | | | | |
| Reduced chondrocytes, physis | | | | | | | | |
| minimal | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 | 1 | 1 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 9 | 10 |
| Reduced trabecular bone | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1 | 7 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | |
| Chronic progressive nephropathy | | | | | | | | |
| minimal | 4 | 1 | 6 | 1 | 9 | 1 | 2 | 4 |
| mild | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | 1 |
| Thymus | | | | | | | | |
| Lymphoid depletion | | | | | | | | |
| minimal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| mild | 3 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 8 | 5 |

a At end of dosing period.

c Incidence

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Additional Examinations<br>Postdose Evaluations:<br>End of 2 Month Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 9 | F = 10 | M = 10 | F = 9 | M = 9 | F = 9 | M = 5 | F = 9 |
| Hematology | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6$/μL) | 8.19 | 7.25 | 8.26 | 7.11 | 8.50 | 7.09 | 7.33* | 7.53 |
| Ht (%) | 42 | 40 | 42 | 39 | 43 | 40 | 40 | 41 |
| Hb (g/dL) | 14 | 13 | 14 | 13 | 14 | 13 | 13 | 14 |
| WBC ($\times 10^3$/μL) | 6.64 | 4.64 | 6.72 | 3.98 | 7.88 | 4.72 | 8.44 | 4.26 |
| Lymph ($10^3$/μL) | 4.76 | 3.00 | 5.14 | 3.20 | 6.04 | 3.10 | 6.01 | 2.78 |
| Neut ($10^3$/μL) | 1.58 | 1.38 | 1.22 | 0.60 | 1.40 | 1.34 | 2.01 | 1.20 |
| Baso ($10^3$/μL) | 0.002 | 0.001 | 0.002 | 0.000 | 0.002 | 0.000 | 0.004 | 0.000 |
| Mono ($10^3$/μL) | 0.164 | 0.130 | 0.174 | 0.098 | 0.239* | 0.157 | 0.224 | 0.152 |
| Eosin ($10^3$/μL) | 0.112 | 0.094 | 0.120 | 0.058 | 0.132 | 0.093 | 0.122 | 0.082 |
| Platelets ($10^3$/μL) | 1184 | 1047 | 1092 | 943 | 1186 | 1085 | 1341 | 1125 |
| Serum Chemistry | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 186 | 171 | 163 | 127 | 140 | 247 | 141 | 207 |
| ALT (U/L) | 85 | 77 | 56 | 54 | 40 | 111 | 34 | 101 |
| ALP (U/L) | 88 | 34 | 80 | 38 | 74 | 43 | 58 | 30 |
| TBIL (mg/dL) | 0.11 | 0.16 | 0.13 | 0.14 | 0.11 | 0.13 | 0.18* | 0.18 |
| UREA (mg/dL) | 15 | 16 | 16 | 15 | 16 | 16 | 31* | 16 |
| GLUC (mg/dL) | 380 | 279 | 287* | 277 | 303* | 260 | 240* | 230 |
| CHOL (mg/dL) | 86 | 101 | 83 | 99 | 76 | 110 | 187 | 101 |
| TRIG (mg/dL) | 99 | 83 | 71 | 77 | 65 | 84 | 120 | 67 |
| Total Protein (g/dL) | 6.2 | 6.9 | 5.9 | 6.8 | 5.8* | 7.1 | 5.7* | 6.5 |
| Albumin (g/dL) | 2.9 | 3.7 | 2.9 | 3.7 | 2.9 | 3.7 | 2.5* | 3.5 |
| Globulin (g/dL) | 3.2 | 3.2 | 3.0 | 3.1 | 2.9* | 3.4 | 3.2 | 3.0 |
| Coagulation | | | | | | | | |
| PT (seconds) | 15.69 | 14.56 | 15.59 | 14.57 | 15.27 | 14.68 | 15.36 | 14.58 |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Additional Examinations<br>Postdose Evaluations:<br>End of 2 Month Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 9 | F = 10 | M = 10 | F = 9 | M = 9 | F = 9 | M = 5 | F = 9 |
| APTT (seconds) | 15.71 | 16.49 | 15.87 | 15.57 | 16.42 | 15.82 | 15.26 | 16.62 |
| FIB (mg/dL) | 312 | 211 | 312 | 194 | 305 | 227 | 449* | 231 |

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (cont'd) Postdose Evaluations: End of 2 Month Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 9 | F = 10 | M = 10 | F = 9 | M = 9 | F = 9 | M = 5 | F = 9 |
| Urinalysis [c] | | | | | | | | |
| Protein (mg/dL) | | | | | | | | |
| Negative/Trace | 0/9 | 7/10 | 0/10 | 6/9 | 0/9 | 2/9 | 0/5 | 0/9 |
| 30 | 2/9 | 3/10 | 2/10 | 1/9 | 0/9 | 5/9 | 0/5 | 2/9 |
| 100 | 1/9 | 0/10 | 4/10 | 1/9 | 6/9 | 2/9 | 0/5 | 3/9 |
| ≥ 300 | 6/9 | 0/10 | 4/10 | 1/9 | 3/9 | 0/9 | 5/5 | 4/9 |
| Histopathology [c] | | | | | | | | |
| Bone – Femur | | | | | | | | |
| Reduced chondrocytes; Physis | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 1 | 5 | 9 |
| Reduced Trabecular Bone | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 5 | 1 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | |
| Chronic Progressive Nephropathy | | | | | | | | |
| minimal | 5 | 1 | 4 | 1 | 6 | 3 | 1 | 3 |
| mild | 3 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |

c Incidence.

Report Title: 28-Day Oral Toxicity Study of AP24534 with Toxicokinetics in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Species/Strain: | Monkey/Cynomolgus | Duration of Dosing: | 28 Days | Test Article: | Ponatinib |
| Initial Age: | 2-4 Years | Duration of Postdose: | 28 Days | Location in CTD: | Section 4.2.3.2 |
| Date of First Dose: | [redacted] | Method of Administration: | Oral gavage | Study Number: | QAA00121 |
| Special Features: | | Vehicle/Formulation: | 25 mM citrate buffer, pH 2.75/Solution | | |

No Observed Adverse Effect Level: 1 mg/kg/day

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 |
| Toxicokinetics: AUC (ng·h/mL) | | | | | | | | |
| Day 1 | ND | ND | 97 | 45 | 847 | 483 | 1060 | 1970 |
| Day 28 | ND | ND | 162 | 115 | 1240 | 1670 | 4310 | 7000 |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Body Weight (%)[a]: Day 7 | 4.12 | 2.78 | - 12.1* | - 12.2 | - 15.0* | - 2.2 | - 13.1* | - 12.9 |
| Body Weight (%)[a]: Day 21 | 4.16 | 3.00 | - 13.5* | - 17.3 | - 13.5* | - 14.0 | - 27.9* (N = 4) | - 23.3* (N = 4) |
| Body Weight (%)[a]: Day 29 | 4.22 | 2.84 | - 10.4 | - 16.2* | - 7.1 | - 12.7 | - 24.2 (N = 3) | - 28.5* (N = 4) |
| Food Consumption: No. of observations/Total No. of observations (%) Day 1-29 | | | | | | | | |
| Low | 21/135 (16) | 3/135 (2.2) | 16/135 (12) | 23/135 (17) | 39/135 (29) | 20/135 (15) | 46/119 (39) | 52/125 (42) |
| Scant | 1/135 (0.7) | 0/135 (0) | 6/135 (4.4) | 1/135 (0.7) | 2/135 (1.5) | 8/135 (5.9) | 36/119 (30) | 26/125 (21) |

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

ND = No drug detected in plasma

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 |
| Clinical Observations | | | | | | | | |
| Dry flaky skin | X | -- | -- | -- | X | X | X | X |
| Skin erythema | X | X | -- | -- | X | -- | X | X |
| Scratching | -- | -- | -- | X | -- | -- | X | X |
| Soft feces | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Lethargic | -- | -- | -- | -- | -- | X | X | X |
| Cold to touch | -- | -- | -- | -- | -- | X | -- | -- |
| Dehydrated | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X | X |
| Hunched posture | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X | X |
| Inappetance | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X | -- |
| Recumbent | -- | -- | -- | -- | -- | -- | X | -- |
| Ophthalmology | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Electrocardiology<br>Systolic heart murmurs | -- | -- | X | -- | -- | X | X | X |

-- = no noteworthy findings

X = present

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 3 | F = 4 |
| Hematology [a] | | | | | | | | |
| RBC (× $10^6$/μL) | 6.26 | 5.36 | 6.07 | 5.48 | 5.82 | 5.41 | 5.76 | 5.15 |
| Ht (%) | 40 | 36 | 39 | 35 | 38 | 34 | 33* | 32* |
| Hb (g/dL) | 13 | 12 | 13 | 11 | 12 | 11 | 11* | 10* |
| MCV (fL) | 64 | 68 | 64 | 64 | 65 | 63 | 58* | 63 |
| MCH (pg) | 20.9 | 21.5 | 21.0 | 20.4 | 21.0 | 19.7* | 18.7* | 19.3* |
| WBC (× $10^3$/μL) | 9.62 | 9.56 | 13.72 | 10.92 | 14.76 | 10.54 | 10.47 | 11.23 |
| Lymph (× $10^3$/μL) | 5.03 | 4.58 | 6.87 | 5.27 | 6.02 | 5.57 | 3.24 | 3.98 |
| Neut (× $10^3$/μL) | 3.46 | 4.07 | 5.62 | 4.40 | 7.33 | 3.71 | 5.73 | 5.83 |
| Platelet ($10^3$/μL) | 359 | 464 | 456 | 422 | 463 | 485 | 512 | 565 |
| Serum Chemistry [a] | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 38 | 37 | 41 | 53 | 42 | 43 | 26 | 51 |
| ALT (U/L) | 47 | 50 | 54 | 54 | 55 | 48 | 37 | 53 |
| ALP (U/L) | 788 | 445 | 692 | 461 | 546 | 322 | 489 | 303 |
| GGT (U/L) | 147 | 98 | 127 | 77 | 108 | 72 | 90 | 59 |
| TBIL (mg/dL) | 0.26 | 0.20 | 0.28 | 0.26 | 0.22 | 0.24 | 0.23 | 0.20 |
| BUN (mg/dL) | 20 | 19 | 18 | 14 | 17 | 17 | 22 | 15 |
| GLUC (mg/dL) | 83 | 65 | 75 | 92 | 87 | 89 | 65 | 79 |
| CHOL (mg/dL) | 81 | 100 | 83 | 98 | 85 | 98 | 96 | 82 |
| TRIG (mg/dL) | 37 | 52 | 40 | 41 | 42 | 60 | 110 | 80 |
| AMYLASE (U/L) | 216 | 222 | 190 | 183 | 201 | 230 | 211 | 163 |
| LIPASE (U/L) | 13.8 | 9.6 | 15.4 | 7.8 | 10.8 | 7.8 | 42.7 | 18.5 |
| ALB | 4.2 | 4.0 | 4.2 | 3.9 | 4.0 | 3.8 | 2.8* | 3.3* |
| A:G ratio | 1.40 | 1.32 | 1.26 | 1.24 | 1.22 | 1.18 | 0.67 | 0.95* |
| Thyroid Hormone[a] | | | | | | | | |
| TSH (ng/mL) | 5.32 | 4.00 | 4.76 | 3.50 | 4.46 | 5.20 | 6.30 | 5.90* |
| T3 (ng/dL) | 118 | 140 | 132 | 110 | 122 | 108 | 44* | 111 |
| T4 (μg/dL) | 3.9 | 5.24 | 5.54* | 5.52 | 6.28* | 5.72 | 6.37* | 8.08 |

a　At end of dosing period.

