2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 5
1 まとめ 6
2 単回投与毒性試験 7
3 反復投与毒性試験 8
3.1 ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 8
3.2 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 9
3.3 ラットを用いた 13 / 26 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 11
3.4 イヌを用いた 2 週間反復投与用量設定試験 13
3.5 イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 14
3.6 サルを用いた用量漸増反復投与用量設定試験 16
3.7 サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 18
3.8 サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験 19
4 遺伝毒性試験 20
4.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames Miniscreen test） 20
4.2 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 21
4.3 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験 21
4.4 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験 21
4.5 ラットを用いた小核試験 22
5 がん原性試験 22
6 生殖発生毒性試験 22
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 22
6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 23
6.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 25
6.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 25
6.5 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 27
7 局所刺激性試験 27
7.1 皮膚感作性試験（LLNA Tier I） 27
8 その他の毒性試験 28
8.1 光安全性評価 28
8.1.1 マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験 28
8.1.2 マウスを用いた皮膚光感作性試験（UV-LLNA） 28
8.2 毒性の発現機序に関する検討試験 30
8.2.1 イヌを用いた 2 週間反復投与探索的毒性試験 30
8.2.2 イヌを用いた 1 週間反復投与探索的毒性試験 31

8.3 不純物の安全性評価 32
8.3.1 TOX1/ABL001：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 33
8.3.2 *In silico* 解析による不純物評価 34
8.3.3 不純物の安全性評価 35
8.4 その他の試験 35
8.4.1 イヌ血漿中 miRNA と膵毒性との相関の検討 35
8.4.2 ヒトと実験動物における ABL1 及び ABL2 の蛋白質配列の相同性検討 36
9 考察及び結論 36
10 参考文献 41

表 一 覧

Table 1-1 毒性試験一覧 6
Table 2-1 イヌを用いた用量漸増投与毒性試験における TK パラメータ 8
Table 3-1 ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 9
Table 3-2 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 11
Table 3-3 ラットを用いた 13 / 26 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 13
Table 3-4 イヌを用いた 2 週間反復投与用量設定試験における TK パラメータ 14
Table 3-5 イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 15
Table 3-6 サルを用いた用量漸増反復投与用量設定試験における TK パラメータ 18
Table 3-7 サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 19
Table 3-8 サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 20
Table 6-1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ 24
Table 6-2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ 26
Table 7-1 皮膚感作性物質の分類 27
Table 7-2 皮膚感作性物質の区分（GHS 分類） 27
Table 8-1 3T3 NRU 光毒性試験成績 28
Table 8-2 アシミニブの血漿中濃度及び皮膚中濃度（主試験用動物） 29
Table 8-3 マウス UV-LLNA における TK パラメータ（TK 用動物） 29
Table 8-4 イヌを用いた 2 週間反復投与探索的試験における TK パラメータ 30
Table 8-5 群構成 31
Table 8-6 イヌを用いた 1 週間反復投与探索的試験における TK パラメータ 32
Table 8-7 不純物の規格及び安全性確認の必要な閾値 33
Table 8-8 TOX1 / ABL001：ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 34
Table 8-9 イヌを用いた 2 週間反復投与探索的試験の試験デザイン 35

Table 9-1 反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量比.....38
Table 9-2 反復投与毒性試験の毒性用量における曝露量比.....39
Table 9-3 胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における曝露量比.....40

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	alanine aminotransferase（glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	apartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic tansaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (AUC) from time zero to 24 hours after administration	血漿中薬物濃度-24 時間曲線下面積
BID	twice a day	1 日 2 回
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
Cmax	maximum drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
cTnI	cardiac troponin I	心筋トロポニン I
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節試験
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
miRNA	micro ribonucleic acid	マイクロリボ核酸
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取込み法
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PIF	Photo-Irritation-Factor	光毒性係数
PLI	pancreatic lipase immunoreactivity	膵リパーゼ免疫活性
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	（定量的）構造活性相関
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TLI	trypsin-like immunoreactivity	トリプシン様免疫活性
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

1 まとめ

アシミニブ塩酸塩（以下，本剤）は，新規作用機序を有する強力かつ経口投与可能な BCR-ABL1 阻害薬である。チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）とは対照的に，アシミニブは SH1 ドメインの異なるアロステリック部位であるミリストイル・ポケットに結合することにより，ABL1 / BCR-ABL キナーゼ活性を阻害する。