（続く）

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 5 | F = 5 | M = 3 | F = 4 |
| Coagulation [a] | | | | | | | | |
| PT (seconds) | 10.5 | 10.3 | 10.2 | 10.1 | 10.3 | 10.4 | 10.2 | 9.5 |
| APTT (seconds) | 19.6 | 19.4 | 19.0 | 18.8 | 19.2 | 19.7 | 20.2 | 20.3 |
| FIB (mg/dL) | 224 | 232 | 202 | 211 | 244 | 203 | 316* | 297 |
| Organ Weights (%) [a b] | | | | | | | | |
| Adrenal (No. Weighed) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (2) | (3) |
| Absolute Weight (g) | 0.577 | 0.722 | + 1.1 | - 20.8 | + 35.9* | - 15 | + 38.0 | - 11.2 |
| % Body Weight | 0.0140 | 0.0237 | + 23.6 | - 1.7 | + 45* | - 4.2 | + 82.1 | + 15.2 |
| % Brain Weight | 0.0077 | 0.0113 | + 7.8 | - 26.5 | + 46.8 | - 17.7 | + 42.9 | - 11.5 |
| Ovary (No. Weighed) | | (3) | | (3) | | (3) | | (3) |
| Absolute (g) | NA | 0.370 | NA | - 41.1 | NA | - 33.5 | NA | - 61.9 |
| % Body Weight | NA | 0.0117 | NA | - 23.1 | NA | - 25.6 | NA | - 48.7 |
| % Brain Weight | NA | 0.0060 | NA | - 45 | NA | - 33.3 | NA | - 61.7 |
| Seminal Vesicles (No.) | (3) | | (3) | | (3) | | (2) | |
| Absolute (g) | 6.853 | NA | - 54.0* | NA | - 52.9* | NA | - 61.0 | NA |
| % Body Weight | 0.167 | NA | - 41.9 | NA | - 50.3 | NA | - 49.1 | NA |
| % Brain Weight | 0.087 | NA | - 46 | NA | - 46 | NA | - 54 | NA |
| Thymus (No. Weighed) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (2) | (3) |
| Absolute Weight (g) | 1.893 | 4.413 | + 46 | - 46.5 | - 3.3 | - 48.9 | - 74.1 | - 79.9 |
| % Body Weight | 0.047 | 0.157 | + 76.6 | - 38.2 | + 6.4 | - 47.1 | - 68.1 | - 79 |
| % Brain Weight | 0.023 | 0.070 | + 73.9 | - 52.9 | + 17.4 | - 52.9 | - 56.5 | - 75.7 |
| Uterus (No. Weighed) | | (3) | | (3) | | (3) | | (3) |
| Absolute Weight (g) | NA | 3.903 | NA | - 52.0 | NA | - 47.8 | NA | - 80.8 |
| % Body Weight | NA | 0.127 | NA | - 39.4 | NA | - 44.9 | NA | - 74.0 |
| % Brain Weight | NA | 0.063 | NA | - 57.1 | NA | - 52.4 | NA | - 79.4 |

NA = not applicable

a At end of dosing period.

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

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| Gross Pathology [a, c] | | | | | | | | |
| Adrenal | | | | | | | | |
| Discoloration; dark | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Pancreas | | | | | | | | |
| Thick; diffuse | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Adhesion; capsule; focal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Skin | | | | | | | | |
| Crust; widespread | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Crust; tail | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Crust; head | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Crust; neck; widespread | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Crust; brown | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Crust; brown; tail; red | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Crust; left forelimb | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Crust; right forelimb | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Focus; brown; forelimb; left | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Focus; pink; forelimb; red; right | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Focus; red; hindfoot; right | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thymus | | | | | | | | |
| Discoloration; purple; red | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Small | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Thyroid | | | | | | | | |
| Small | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Cyst; bilateral; few | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Adrenal | | | | | | | | |
| Vacuolation; decreased; cytoplasmic; zona fasciculata; moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Infiltration; mononuclear cell; cortex; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Bone Marrow: Sternum | | | | | | | | |
| Hyperplasia; erythroid; mild | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Hyperplasia; myeloid; moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Infiltration; lymphocytic; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Cecum | | | | | | | | |
| Depletion; lymphoid; mucosa-associated lymphoid tissue; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Epididymis | | | | | | | | |
| Debris; cellular; lumen; mild | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA |
| Immature | 0 | NA | 1 | NA | 1 | NA | 1 | NA |

NA = not applicable

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Heart | | | | | | | | |
| Infiltration; mixed cell; coronary groove | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Atrophy; adipocyte; coronary groove; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Granulomatous; fat; coronary groove; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| Ileum | | | | | | | | |
| Depletion; lymphoid; mucosa-associated lymphoid tissue; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| L. Node: Mandibular | | | | | | | | |
| Depletion; lymphoid | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| L. Node: Mesenteric | | | | | | | | |
| Depletion; lymphoid | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Ovary | | | | | | | | |
| Cyst; unilateral | | | | | | | | |
| minimal | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 |
| mild | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 |
| Corpus luteum; bilateral | NA | 2 | NA | 1 | NA | 2 | NA | 0 |
| Atresia; follicular; increased | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 3 |

NA = not applicable

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Pancreas | | | | | | | | |
| Atrophy; acinar cell; diffuse; marked | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Depletion; zymogen; acinar cell; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Fibrosis; diffuse; marked | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Fibrosis; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Hemorrhage; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Necrosis; acinar cell | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Inflammation; chronic; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Inflammation; chronic; multifocal; minimal | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| Inflammation; acute; Fibrinous; multifocal; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Edema; diffuse; moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Inflammation; subacute; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Fibroplasia; interstitium; diffuse; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Fibroplasia; interstitium; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Regeneration; acinar cell; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Ectopia; splenic; mild | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Adhesion; moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Salivary Gl. | | | | | | | | |
| Infiltration; mononuclear cell; increased; minimal | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Skin | | | | | | | | |
| Acanthosis | | | | | | | | |
| mild | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Fibrosis; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Fibrosis; subcutaneous; moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Hemorrhage; dermis; minimal | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hemorrhage; dermis; subcutaneous; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hemorrhage; subcutaneous; minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperkeratosis | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Inflammation; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Skin | | | | | | | | |
| Necrosis; epidermis; mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ulceration; focal; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Inflammation; acute | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Edema | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| mild | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Crust | | | | | | | | |
| mild | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| marked | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Bacteria | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| Inflammation; chronic | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trichogranuloma; subcutaneous; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Spleen | | | | | | | | |
| Depletion; lymphoid; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| Hyperplasia; lymphoid; white pulp; follicle | | | | | | | | |
| minimal | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| mild | 2 | 1 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Fibrosis; focal; minimal | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Stomach | | | | | | | | |
| Erosion. Mucosa; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Fibrosis; serosa; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Hyperplasia; increased; mucosa-associated; lymphoid tissue | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| mild | 1 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Infiltration; mononuclear cell; increased; mucosa; mild | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Infiltration; neutrophilic; mucosa; minimal | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Depletion; lymphoid; mucosa-associated lymphoid tissue; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Testes | | | | | | | | |
| Degeneration; germinal epithelium; minimal | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA |
| Immature | 0 | NA | 1 | NA | 1 | NA | 1 | NA |
| Thymus | | | | | | | | |
| Depletion; lymphoid | | | | | | | | |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |

NA = not applicable

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Thyroid | | | | | | | | |
| Atrophy; follicle; multifocal | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Necrosis; single cell; epithelium, follicle; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ectopia; lymphoid | | | | | | | | |
| mild | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Infiltration; mononuclear cell; minimal | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| Hemorrhage; unilateral; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Infiltration; mixed cell | | | | | | | | |
| minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Fibroplasia; interstitium; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Regeneration; follicular cell; minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Pigment; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Edema; interstitium; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Inflammation; granulomatous, interstitium; fat; focal; minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 3 | F = 3 | M = 2 | F = 3 |
| (cont'd) Histopathology [a, c] | | | | | | | | |
| Tongue | | | | | | | | |
| Hyperplasia, mucosa; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Infiltration; mononuclear cell; increased | | | | | | | | |
| mild | 0 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| moderate | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Inflammation; Granulomatous; submucosa; focal; minimal | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Degeneration; myofiber; minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infiltration; eosinophilic; mild | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

a At end of dosing period.

c Incidence.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Additional Examinations<br>Postdose Evaluations:<br>End of 28 Day Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 | M = 1 | F = 1 |
| Hematology | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6/\mu L$) | 6.72 | 6.13 | 6.91 | 6.64 | 6.52 | 6.39 | 6.46 | 6.49 |
| Ht (%) | 42 | 39 | 45 | 39 | 43 | 37 | 41 | 40 |
| Hb (g/dL) | 14 | 13 | 15 | 13 | 14 | 12 | 14 | 13 |
| WBC ($\times 10^3/\mu L$) | 12.55 | 10.60 | 7.95 | 9.20 | 10.10 | 15.45 | 34.00 | 13.30 |
| Lymph ($10^3/\mu L$) | 4.90 | 6.00 | 5.34 | 6.01 | 6.58 | 3.95 | 5.19 | 4.63 |
| Neut ($10^3/\mu L$) | 6.24 | 3.98 | 1.83 | 2.51 | 2.72 | 10.62 | 27.31 | 7.93 |
| Platelet ($10^3/\mu L$) | 340 | 420 | 486 | 370 | 344 | 423 | 432 | 368 |
| Serum Chemistry | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 54 | 48 | 57 | 34 | 78 | 38 | 46 | 32 |
| ALT (U/L) | 39 | 79 | 37 | 63 | 42 | 45 | 40 | 38 |
| ALP (U/L) | 892 | 552 | 891 | 568 | 936 | 345 | 630 | 443 |
| GGT (U/L) | 125 | 135 | 160 | 123 | 176 | 88 | 201 | 109 |
| TBIL (mg/dL) | 0.25 | 0.20 | 0.25 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| UREA (mg/dL) | 13.5 | 21.5 | 15.5 | 15.5 | 21.0 | 16.0 | 17.0 | 10.0 |
| GLUC (mg/dL) | 101 | 83 | 143 | 78 | 114 | 103 | 90 | 94 |
| CHOL (mg/dL) | 99 | 113 | 80 | 95 | 93 | 114 | 105 | 93 |
| TRIG (mg/dL) | 44 | 40 | 37 | 45 | 39 | 41 | 38 | 54 |
| Amylase (U/L) | 146 | 256 | 248 | 239 | 204 | 287 | 213 | 157 |
| Lipase (U/L) | 10.5 | 14.0 | 15.0 | 19.0 | 17.0 | 12.5 | 7.0 | 9.0 |
| Thyroid Hormones | | | | | | | | |
| TSH (ng/mL) | 4.15 | 2.75 | 2.75 | 3.05 | 2.90 | 2.95 | 3.30 | 3.40 |
| T3 (ng/dL) | 105 | 143 | 100 | 109 | 96 | 120 | 98 | 131 |
| T4 (µg/dL) | 3.20 | 4.55 | 3.10 | 4.00 | 3.95 | 3.60 | 2.30 | 3.40 |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 1.0 | | 2.5 | | 5.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (cont'd) Postdose Evaluations: End of 28 Day Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 | M = 1 | F = 1 |
| Coagulation | | | | | | | | |
| PT (sec) | 12.0 | 10.5 | 10.9 | 10.9 | 10.7 | 10.3 | 10.2 | 10.7 |
| APTT (seconds) | 20.8 | 18.6 | 18.7 | 19.0 | 18.5 | 18.5 | 17.3 | 18.3 |
| FIB (mg/dL) | 330 | 197 | 213 | 159 | 180 | 309 | 187 | 182 |
| Organ Weights (%) [b] | | | | | | | | |
| Thymus (No. Weighed) | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Absolute Weight (g) | 5.19 | 5.53 | + 4.4 | - 22.8 | - 27.3 | - 44.3 | + 0.9 | - 30.1 |
| % Body Weight | 0.130 | 0.180 | + 7.7 | - 19.4 | - 19.2 | - 38.9 | + 7.7 | - 16.7 |
| % Brain Weight | 0.070 | 0.085 | + 7.1 | - 23.5 | - 14.3 | - 41.2 | 0.0 | - 17.6 |
| Histopathology[c] | | | | | | | | |
| Thyroid (No. Exam) | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Atrophy; follicle; multifocal; mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

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

c Incidence.

* Statistically significant difference from control value; $p \leq 0.05$, Dunnet's test or Kruskal-Wallis with Dunn's procedure. Refer to study report for actual significance level and further details on statistical tests used.

Report Title: A 6-month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys With a 2-month Recovery
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Initial Age: 2 years to 3 years and 10 months
Date of First Dose: [redacted]
Special Features:
Duration of Dosing: 6 months
Duration of Postdose: 2 months
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle/Formulation: 25 mM citrate buffer, pH 2.75/Solution
Test Article: Ponatinib
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: QAA00194
No Observed Adverse Effect Level: < 0.25 mg/kg/day

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 |
| Toxicokinetics: $AUC_{24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | | | |
| Day 1 | ND | ND | 20 | 20 | 68 | 73 | 416 | 356 |
| Day 91 | ND | ND | 18 | 27 | 62 | 125 | 404 | 1057 |
| Day 182 | ND | ND | 19 | 17 | 141 | 78 | 533 | 681 |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Body Weight[a,b] | 3.78 | 3.18 | - 4.8 | - 3.5 | - 4.8 | - 4.1 | - 3.4 | - 6.3 |
| Clinical Observations | | | | | | | | |
| Ponatinib-related clinical observations | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

-- = no noteworthy findings
a At end of dosing period
b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on percent difference).
ND No drug detected in plasma

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 |
| Hematology [a] | | | | | | | | |
| RBC (× $10^6$/μL) | 6.12 | 6.08 | 6.57 | 6.20 | 6.23 | 5.68 | 6.38 | 5.87 |
| Hct (%) | 41 | 39 | 42 | 39 | 39 | 37 | 41 | 38 |
| Hgb (g/dL) | 12 | 12 | 13 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| WBC (× $10^3$/μL) | 12.80 | 10.28 | 10.58 | 8.80 | 11.65 | 10.63 | 11.93 | 16.43 |
| Lymph (× $10^3$/μL) | 6.62 | 5.34 | 5.97 | 4.87 | 6.40 | 5.31 | 5.91 | 6.50 |
| Neut (× $10^3$/μL) | 5.33 | 4.14 | 3.85 | 3.04 | 4.51 | 4.25 | 5.18 | 8.53 |
| Platelet ($10^3$/μL) | 426 | 444 | 333 | 397 | 427 | 356 | 414 | 516 |
| Serum Chemistry [a] | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 54 | 45 | 51 | 63 | 122 | 100 | 108 | 53 |
| ALT (U/L) | 61 | 44 | 62 | 65 | 77 | 69 | 97 | 54 |
| ALP (U/L) | 644 | 374 | 628 | 401 | 559 | 393 | 580 | 352 |
| GGT (U/L) | 159 | 98 | 163 | 90 | 154 | 93 | 160 | 88 |
| TBIL (mg/dL) | 0.25 | 0.28 | 0.22 | 0.30 | 0.22 | 0.23 | 0.22 | 0.27 |
| UREA (mg/dL) | 21 | 20 | 20 | 20 | 17 | 18 | 18 | 19 |
| GLUC (mg/dL) | 73 | 71 | 64 | 62 | 67 | 64 | 76 | 64 |
| CHOL (mg/dL) | 91 | 102 | 106 | 90 | 100 | 93 | 95 | 95 |
| TRIG (mg/dL) | 52 | 41 | 43 | 50 | 46 | 52 | 39 | 55 |
| Coagulation [a] | | | | | | | | |
| PT (seconds) | 12.3 | 12.8 | 12.0 | 11.9 | 12.0 | 12.2 | 13.8 | 11.7 |
| APTT (seconds) | 20.8 | 23.1 | 21.7 | 21.7 | 20.6 | 22.2 | 25.7 | 21.6 |
| FIB (mg/dL) | 257 | 205 | 281 | 235 | 253 | 281 | 247 | 219 |
| Urinalysis [a] | | | | | | | | |
| Ponatinib-related changes | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Organ Weights (%) [a b] | | | | | | | | |
| Ponatinib-related changes | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

-- = no noteworthy findings

a At end of dosing period.

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

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 | M = 6 | F = 6 |
| Gross Pathology [a] | | | | | | | | |
| Ponatinib-related changes | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Histopathology [a] | | | | | | | | |
| Ponatinib-related changes | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

-- = no noteworthy findings

a At end of dosing period.

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.25 | | 0.75 | | 2.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Additional Examinations<br>Postdose Evaluations:<br>End of 2 Month Recovery Period | | | | | | | | |
| Number of Animals | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 | M = 2 | F = 2 |
| Electrocardiology | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| Hematology | | | | | | | | |
| RBC ($\times 10^6$/μL) | 6.52 | 6.11 | 6.84 | 6.42 | 6.31 | 5.70 | 6.61 | 5.94 |
| Ht (%) | 45 | 42 | 45 | 42 | 40 | 40 | 44 | 40 |
| Hb (g/dL) | 13 | 13 | 14 | 12 | 12 | 12 | 13 | 12 |
| WBC ($\times 10^3$/μL) | 14.35 | 9.40 | 11.50 | 8.20 | 9.85 | 9.55 | 13.20 | 10.20 |
| Lymph ($10^3$/μL) | 8.25 | 6.36 | 6.59 | 5.13 | 5.84 | 5.11 | 5.88 | 5.75 |
| Neut ($10^3$/μL) | 5.20 | 2.22 | 4.22 | 2.09 | 3.48 | 3.75 | 6.54 | 3.46 |
| Platelet ($10^3$/μL) | 425 | 459 | 308 | 428 | 433 | 440 | 355 | 528 |
| Serum Chemistry | | | | | | | | |
| AST (U/L) | 39 | 30 | 29 | 34 | 34 | 35 | 38 | 35 |
| ALT (U/L) | 60 | 35 | 53 | 33 | 51 | 49 | 54 | 32 |
| ALP (U/L) | 627 | 381 | 960 | 497 | 674 | 429 | 827 | 402 |
| GGT (U/L) | 207 | 121 | 219 | 88 | 187 | 116 | 191 | 96 |
| TBIL (mg/dL) | 0.25 | 0.20 | 0.20 | 0.25 | 0.15 | 0.20 | 0.25 | 0.30 |
| UREA (mg/dL) | 23 | 15 | 20 | 14 | 18 | 15 | 17 | 19 |
| GLUC (mg/dL) | 79 | 83 | 82 | 61 | 70 | 63 | 81 | 67 |
| CHOL (mg/dL) | 82 | 91 | 123 | 92 | 96 | 74 | 102 | 81 |
| TRIG (mg/dL) | 57 | 54 | 44 | 59 | 46 | 54 | 43 | 64 |
| Coagulation | | | | | | | | |
| PT (seconds) | 12.60 | 12.30 | 12.55 | 12.30 | 12.60 | 13.00 | 12.40 | 12.00 |
| APTT (seconds) | 22.15 | 22.05 | 23.55 | 23.65 | 22.55 | 24.60 | 24.00 | 21.20 |
| FIB (mg/dL) | 262 | 176 | 194 | 171 | 202 | 199 | 212 | 255 |

## 2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

### 2.6.7.8.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験　ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質：ポナチニブ

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Report Title: | *Salmonella-Escherichia coli*/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay | | | Test Article: | Ponatinib |
| Test for Induction of: | Reverse mutation in bacterial cells | No. of Independent Assays: | 2 | Study No: | 6843-152 |
| Strains: | *S.* Typhimurium and *E. coli* | No. of Replicate Cultures: | 3 | Location in CTD: | Section 4.2.3.3.1 |
| Metabolizing System: | Aroclor-induced rat liver S9, 200 mg/mL in corn oil (dose 500 mg/kg, i.p.) | No. Cells Analyzed/Culture: | Cell density ≥ $0.5 \times 10^9$ cells | GLP Compliance: | Yes |
| Vehicles: | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | Test Article: | ponatinib | Positive Controls: | See Table |
| Treatment: | Plate incorporation 52 ± 4 hours | | | Date of Treatment: | [redacted] |
| Cytotoxic Effects: | Reduced growth at ≥ 333 µg/plate in TA-100 and at ≥ 3330 µg/plate in WP2*uvr*A | | | | |
| Genotoxic Effects: | None | | | | |

Assay No. 1
Revertant Colony Counts (Mean ± SD)

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | TA-98 | TA-100 | TA-1535 | TA-1537 | WP2*uvr*A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Without Activation | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | 100 µL/plate | 10 ± 3 | 119 ± 14 | 21 ± 5 | 6 ± 5 | 19 ± 5 |
| | Ponatinib | 10 µg/plate | 14 ± 3 | 114 ± 13 | 26 ± 1 | 7 ± 1 | - |
| | | 33.3 µg/plate | 17 ± 1 | 114 ± 11 | 29 ± 7 | 9 ± 2 | - |
| | | 50.0 µg/plate | 21 ± 5 | 112 ± 10 | 22 ± 6 | 4 ± 2 | - |
| | | 100 µg/plate | 18 ± 3 | 102 ± 16 | 21 ± 1 | 7 ± 5 | 11 ± 3 |
| | | 333 µg/plate | 9 ± 2 | 17 ± 5 | 5 ± 4 | 3 ± 2 | 14 ± 3 |
| | | 500 µg/plate | 7 ± 2 | 2 ± 4 | 1 ± 2 | 2 ± 2 | 18 ± 3 |
| | | 1000 µg/plate[a] | - | - | - | - | 14 ± 4 |
| | | 3330 µg/plate[a] | - | - | - | - | 13 ± 3 |
| | | 5000 µg/plate[a] | - | - | - | - | 0 ± 0 |
| | Sodium Azide[b] | 2.0 µg/plate | | 1086 ± 56 | 797 ± 25 | | |
| | 2-Nitrofluorene[b] | 1.0 µg/plate | 358 ± 12 | | | | |
| | ICR-191[b] | 2.0 µg/plate | | | | 112 ± 40 | |
| | 4-Nitroquinoline-N-oxide[b] | 1.0 µg/plate | | | | | 167 ± 24 |

- = Dose not tested
a Precipitation observed
b Positive control

（続く）

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | TA-98 | TA-100 | TA-1535 | TA-1537 | WP2*uvr*A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| With Activation | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | 100 µL/plate | 23 ± 1 | 135 ± 8 | 22 ± 6 | 5 ± 3 | 21 ± 5 |
| | Ponatinib | 10 µg/plate | 22 ± 2 | 129 ± 10 | 25 ± 7 | 8 ± 4 | - |
| | | 33.3 µg/plate | 20 ± 6 | 136 ± 25 | 24 ± 3 | 6 ± 7 | - |
| | | 50.0 µg/plate | 25 ± 5 | 123 ± 4 | 21 ± 4 | 6 ± 4 | - |
| | | 100 µg/plate | 31 ± 5 | 140 ± 6 | 24 ± 2 | 10 ± 2 | 24 ± 2 |
| | | 333 µg/plate | 23 ± 4 | 38 ± 9 | 15 ± 6 | 4 ± 2 | 17 ± 7 |
| | | 500 µg/plate | 21 ± 5 | 5 ± 5 | 2 ± 2 | 1 ± 2 | 16 ± 2 |
| | | 1000 µg/plate | - | - | - | - | 14 ± 5 |
| | | 3330 µg/plate[a] | - | - | - | - | 8 ± 7 |
| | | 5000 µg/plate[a] | - | - | - | - | 8 ± 2 |
| | Benzo(a)pyrene [b] | 2.5 µg/plate | 432 ± 28 | | | | |
| | 2-Aminoanthracene [b] | 2.5 µg/plate | | 777 ± 32 | 174 ± 6 | 105 ± 10 | |
| | 2-Aminoanthracene [b] | 25.0 µg/plate | | | | | 261 ± 53 |

- = Dose not tested

a Precipitation observed

b Positive control

（続く）

Assay No. 2 (Confirmatory)
Revertant Colony Counts (Mean ± SD)

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | TA-98 | TA-100 | TA-1535 | TA-1537 | WP2*uvr*A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Without Activation | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | 100 µL/plate | 19 ± 4 | 87 ± 16 | 8 ± 2 | 5 ± 3 | 17 ± 6 |
| | Ponatinib | 10 µg/plate | 16 ± 4 | 104 ± 14 | 11 ± 5 | 7 ± 3 | - |
| | | 33.3 µg/plate | 15 ± 4 | 104 ± 16 | 13 ± 1 | 7 ± 1 | - |
| | | 50.0 µg/plate | 15 ± 5 | 90 ± 7 | 10 ± 2 | 5 ± 2 | - |
| | | 75.0 µg/plate | 15 ± 4 | - | - | - | - |
| | | 100 µg/plate | 11 ± 3 | 78 ± 15 | 10 ± 3 | 4 ± 3 | 16 ± 2 |
| | | 150 µg/plate | 12 ± 2 | - | - | - | - |
| | | 200 µg/plate | 15 ± 3 | - | - | - | - |
| | | 333 µg/plate | 9 ± 2 | 0 ± 0 | 1 ± 1 | 2 ± 2 | 15 ± 3 |
| | | 500 µg/plate | 4 ± 2 | 0 ± 0 | 0 ± 1 | 0 ± 1 | 11 ± 4 |
| | | 1000 µg/plate[a] | - | - | - | - | 13 ± 3 |
| | | 3330 µg/plate[a] | - | - | - | - | 8 ± 3 |
| | | 5000 µg/plate[a] | - | - | - | - | 7 ± 1 |
| | 2-Nitrofluorene[b] | 1.0 µg/plate | 388 ± 28 | | | | |
| | Sodium Azide[b] | 2.0 µg/plate | | 1094 ± 116 | 765 ± 20 | | |
| | ICR-191[b] | 2.0 µg/plate | | | | 390 ± 148 | |
| | 4-Nitroquinoline-N-oxide[b] | 1.0 µg/plate | | | | | 248 ± 10 |

- = Dose not tested
a Precipitation observed
b Positive control

（続く）

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | TA-98 | TA-100 | TA-1535 | TA-1537 | WP2*uvr*A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| With Activation | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | 100 µL/plate | 23 ± 8 | 103 ± 14 | 11 ± 3 | 7 ± 2 | 16 ± 8 |
| | Ponatinib | 10 µg/plate | 16 ± 5 | 102 ± 9 | 11 ± 2 | 10 ± 6 | - |
| | | 33.3 µg/plate | 24 ± 8 | 115 ± 14 | 12 ± 1 | 8 ± 4 | - |
| | | 50.0 µg/plate | 21 ± 2 | 82 ± 11 | 11 ± 4 | 10 ± 4 | - |
| | | 75.0 µg/plate | 24 ± 9 | - | - | - | - |
| | | 100 µg/plate | 25 ± 2 | 113 ± 5 | 8 ± 2 | 10 ± 2 | 14 ± 4 |
| | | 150 µg/plate | 22 ± 6 | - | - | - | - |
| | | 200 µg/plate | 23 ± 3 | - | - | - | - |
| | | 333 µg/plate | 25 ± 4 | 7 ± 2 | 6 ± 3 | 5 ± 3 | 12 ± 5 |
| | | 500 µg/plate | 27 ± 3 | 3 ± 1 | 2 ± 1 | 3 ± 3 | 13 ± 2 |
| | | 1000 µg/plate | 11 ± 16 | - | - | - | 15 ± 4 |
| | | 3330 µg/plate | 0 ± 0 | - | - | - | 11 ± 5 |
| | | 5000 µg/plate | 0 ± 0 | - | - | - | 7 ± 3 |
| | Benzo(a)pyrene[b] | 2.5 µg/plate | 312 ± 93 | | | | |
| | 2-Aminoanthracene[b] | 2.5 µg/plate | | 821 ± 90 | 107 ± 18 | 88 ± 28 | |
| | 2-Aminoanthracene[b] | 25.0 µg/plate | | | | | 450 ± 27 |

- = Dose not tested

a Precipitation observed

b Positive control

2.6.7.8.2 *In Vitro* 遺伝毒性試験　　培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験　　被験物質：ポナチニブ

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Report Title: | Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes | | | Test Article: | Ponatinib |
| Test for Induction of: | Chromosome aberrations | No. of Independent Assays: | 2 | Study No: | 6843-153 |
| Strains: | Cultured human lymphocyes | No. of Replicate Cultures: | 2 | Location in eCTD: | 4.2.3.3.1 |
| Metabolizing System: | Aroclor-induced rat liver S9, 15 µL/mL in corn oil | No. Cells Analyzed/Culture: | 100 | GLP Compliance: | Yes |
| Vehicles: | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | Test Article: | ponatinib | Positive Controls: | Mitomycin C and cyclophosphamide |
| Treatment: | Assay No. 1: treatment for 3h with and without activation, then washed and harvested after an additional 19h of incubation. | Assay No. 2 (confirmatory): treatment without activation for 22h treatment with activation not necessary to negative results in Assay No. 1 | | Negative Control: | RPMI 1640 |
| Cytotoxic Effects: | Dose-related decreases in mitotic indices. Greater than 50% reduction at 3 µg/mL | | | Vehicle Control: | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) |
| Genotoxic Effects: | No AP24534-related effects | | | Date of Treatment: | [redacted] |

Initial Assay[a]

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | Cytotoxicity (% reduction from vehicle control) | Aberrant Cells excluding gaps (mean %) | Aberrant Cells including gaps (mean %) | Polyploidy (%) | Endoreduplication (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Without Activation | RPMI 1640 (neg control) | NA | NA | 0.5 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Citrate Buffer | 10 µL/mL | 0 | 1.0 | 1.0 | 0.5 | 0.0 |
| | Mitomycin C | 1.00 µg/mL | NA | 47.0 | 50.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Ponatinib | 0.375 µg/mL | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 0.0 |
| | | 0.750 µg/mL | 5 | 0.5 | 1.0 | 0.5 | 0.0 |
| | | 1.50 µg/mL | 27 | 0.5 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | 3.00 µg/mL | 51 | 0.5 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| | | 4.50 µg/mL | 56 | - | - | - | - |
| | | 6.00 µg/mL | 57 | - | - | - | - |
| | | 9.00 µg/mL | 62 | - | - | - | - |
| | | 12.00 µg/mL | 58 | - | - | - | - |
| | | 16.00 µg/mL | 73 | - | - | - | - |
| | | 20.00 µg/mL | 92 | - | - | - | - |

- = Dose not analyzed for chromosomal abberations

NA = Not applicable

a This is a repeat of the original “initial assay” due to excessive cytotoxicity at all doses in the original study

（続く）

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | Cytotoxicity (% reduction from vehicle control) | Aberrant Cells excluding gaps (mean %) | Aberrant Cells including gaps (mean %) | Polyploidy (%) | Endoreduplication (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| With Activation | RPMI | NA | NA | 2 | 2.5 | 0.5 | 0.0 |
| | Citrate Buffer | 10.0 µg/mL | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| | Cyclophosphamide | 40.0 µg/mL | NA | 35.0 | 38.0 | 0.5 | 0.0 |
| | Ponatinib | 0.375 µg/mL | 2 | 0.5 | 1.5 | 1.0 | 0.0 |
| | | 0.750 µg/mL | 23 | 1.0 | 2.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | 1.50 µg/mL | 41 | 1.0 | 1.0 | 0.5 | 0.0 |
| | | 3.00 µg/mL | 53 | 0.5 | 0.5 | 1.5 | 0.0 |
| | | 4.50 µg/mL | 54 | - | - | - | - |
| | | 6.00 µg/mL | 54 | - | - | - | - |
| | | 9.00 µg/mL | 56 | - | - | - | - |
| | | 12.0 µg/mL | 69 | - | - | - | - |
| | | 16.0 µg/mL | 73 | - | - | - | - |
| | | 20.0 µg/mL | 65 | - | - | - | - |
| | | 25.0 µg/mL | 84 | - | - | - | - |
| | | 30.0 µg/mL | 93 | - | - | - | - |

- = Dose not analyzed for chromosomal abberations
NA = Not applicable

（続く）

Confirmatory Assay

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration or Dose Level | Cytotoxicity (% reduction from vehicle control) | Aberrant Cells excluding gaps (mean %) | Aberrant Cells including gaps (mean %) | Polyploidy (%) | Endoreduplication (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Without Activation | RPMI 1640 (neg control) | NA | NA | 0.5 | 3.0 | 0.5 | 0.0 |
| | Citrate Buffer | 10 µL/mL | 0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Mitomycin C | 0.300 µg/mL | NA | 47.0 | 50.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Ponatinib | 0.188 µg/mL | 0 | 0.5 | 3.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | 0.375 µg/mL | 22 | 0.5 | 1.0 | 0.5 | 0.0 |
| | | 0.750 µg/mL | 34 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | 3.00 µg/mL | 55 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 0.0 |

NA = Not applicable

## 2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

### 2.6.7.9.1 *In Vivo* 遺伝毒性試験　　マウス小核試験　　被験物質：ポナチニブ

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Report Title | *In Vivo* Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay | | | Test Article | Ponatinib |
| Test for Induction of: | Bone-marrow micronuclei | Treatment Schedule: | Single dose | Study No: | 6843-154 |
| Species/Strains: | Mouse/CD-1(ICR)BR | Sampling Time: | 24h post dose, plus 48h post dose in 1000 mg/kg and vehicle dose groups. | Location in CTD: | Section 4.2.3.3.2 |
| Age: | Approximately 8-9 weeks | Method of Administration: | Oral | | |
| Cells Evaluated: | Polychromatic erythrocytes | Vehicle/Formulation: | 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | GLP Compliance: | Yes |
| No. of Cells Analyzed/Animal: | 2000 | | | Date of Dosing: | [redacted] |
| Special Features: | None | | | | |
| Toxic/Cytotoxic | Effects: 100% mortality at 2000 mg/kg; clinical signs at 1000 mg/kg (squinted eyes, hunched posture and/or hypoactivity). Not cytotoxic to the bone marrow. | | | | |
| Genotoxic Effects: | None | | | | |
| Evidence of Exposure: | Clinical signs of toxicity at higher dose levels. | | | | |

| Test Article | Dose (mg/kg) | No. of Animals (Male) | MN-PCEs (Mean % ± SE) 24h postdose | Ratio PCE:NCE (Mean ± SE) 24h postdose | MN-PCEs (Mean % ± SE) 48h postdose | Ratio PCE:NCE (Mean ± SE) 48h postdose |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 mM citrate buffer | 20 (mL/kg) | 10 | 0.09 ± 0.03 | 0.48 ± 0.04 | 0.05 ± 0.02 | 0.60 ± 0.09 |
| AP24534 | 125 | 5 | 0.04 ± 0.03 | 0.78 ± 0.06* | - | - |
| | 500 | 5 | 0.03 ± 0.02 | 0.74 ± 0.08* | - | - |
| | 1000[a] | 5 | - | - | 0.07 ± 0.03 | 0.68 ± 0.06 |
| | 2000[a] | 5 | 0.14 ± 0.04 | 0.48 ± 0.04 | - | - |
| Cyclophosphamide | 80 | 5 | 0.94 ± 0.18* | 0.48 ± 0.06 | - | - |

* Dunnett's test, $p \leq 0.05$ vs vehicle control.

- = Dose not tested

a The 2000 mg/kg group was harvested ~ 21 hours postdose due to excessive signs of toxicity. Due to high toxicity and death at 2000 mg/kg, a group of 5 animals were added to the study, dosed at 1000 mg/kg, and were used for the 48h harvest timepoint.

MN-PCE = Micronucleatd PCEs

PCE = Polychromatic erythrocyte　　NCE = Normochromatic erythrocyte

## 2.6.7.10　がん原性試験

### 2.6.7.10.1　がん原性試験　　ラットにおけるがん原性試験　　被験物質：ポナチニブ

Report Title: A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of AP24534 in Rats

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Species/Strain: | Rat/Sprague Dawley | Duration of Dosing: | 2 years | Test Article: | Ponatinib |
| Initial Age: | 6 weeks at dose initiation | Duration of Postdose: | N/A | Location in CTD: | Section 4.2.3.4 |
| Date of First Dose: | [redacted] | Method of Administration: | Oral gavage | Study Number: | 805826 |
| Special Features: | None | Vehicle/Formulation: | 25 mM citrate buffer, pH 2.75 | GLP Compliance: | Yes |

Minimal Effect Dosage Level: N/A

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Number of Animals | 75 | 75 | 75 | 75 | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Number of Toxicokinetic Animals | 10 | 10 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Toxicokinetics | | | | | | | | |
| Day 90 AP24534 | | | | | | | | |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL) | - | - | 6.84 | 47.7 | 18.5 | 127 | 53.4 | 371 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | - | - | 0.471 | 3.63 | 1.45 | 9.71 | 3.92 | 25.7 |
| Day 90 AP24600 | | | | | | | | |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL) | - | - | 2.42 | 47.2 | 12.5 | 120 | 33.4 | 289 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | - | - | 0.422 | 4.91 | 1.35 | 13.4 | 4.58 | 28.9 |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| Mortality (% Survival) | 52/75 (31) | 55/75 (27) | 60/75 (20) | 51/75 (32) | 60/75 (20) | 48/75 (36) | 60/75 (20) | 50/75 (33) |
| Body Weight [a] Week 99 | 1022.2 g | 846.0 g | -7 | -38 | -13 | -19 | -13 | -43 |
| Food Consumption (%[a]) main | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Observations - main | - | - | - | - | - | - | - | - |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Gross Pathology - main | | | | | | | | |
| Large intestine, Cecum | | | | | | | | |
| Thick | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 0 | 11 |
| Dilatation | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 3 | 0 | 15 |
| Abnormal content ; firm | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 11 | 3 | 18 |
| Large intestine, Colon | | | | | | | | |
| Thick | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Dilatation | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 13 |
| Abnormal content ; firm | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 9 | 1 | 15 |
| Ovary | | | | | | | | |
| Mass | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 2 | n/a | 4 |
| Nodule | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 0 |
| Small intestine, ileum | | | | | | | | |
| Thick | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Dilatation | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 | 0 | 13 |
| Abnormal content; firm | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 12 |
| Small intestine, jejunum | | | | | | | | |
| Thick | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 10 |
| Dilatation | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 12 |
| Abnormal content; firm | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 6 |
| Spleen | | | | | | | | |
| Small | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 7 | 1 | 12 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Histopathology | | | | | | | | |
| Hyperplastic and neoplastic AP24534-related Changes in the Ovary | | | | | | | | |
| Clitoral Gland | | | | | | | | |
| Carcinoma Squamous cell | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 3* |
| Carcinoma; basosquamous | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 0 |
| Adenocarcinoma | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 |
| Ovary | | | | | | | | |
| Hyperplasia, Sex Cord, Stromal | n/a | 14 | n/a | 16 | n/a | 28 | n/a | 32 |
| Minimal | n/a | 4 | n/a | 8 | n/a | 11 | n/a | 9 |
| Mild | n/a | 7 | n/a | 5 | n/a | 9 | n/a | 16 |
| Moderate | n/a | 3 | n/a | 3 | n/a | 6 | n/a | 7 |
| Marked | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 2 | n/a | 0 |
| Mixed sex cord stromal tumor, benign | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 2 | n/a | 2 |
| Non-Neoplastic AP24534-related Changes | | | | | | | | |
| Adipose Tissue, Abdominal | | | | | | | | |
| Polyarteritis | n/e | n/e | 1 | n/e | n/e | n/e | n/e | n/e |
| Mild | n/e | n/e | 1 | n/e | n/e | n/e | n/e | n/e |
| Artery, Mesenteric | | | | | | | | |
| Polyarteritis | n/e | 1 | n/e | n/e | n/e | 1 | 2 | 10 |
| Minimal | n/e | 0 | n/e | n/e | n/e | 0 | 0 | 6 |
| Mild | n/e | 1 | n/e | n/e | n/e | 1 | 1 | 2 |
| Moderate | n/e | 0 | n/e | n/e | n/e | 0 | 0 | 2 |
| Marked | n/e | 0 | n/e | n/e | n/e | 0 | 1 | 0 |
| Body cavity, Nasal | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Bone, Femur | | | | | | | | |
| Polyarteritis; periosteal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Bone Marrow | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Bone, Sternum | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Cervix | | | | | | | | |
| Polyarteritis | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 4 |
| Mild | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 2 |
| Moderate | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 2 |
| Epididymis | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 1 | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 0 | n/a |
| Mild | 1 | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 0 | n/a |
| Gland, Adrenal | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Gland, Thyroid | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Heart | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Minimal | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Kidney | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Marked | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Large Intestine, Cecum | | | | | | | | |
| Edema | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 4 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Inflammation | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| Minimal | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Mild | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| Hypertrophy; smooth muscle | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 6 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Large Intestine, Colon | | | | | | | | |
| Dilatation | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 7 | 0 | 12 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 6 | 0 | 7 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| Hypertrophy; smooth muscle | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 7 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Mild | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| Mild | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Large Intestine, Rectum | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Larynx | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Liver | | | | | | | | |
| Hyperplasia; biliary | 16 | 6 | 8 | 12 | 10 | 9 | 19 | 30 |
| Minimal | 7 | 5 | 4 | 7 | 6 | 3 | 13 | 15 |
| Mild | 7 | 1 | 3 | 5 | 2 | 4 | 5 | 12 |
| Moderate | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 3 |
| Marked | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Lymph node, Mandibular | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Muscle, Skeletal | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pancreas | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 2 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 6 | 9 |
| Minimal | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mild | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 | 2 | 3 |
| Moderate | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Marked | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Skin | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Small Intestine, Ileum | | | | | | | | |
| Dilatation | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 12 |
| Minimal | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 6 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Inflammation | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hypertrophy; smooth muscle | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Small Intestine, Jejunum | | | | | | | | |
| Dilatation | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 |
| Minimal | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Moderate | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Spleen | | | | | | | | |
| Fibrosis | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 5 | 4 | 9 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 |
| Mild | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 6 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Atrophy | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 14 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 10 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Stomach | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Testis | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 2 | n/a | 1 | n/a | 3 | n/a | 5 | n/a |
| Minimal | 0 | n/a | 1 | n/a | 1 | n/a | 1 | n/a |
| Mild | 2 | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 1 | n/a |
| Moderate | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 | n/a | 3 | n/a |
| Thymus | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Mild | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

（続く）

| Dose (mg/kg) males/females | 0 (Vehicle Control) | | 0.05/0.2 | | 0.1/0.4 | | 0.2/0.8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Tongue | | | | | | | | |
| Polyarteritis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 5 |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Mild | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Uterus | | | | | | | | |
| Polyarteritis | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 5 |
| Minimal | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 |
| Mild | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 4 |
| Vagina | | | | | | | | |
| Polyarteritis | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 |
| Mild | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 0 | n/a | 1 |

a For vehicle controls, groups means are shown. For treated groups, percent differences from vehicle control group are shown.

F = females; M = males; n/a = not applicable; n/e = not examined; - = no noteworthy finding; * statistically significant at p = 0.0183

## 2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験　　重要な試験以外の試験（1）　　被験物質：ポナチニブ

| Species/Strain | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Dosing Period | Doses (mg/kg) | No. per Group | Noteworthy Findings | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat/Sprague Dawley | Oral Gavage/Solution in 25 mM citrate buffer (pH 2.75) | Gestation Days 7 through 17 | 0, 0.3, 1, 3, 10 | 8 Presumed Pregnant Females | 0.3 and 1 mg/kg: no maternal or embryofetal toxicity<br><br>3 mg/kg: maternal toxicity evidenced by reduction in body weight gain and food consumption.　Developmental toxicity evidenced by increased postimplantation loss and reduced litter size and fetal body weights.<br><br>10 mg/kg: maternal toxicity (mortality) and embryofetal toxicity (100% early fetal resorptions) | 20009231 |

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

### 2.6.7.12.1　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（1）　　被験物質：ポナチニブ

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Report Title: | A Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation | | | | |
| Design Similar to ICH 4.1.1: | Yes | Dosing Period: | M: 28 days prior to pairing and continued through euthanasia<br>F: 14 days prior to pairing and continued though (GD) 7 | Test Article: | Ponatinib |
| Species/Strain: | Rat/Sprague Dawley | Day of Mating: | GD 0 | Location in CTD: | Section 4.2.3.5 |
| Initial Age: | Approximately 8 weeks at receipt | Day of Cesarean Section: | GD 13 | Study Number: | 2424-001 |
| Date of First Dose: | [redacted] | Method of Administration: | Oral gavage | GLP Compliance: | Yes |
| Special Features: | None | Vehicle/Control: | 25 mM citrate buffer in deionized water, pH 2.75 ± 0.05 | | |

No Observed Adverse Effect Level: Paternal toxicity: 0.25 mg/kg/day
Reproductive performance and fertility: 1.50 mg/kg/day in males and 0.75 mg/kg/day in females[a]

| Gender | Males | | | | Females | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose Level (mg/kg/day) | 0 | 0.25[b] | 0.75 | 1.50 | 0 | 0.25[b] | 0.75 | 1.50 |
| Toxicokinetics:[c] | | | | | | | | |
| No. of Toxicokinetic Animals | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | | | | | | | | |
| Males Day 29, Females Day 15 | NA | 3.16 | 20.5 | 61.9 | NA | 2.63 | 13.6 | 40.0 |
| $AUC_{Tlast}$(ng·h/mL) | | | | | | | | |
| Males Day 29, Females Day 15 | NA | 50.3 | 326 | 853 | NA | 14.9 | 176 | 554 |

| Dose Level (mg/kg/day) | 0 | 0.25[b] | 0.75 | 1.50 |
|---|---|---|---|---|
| Males (TREATED) | | | | |
| No. Evaluated | 25 | 25 | 25 | 25 |
| No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical Observations | - | - | - | - |
| Premating Body Weight (g) (%)[d] | | | | |
| Day 18 | 396.30 | +2 | -2 | -4* |
| Day 25 | 425.00 | +2 | -4 | -5* |
| Pairing Body Weight (g) (%)[d] | | | | |
| Day 32 | 448.40 | +2 | -6** | -8** |
| Day 36 | 462.60 | +2 | -5* | -9** |
| Day 46 | 499.40 | +1 | -6* | -10** |
| Postmating Body Weight (g) (%)[d] | | | | |
| Day 50 | 511.60 | +1 | -6* | -11** |
| Day 53 | 521.20 | +2 | -7** | -11** |
| Premating Body Weight Change (g) (%)[d] | | | | |
| Day 1-29 | 140.80 | +7 | -11 | -21** |
| Pairing Body Weight Change | - | - | - | - |
| Postmating Body Weight Change | - | - | - | - |
| Premating Food Consumption | - | - | - | - |
| Postmating Food Consumption (g/animal/day) (%)[d] | | | | |
| Week 7 | 30.10 | -1 | -7 | -11** |
| Week 8 | 28.60 | +1 | -6 | -9* |
| Mean Copulatory Interval (Days) | 2.6 | 2.5 | 2.3 | 2.6 |
| No. of Males Mated | 24 | 24 | 25 | 25 |
| No. of Males Impregnating a Female | 22 | 24 | 25 | 24 |
| Male Mating Index (%) | 96.0 | 96.0 | 100.0 | 100.0 |
| Male Fertility Index (%) | 88.0 | 96.0 | 100.0 | 96.0 |
| Male Fecundity Index (%) | 91.7 | 100.0 | 100.0 | 96.0 |
| Necropsy Observations | - | - | - | - |

（続く）

| Dose Level (mg/kg/day) | 0 | 0.25[b] | 0.75 | 1.50 |
|---|---|---|---|---|
| Sperm evaluation[e] | | | | |
| No. Evaluated | 25 | 25 | 25 | 24 |
| Sperm % Motility | 88.8 | 88.8 | 87.6 | 87.6 |
| Total Sperm Count per Cauda Epididymis × $10^8$ | 2.647 | 2.618 | 2.467 | 2.646 |
| Sperm Concentration per gram Cauda Epididymis × $10^8$ | 8.482 | 8.599 | 8.166 | 8.712 |
| % Abnormal | 2.07 | 3.16 | 2.90 | 2.89 |
| Females (UNTREATED)[f] | | | | |
| Mean Copulatory Interval (Days) | 2.6 | 2.5 | 2.3 | 2.6 |
| Cesarean Section Observations | | | | |
| No. Evaluated | 25 | 25 | 25 | 25 |
| No. Pregnant | 22 | 25 | 25 | 24 |
| No. Not Pregnant | 3 | 0 | 0 | 1 |
| No. Females with Viable Embryos Day 13 Gestation | 19 | 24 | 22 | 24 |
| No. Pregnant Females with No Confirmed Mating Date | 3 | 1 | 3 | 0 |
| Mean No. Corpora Lutea | 17.0 | 17.2 | 16.0 | 16.4 |
| Mean No. Implantation Sites | 15.2 | 15.4 | 14.6 | 15.0 |
| Mean % Preimplantation Loss | 9.16 | 9.34 | 8.32 | 7.43 |
| Mean No. Viable Embryos | 14.5 | 13.5 | 13.7 | 14.5 |
| Mean % Postimplantation Loss | 4.31 | 12.18 | 6.07 | 3.88 |
| Mean No. Nonviable Embryos | 0.0 | 0.6 | 0.0 | 0.0 |
| Litter Size (Mean No. per Animal) | 14.5 | 14.2 | 13.7 | 14.5 |
| Mean No. Early + Late Resorptions | 0.6 | 1.2 | 0.9 | 0.6 |
| Females (TREATED) | | | | |
| No. Evaluated | 25 | 25 | 25 | 25 |
| No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical Observations | - | - | - | - |

（続く）

| Dose Level (mg/kg/day) | 0 | 0.25[b] | 0.75 | 1.50 |
|---|---|---|---|---|
| Premating Body Weight | - | - | - | - |
| Gestation Body Weight (g) (%)[d] | | | | |
| GD 4 | 271.80 | -3 | -0 | -5* |
| GD 7 | 284.50 | -2 | -1 | -6** |
| GD 10 | 300.00 | -3 | -4 | -8** |
| GD 13 | 316.10 | -2 | -4 | -9** |
| Premating Body Weight Change | - | - | - | - |
| Gestation Body Weight Change (g) (%)[d] | | | | |
| GD 4-7 | 12.80 | +1 | -14 | -48* |
| GD 7-10 | 15.40 | -5 | -58** | -44** |
| GD 0-7 | 35.80 | -8 | -13 | -31** |
| GD 0-13 | 67.40 | -2 | -21** | -30** |
| Premating Food Consumption (g/animal/day) (%)[d] | | | | |
| Week 1 | 22.80 | -4 | -4 | -11** |
| Week 2 | 25.20 | -2 | -12** | -14** |
| Gestation Food Consumption (g/animal/day) (%)[d] | | | | |
| GD 0-4 | 22.00 | -6 | -5 | -10** |
| GD 4-7 | 23.80 | +0 | -1 | -12* |
| GD 7-10 | 24.60 | -8 | -16** | -17** |
| GD 10-13 | 25.90 | +3 | -10 | -12* |
| GD 0-7 | 22.80 | -4 | -4 | -11** |
| GD 0-13 | 23.90 | -3 | -8** | -13** |
| Necropsy Observations | - | - | - | - |
| Organ Weights [d] | | | | |
| Number Examined | 23 | 23 | 24 | 23 |
| Uterus w/ cervix (g)[g] | 9.685 | 9.956 | 8.806 | 6.658** |
| Uterus w/ cervix (g) (%) | 9.685 | +3 | -9 | -31** |
| Mean Cycle Length (Days) | 4.3 | 4.4 | 4.4 | 4.4 |
| No. of Cycles (Count) | 2.6 | 2.6 | 2.4 | 2.6 |

（続く）

| Dose Level (mg/kg/day) | 0 | 0.25[b] | 0.75 | 1.50 |
|---|---|---|---|---|
| Cesarean Section Observations | | | | |
| No. Evaluated | 25 | 25 | 25 | 25 |
| No. Pregnant | 24 | 25 | 25 | 24 |
| No. Not Pregnant | 1 | 0 | 0 | 1 |
| No. Females with All Resorptions | 0 | 0 | 0 | 2 |
| No. Females with Viable Embryos Day 13 Gestation | 24 | 23 | 24 | 21 |
| No. Pregnant Females with No Confirmed Mating Date | 0 | 2 | 1 | 1 |
| Mean No. Corpora Lutea | 16.5 | 17.7 | 17.0 | 17.0 |
| Mean No. Implantation Sites | 14.7 | 15.5 | 14.3 | 12.8 |
| Mean % Preimplantation Loss | 10.70 | 10.59 | 14.61 | 25.97[a] |
| Mean No. Viable Embryos | 13.9 | 14.9 | 13.4 | 9.0[b] |
| Mean % Postimplantation Loss | 4.85 | 4.05 | 6.28 | 30.01[b] |
| Mean No. Nonviable Embryos | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Litter Size (Mean No. per Animal) | 13.9 | 14.9 | 13.4 | 9.0[b] |
| Mean No. Early + Late Resorptions | 0.8 | 0.7 | 0.9 | 3.9[b] |

a Based on the increased embryo-fetal lethality observed in the 1.50 mg/kg/day dose group.

b Due to lower than expected analytical recoveries Weeks 3 (86.5% dosed the first 4 days) and 4 (88.3% [first 3 days of treatment] and 89.3% [the last 3 days]), the dose level administered over these periods was slightly lower (i.e., 0.22 mg/kg/day).

c Group means are shown for treated groups; the control group was only analyzed for plasma concentration.

d For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent differences. All percent difference values are rounded to the nearest whole number.

e Group means are shown.

f Four groups of untreated females were used for breeding with treated males.

g Potential test article-related organ weight changes were limited to low uterus with cervix weights, which were statistically significant in females at 1.50 mg/kg/day. Group mean absolute uterus with cervix weights were approximately 31% lower than those of controls in females at this dose.

GD = gestation day; NA = not applicable; No. = number; - = no noteworthy findings; * significantly different from control ($p<0.05$); ** significantly different from control ($p<0.01$)

Dosing details: Dosing of the treated males began 28 days prior to pairing, and continued until signs of copulation were confirmed (Gestation Day [GD] 0), and they were further dosed up to a total of 8 weeks. Dosing of the females began 14 days prior to pairing and continued through GD 7 for a dosing period of 3-7 weeks depending on the day of GD 0.

## 2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

### 2.6.7.13.1　生殖発生毒性試験　　胚・胎児発生に関する試験（1）ラットにおける胚・胎児発生に関する試験　　被験物質：ポナチニブ

| | | | |
|---|---|---|---|
| Report　Title: | Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study of AP24534 in Rats | Test Article: | Ponatinib |
| Design similar to ICH 4.1.3? | Yes | Study Number: | 20009232 |
| Species/Strain: | Rat/Crl:CD (SD) | Location in CTD Section: | Section 4.2.3.5 |
| Initial Age: | Approximately 2 ½ months | GLP Compliance: | Yes |
| Date of First Dose: | [redacted] | | |
| Special Features: | None | | |
| No Observed Adverse Effect Level: | | | |
| $F_0$ Females: | 1 mg/kg/day | | |
| $F_1$ Litters: | 0.3 mg/kg/day | | |

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Toxicokinetics: AUC (ng·h/mL)[a] | | | | |
| G 7 | ND | 28.5 | 208 | 952 |
| G 17 | ND | 35.9 | 314 | 1275 |
| No. Pregnant | 23 | 25 | 24 | 24 |
| No. Died or Sacrificed Moribund | 0 | 0 | 0 | 1 |
| No. Aborted or with Total Resorption of Litter | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical Observations | | | | |
| Dehydration | -- | -- | -- | X |
| Red perivaginal substance | -- | -- | -- | X |
| Decreased motor activity | -- | -- | -- | X |
| Ptosis | -- | -- | -- | X |
| Chromodacryorrhea | -- | -- | -- | X |
| Hunched posture | -- | -- | -- | X |
| Soft/liquid feces | X | -- | -- | X |
| Ataxia | -- | -- | -- | X |
| Thinness | -- | -- | -- | X |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Bradypnea | -- | -- | -- | X |
| Pale ears | -- | -- | -- | X |

-- = no noteworthy findings;
X = Present
a From 6 satellite pregnant females/group (separate from main study pregnant females)
ND No drug detected in plasma

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Necropsy Observations | -- | -- | -- | -- |
| Body Weight (%)[b] | 89 | 95% | 92% | 42%** |
| Food Consumption (%)[c] | 25.0 | 98% | 94% | 79%** |
| Mean No. Corpora Lutea | 14.8 | 15.0 | 15.2 | 15.2 |
| Mean No. Implantations | 14.4 | 14.6 | 14.4 | 14.3 |
| Mean % Preimplantation Loss | 2.6 | 2.9 | 4.6 | 5.0 |

-- = no noteworthy findings;

b Body weight changes from Gestation Days 7 through 18. For controls, group mean change is shown in grams. For drug treated groups, percentages of the vehicle control group value are shown.

c Daily food consumption (g/day) from Gestation Days 7 through 18. For the vehicle control group, the mean value is shown. For drug treated groups, percentages of the vehicle control group are shown.

** Statistically different from vehicle control group, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Litters | | | | |
| No. Litters Evaluated | 22 | 25 | 24 | 23 |
| No. Live Fetuses | 304 | 346 | 326 | 169 |
| Mean No. Resorptions | 0.5 | 0.7 | 0.8 | 7.0** |
| No. of Litters with Dead Fetuses | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mean % Postimplantation Loss | 3.6 | 5.4 | 5.6 | 48.9** |
| Mean Fetal Body Weight (g) | 5.59 | 5.62 | 5.61 | 4.72** |
| Fetal Sex Ratios (% Males) | 48.1 | 51.1 | 51.9 | 43.6 |
| Fetal Anomalies: | | | | |
| Gross External | | | | |
| Head: Exencephaly | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.3) | 0 (0) |
| Body: Edema | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (52.4)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 21 (12.4)** |
| Body: Abdominal Distention | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) |
| Fore and/or Hindlimbs: Flexed | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.3) | 0 (0) |
| Fore and/or Hindlimbs: Rotated | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.3) | 0 (0) |
| Tail: Short | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (26.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (5.3)** |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Soft Tissue Anomalies | | | | |
| Eyes: Retina Folded | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Brain: Irregularly Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) | 0 (0) |
| Brain: Small | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) | 0 (0) |
| Brain: Lateral Ventricle(s), Slight Dilation | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Heart: Interventricular Septal Defect | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.2) | 4 (22.2)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) | 5 (6.6)** |
| Vessels: Interrupted Aortic Arch | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (33.3)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (7.9)** |
| Vessels: Urinary Artery Descends to Left of Urinary Bladder | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3.9)** |
| Vessels: Left Subclavian Artery Arises from Pulmonary Artery | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (22.2)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (5.3)** |
| Vessels: Right Subclavian Passes Dorsal to Trachea and Esophagus | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Vessels: Innominate Artery Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |
| Vessels: Right Subclavian Arises to Left of | | | | |
| Left Subclavian | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |
| Vessels: Arise in Incorrect Order | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Vessels: Persistent Truncus Arteriosus | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Vessels: Aorta Descends to the Right | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |
| Vessels: Transposed | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |
| Vessels: Pulmonary Artery Descends to | | | | |
| the Right | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Vessels: Ductus Arteriosus Patent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |
| Vessels: Pulmonary Artery Passes Dorsal | | | | |
| to Aorta | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Vessels: Semi Lunar Valves Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Lungs: Lobe Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Liver: White Areas | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Kidneys: Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (88.9)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 34 (44.7)** |
| Kidneys: Small | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (61.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 24 (31.6)** |
| Kidneys: High Set | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 ( 3.9)** |
| Genitalia: Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Genitalia: Undescended Testes | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (16.7)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (6.6)** |
| Uterus: Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (22.2)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (6.6)** |
| Uterus: Reduced to a Ligament | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (33.3)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (10.5)** |
| Ovary: Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (22.2)** |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (6.6)** |
| Ureter(s): Absent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 15 (83.3)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 33 (43.4)** |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Ureters: Constricted | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.6) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.3) |
| Ureter: Elongated | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3.9)** |
| Ureter: Marked Dilation | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (33.3)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (11.8)** |
| Ureter: Extreme Dilation | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (11.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.6)** |
| Skeletal Anomalies | | | | |
| Skull: Nasal-Frontal Suture, Large | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 1 (4.5) | 2 (8.0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 3 (1.9) | 3 (1.6) | 1 (0.6) | 0 (0) |
| Skull: Frontal Suture, Large | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Cervical Vertebrae: Cervical Rib Present | | | | |
| at $7^{th}$ Cervical Vertebra | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 2 (8.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 3 (1.6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Cervical Vertebrae: Arch, $6^{th}$ Cervical | | | | |
| Vertebra has the appearance of the $7^{th}$ | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (25.0) | 15 (65.2)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 7 (4.1) | 21 (22.6)** |
| Cervical Vertebrae: Arch, Incompletely | | | | |
| Ossified | | | | |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 1 (4.5) | 2 (8.0) | 4 (16.7) | 14 (60.9)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 2 (1.3) | 3 (1.6) | 4 (2.4) | 25 (26.9)** |
| Cervical Vertebrae: Arch, Irregularly | | | | |
| Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (8.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.2)** |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Cervical Vertebrae: Arch, 7th Cervical | | | | |
| Vertebra has appearance of the 6th | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Thoracic Vertebrae: Centrum, Bifed | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 2 (8.3) | 12 (52.2)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 2 (1.2) | 17 (18.3)** |
| Thoracic Vertebrae: Centrum, Unilateral | | | | |
| Ossification | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (13.0)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3.2)** |
| Thoracic Vertebrae: Arches, Fused | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (8.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.2)** |
| Thoracic Vertebrae: Arches, Small | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Thoracic Vertebrae: Hemivertebra | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (8.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.2)** |
| Thoracic Vertebrae: 15 Vertebra Present | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Thoracic Vertebrae: Centrum, Fused | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Lumbar Vertebrae: Centrum, Bifed | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (17.4)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (4.3)** |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Lumbar Vertebrae: Arch, Incompletely | | | | |
| Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 (0) |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Lumbar Vertebrae: Unilateral Ossification | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Lumbar Vertebrae: Hemivertebra | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Lumbar Vertebrae: 6 Present | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Sacral Vertebrae: Arch, Small | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Caudal Vertebrae: 4 Present | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.2)** |
| Caudal Vertebrae: 3 Present | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (8.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.2)** |
| Ribs: Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 1 (4.5) | 5 (20.0) | 1 (4.2) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 2 (1.3) | 7 (3.8) | 1 (0.6) | 1 (1.1) |
| Ribs: Fused | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (47.8)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (14.0)** |
| Ribs: Short | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 8 (34.8)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 9 (9.7)** |
| Ribs: Proximate | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (52.2)** |

（続く）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
| Dams/Does | | | | |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 14 (15.0)** |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Ribs: Wavy | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 1 (4.5) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (26.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 1 (0.6) | 0 (0) | 0 (0) | 7 (7.5)** |
| Ribs: Irregularly Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (13.0)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3.2)** |
| Ribs: Thickened | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) | 2 (8.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) | 2 (2.2) |
| Ribs: Bowed | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (8.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.2)** |
| Manubrium: Fused | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 19 (82.6)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 45 (48.4)** |
| Manubrium: Irregularly Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (26.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 7 (7.5)** |
| Manubrium: Small | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (13.0)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (4.3)** |
| Sternal Centra: Summarization | | | | |
| (Summarization of Incompletely Ossified; | | | | |
| Asymmetric; Fused; Duplicated; | | | | |
| Irregularly Shaped) | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 1 (4.5) | 0 (0) | 3 (12.5) | 17 (73.9)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 1 (0.6) | 0 (0) | 4 (2.4) | 43 (46.2)** |
| Sternal Centra: Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 1 (4.5) | 0 (0) | 1 (4.2) | 4 (17.4) |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Fetal Incidence: No. (%) | 1 (0.6) | 0 (0) | 1 (0.6) | 4 (4.3)** |
| Sternal Centra: Asymmetric | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (12.5) | 6 (26.1)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (2.4) | 11 (11.8)** |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Sternal Centra: Fused | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (56.5)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 29 (31.2)** |
| Sternal Centra: Duplicated | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Sternal Centra: Irregularly Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (13.0)** |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (4.3)** |
| Xiphoid: Duplicated | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Forelimb: Humerus, Irregularly Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Forelimb: Humerus, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Forelimb: Radius, Bent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Forelimb: Radius, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Forelimb: Ulna, Bent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Forelimb: Ulna, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

（続く）

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 0.3 | 1 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dams/Does | | | | |
| Pelvis: Summarization (Summarization of | | | | |
| Pubis, Incompletely Ossified; Ilium, | | | | |
| Incompletely Ossified; Ilium, Irregularly | | | | |
| Shaped; ischium, Incompletely Ossified) | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 2 (8.0) | 3 (12.5) | 5 (21.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 2 (1.1) | 5 (2.9)* | 6 (6.4)** |
| Pelvis: Pubis, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 3 (12.5) | 5 (21.7) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 5 (2.9)* | 6 (6.4)** |
| Pelvis: Ilium, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Pelvis: Ilium, Irregularly Shaped | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Pelvis: Ischium, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 1 (4.2) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 (0) |
| Hindlimb, Femur, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Hindlimb: Tibia, Incompletely Ossified | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (4.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hindlimb: Femur, Bent | | | | |
| Litter Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Fetal Incidence: No. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.1) |
| Total Affected Fetuses (Litters) | 4 (2) | 14 (7) | 22 (13*) | 140** (23**) |

* Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.05$

** Statistically different from vehicle control value, $p \leq 0.01$

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

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

## 2.6.7.15　新生児を用いた試験

2.6.7.15　　新生児を用いた試験（1）幼若ラットを用いた毒性試験　　被験物質：ポナチニブ

| | | | |
|---|---|---|---|
| Report Title: | An Oral Juvenile Toxicity Study of AP24534 in the Rat with a 4-Week Recovery Period | Test Article: | Ponatinib |
| Species/Strain: | Rats/Crl:CD(SD) Sprague Dawley | Study Number: | 902650 |
| Initial Age: | 15 days old (post partum) | Location in CTD: | Section 4.2.3.5 |
| Date of First Dose: | [redacted] | GLP Compliance | Yes |
| Duration of Dosing: | Days 15 to 35 pp | | |
| Duration of Postdose: | 28 days | | |
| Method of Administration: | Oral gavage | | |
| Vehicle/Formulation: | 25 mM citrate buffer, pH 2.75 | | |
| Special Features: | Dosing and Evaluation of Offspring; Clinical pathology parameters (hematology, coagulation, serum chemistry), gross and microscopic pathology; bioanalysis and toxicokinetic evaluation, bone measurements | | |
| No Observed Adverse Effect Level: | 1.5 mg/kg (based on developmental endpoints) | | |

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Number of Animals/Timepoint | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Toxicokinetics - AP24534: | | | | | | | | |
| Day 15 post partum | | | | | | | | |
| $AUC_t$ (ng·h/mL) | - | - | 837 | 946 | 1790 | 1800 | 3820 | 3520 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | - | - | 44.6 | 52.8 | 92.8 | 98.7 | 199 | 192 |
| Day 35 post partum | | | | | | | | |
| $AUC_t$ (ng·h/mL) | - | - | 88.4 | 101 | 213 | 226 | NA | NA |
| $C_{max}$ (ng/mL) | - | - | 10.8 | 9.63 | 23.6 | 20.4 | NA | NA |
| AP24600: | | | | | | | | |
| Day 15 post partum | | | | | | | | |
| $AUC_t$ (ng·h/mL) | - | - | 125 | 140 | 277 | 275 | 712 | 591 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | - | - | 7.23 | 8.25 | 15.9 | 16.1 | 39.3 | 28.9 |
| Day 35 post partum | | | | | | | | |
| $AUC_t$ (ng·h/mL) | - | - | 82.5 | 97.6 | 243 | 320 | NA | NA |
| $C_{max}$ (ng/mL) | - | - | 11.4 | 12.8 | 48.4 | 42.5 | NA | NA |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Noteworthy Findings: | | | | | | | | |
| Died or Euthanized Moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| Body Weight[b] | | | | | | | | |
| End of treatment | 162.9 g | 136.4 g | - 10.5** | - 8.2** | - 13.4*** | - 10.1** | NA | NA |
| End of recovery | 401.0 g | 227.0 g | - 7.2 | - 2.5 | - 10.8* | - 0.4 | NA | NA |
| Body Weight Gains[b] | | | | | | | | |
| Days 14 to 21 pp | 23.31 g | 21.72 g | - 16.2# | - 16.3## | - 34.4### | - 29.7### | - 75.5### | - 68.0### |
| Days 21 to 35 pp | 104.3 g | 80.9 g | - 13.0## | - 9.4* | - 13.3# | - 11.1** | NA | NA |
| Days 35 to 63 pp | 231.8 g | 95.0 g | - 2.8 | 4.6 | - 6.7* | 8.6 | NA | NA |
| Food Consumption (%)[b] | | | | | | | | |
| End of treatment (Days 21 to 35pp) | 190.7 g | 163.7 g | - 12.1 | - 9.1 | - 13.8 | - 10.3 | NA | NA |
| End of recovery (Days 35 to 63 pp) | 716.8 g | 463.4 g | - 5.6 | - 1.0 | - 6.2 | 0.9 | NA | NA |
| Clinical Observations: | | | | | | | | |
| Decreased activity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 14 |
| Weakness | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 3 |
| Ptosis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 |
| Cold to touch | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 4 |
| Dehydration | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 9 |
| Thinness | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Sunken eyeballs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 4 |
| Abdominal distention | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Fur staining/wetness | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 7 |
| Mean Age of Vaginal Opening (days) | NA | 31.5 | NA | 32.2 | NA | 31.1 | NA | NA |
| Mean Age of Preputial Separation (days) | 42.2 | NA | 43.4 | NA | 43.2 | NA | NA | NA |
| Hematology - Day 36 pp | - | - | - | - | - | - | NA | NA |
| Hematology - Day 64 pp | - | - | - | - | - | - | NA | NA |
| Coagulation | - | - | - | - | - | - | NA | NA |
| Serum Chemistry | - | - | - | - | - | - | NA | NA |
| Organ Weight | - | - | - | - | - | - | NA | NA |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Gross Pathology (incidence)<br>End of Treatment | | | | | | | | |
| Abdominal/thoracic cavity | | | | | | | | |
| Pale fluid clear | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Pale fluid opaque | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 9 |
| Material pale | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Jejunum | | | | | | | | |
| Pale discoloration | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| Pale foci | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Mottled | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 1 |
| Duodenum | | | | | | | | |
| Pale discoloration | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Pancreas | | | | | | | | |
| Pale discoloration | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Gross Pathology (incidence)<br>End of Recovery | - | - | - | - | - | - | NA | NA |
| Histopathology (incidence) (0, 0.75, 1.5 mg/kg; End of Treatment | | | | | | | | |
| Spleen (No. Examined) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | NA | NA |
| Increased Extramedullary Hematopoiesis | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 2 | NA | NA |
| Minimal | - | - | 1 | 1 | 5 | 2 | NA | NA |
| Histopathology (incidence) (3.0 mg/kg; End of Treatment) | | | | | | | | |
| Adrenal (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 0 | 2 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | - | 2 |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Bone marrow (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Hypercellularity: myeloid | - | - | - | - | - | - | 1 | 3 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 3 |
| Hypocellularity: hematopoietic | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Cecum (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Degeneration and/or necrosis | - | - | - | - | - | - | 5 | 2 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 3 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 13 | 12 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 8 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 9 | 4 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 2 | 0 |
| Colon (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Degeneration and/or necrosis | - | - | - | - | - | - | 10 | 8 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 7 | 5 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 7 | 6 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 5 | 5 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Duodenum (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 14 | 15 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 3 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |
| Epididymis (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | NA |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 3 | NA |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | NA |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 2 | NA |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| GALT (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 12 | 10 |
| Atrophy/necrosis: lymphoid | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Heart (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Thrombosis | - | - | - | - | - | - | 0 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Ileum (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Atrophy: villous/mucosal | - | - | - | - | - | - | 6 | 3 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 3 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 3 | 1 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |
| Jejunum (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Atrophy: villous/mucosal | - | - | - | - | - | - | 7 | 5 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 4 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 0 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 3 | 1 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 8 | 5 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 3 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 4 | 1 |
| Liver (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 2 | 3 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 3 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Lymph Node, Mandibular (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 12 | 13 |
| Atrophy/necrosis: lymphoid | - | - | - | - | - | - | 8 | 10 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 3 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 6 | 5 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 |
| Lymph Node, Mesenteric (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 14 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 0 | 2 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | NA | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | NA | 1 |
| Atrophy/necrosis: lymphoid | - | - | - | - | - | - | 4 | 1 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 3 | 0 |
| Ovary (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | NA | 13 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | NA | 5 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | NA | 4 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | NA | 1 |
| Pancreas (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 14 | 15 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 9 | 9 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 5 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 6 | 4 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |
| Prostate (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 14 | NA |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 4 | NA |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | NA |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | NA |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Seminal Vesicle (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 14 | NA |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 3 | NA |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | NA |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | NA |
| Spleen (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Atrophy/necrosis: lymphoid | - | - | - | - | - | - | 12 | 11 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 4 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 6 | 4 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 4 | 3 |
| Atrophy: red pulp | - | - | - | - | - | - | 7 | 11 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 7 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 2 | 4 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 3 | 0 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Stomach (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 3 | 1 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |
| Thymus (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Atrophy/necrosis: lymphoid | - | - | - | - | - | - | 10 | 13 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 2 | 3 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 4 |
| Moderate | - | - | - | - | - | - | 1 | 3 |
| Marked | - | - | - | - | - | - | 6 | 3 |

（続く）

| Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 0.75 | | 1.5 | | 3.0[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Urinary Bladder (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | 15 | 15 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | 1 | 0 |
| Uterus (No. Examined) | - | - | - | - | - | - | NA | 14 |
| Inflammation | - | - | - | - | - | - | NA | 3 |
| Minimal | - | - | - | - | - | - | NA | 2 |
| Slight | - | - | - | - | - | - | NA | 1 |
| Histopathology (Recovery period) | - | - | - | - | - | - | NA | NA |

- No noteworthy findings; pp = post partum; NA = not applicable;

* $p < 0.05$, ** -$p < 0.01$, *** -$p < 0.001$ (Dunnett); # - $p < 0.05$, ## -$p < 0.01$, ### -$p < 0.001$ (Dunn)

a Group 4 was euthanized on Day 20/21 pp due to excessive toxicity.

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

### 2.6.7.16　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。

## 2.6.7.17　その他の毒性試験

### 2.6.7.17.1　その他の毒性試験　　光毒性試験　　被験物質：ポナチニブ

| Report Title | Single-Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of AP24534 on Eyes and Skin in Pigmented Rats | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Species/Strain/Sex | Method of Administration (Vehicle/ Formulation) | Dosing Period | Doses (mg/kg) | No. per Group | Noteworthy Findings | Study Number |
| Phototoxicity<br><br>Rat/Long Evans/Female | Oral Gavage/25 mM citrate buffer (pH 2.75)/Solution | Single Dose | 0, 2.5, 5, 10 | 5 | Skin: no reaction at any dose level<br><br>Eyes:<br>2.5 mg/kg: no reaction<br><br>5 mg/kg: low level phototoxic reaction (lenticular epithelial hyperplasia)<br><br>10 mg/kg: low level phototoxic reaction (corneal edema and inflammatory changes; lenticular epithelial hyperplasia) | 20011779 |