本剤は，前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病（CML）成人患者の治療を目的として開発中である。予定臨床用量は 40 mg を 1 日 2 回（40 mg BID）である。

アシミニブの毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験（皮膚感作性試験），及びその他の毒性試験（光安全性試験，毒性の発現機序に関する試験，及び不純物の毒性試験）を医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン及び安全性に関するその他の ICH ガイドラインに準拠して実施した。重要な毒性試験は，「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」を遵守し，ノバルティス社又は受託研究機関の GLP 適合試験施設で実施した。毒性試験一覧を Table 1-1 に示す。

毒性試験には，供試動物として一般的なマウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びカニクイザルを使用した。ヒトでみられたすべての代謝経路はラット及びカニクイザルで認められ，ヒトにおけるすべての代謝物は 1 種以上の動物種で確認されており，ヒト特異的代謝物は認められなかった [2.6.4-5.2 項]。投与経路には，予定臨床投与経路である経口投与を選択した。なお，毒性試験の被験物質にはアシミニブ塩酸塩又はアシミニブ固体分散体製剤を供試し，本概要における用量は遊離塩基で表記した。遊離塩基から塩酸塩への分子量換算には，換算係数：1.081 を使用する。

Table 1-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間		投与経路	試験系
単回投与毒性試験	単回用量漸増	経口	イヌ
反復投与毒性試験	1 / 2 週間	経口	ラット，イヌ，カニクイザル
	4 週間	経口	ラット，イヌ
	13 週間	経口	ラット，カニクイザル
	26 週間	経口	ラット
	39 週間	経口	カニクイザル
遺伝毒性試験			
復帰突然変異		*in vitro*	ネズミチフス菌
小核		*in vitro*	TK6 細胞，ヒト末梢血リンパ球
小核	3 日間, 4 週間	経口	ラット
生殖発生毒性試験			
受胎能・初期胚発生		経口	ラット
胚・胎児発生		経口	ラット，ウサギ
局所刺激性試験			
皮膚感作性 (LLNA)	3 日間	経皮	マウス

試験の種類及び期間			投与経路	試験系
その他の毒性試験				
光安全性	(3T3 NRU)		*in vitro*	マウス 3T3 線維芽細胞株
	(UV-LLNA)	3 日間	経口	マウス
毒性機序検討		1 / 2 週間	経口	イヌ
不純物の毒性試験				
(Q)SAR 予測			*in silico*	NA
復帰突然変異			*in vitro*	ネズミチフス菌
反復投与毒性		4 週間	経口	ラット

LLNA：局所リンパ節試験，NA：該当なし，NRU：ニュートラルレッド取り込み法，(Q)SAR：（定量的）構造活性相関，UV：紫外線

ラット，イヌ，及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において，膵臓，肝臓，造血系，副腎，及び消化管が毒性標的器官として特定された。イヌで認められた膵毒性に関する探索的試験では，膵毒性の発現機序は明らかではなかったが，病理組織学的変化に伴うアミラーゼ及びリパーゼの高値が確認された。*In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において，アシミニブの遺伝毒性を示唆する変化は認められなかった。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では，雌雄の生殖能に対する毒性はみられなかったが，子宮内検査では，早期吸収胚数及び着床後胚死亡数の高値，着床数及び生存胎児数の低値が認められた。胚・胎児発生に関する試験では，ラットで胎児の外表及び内臓異常，並びに内臓及び骨格変異の発現頻度の高値，ウサギで吸収胚数の高値，生存胎児数の低値，及び低頻度の内臓異常が認められ，本薬の胚・胎児致死作用及び催奇形性が示唆された。*In vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験において，アシミニブの光毒性を示唆する変化が認められた。ICH Q3 ガイドラインに準じた不純物の安全性評価を行い，実際の不純物については規格値までの安全性を確認し，潜在的な変異原性不純物については適切な管理措置を講じることとした。

以上のとおり，本概要に示す毒性試験では本剤の臨床使用を妨げる毒性変化が認められなかった。したがって，これらの毒性試験成績は，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 成人患者の治療を目的として，添付文書に規定される用法・用量に従った本剤の使用を支持するものと考えられた。

2 単回投与毒性試験

アシミニブの単回投与毒性については，ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験（GLP 非適用）及びイヌを用いた用量漸増投与毒性試験（GLP 非適用）の成績を用いて評価した。

ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験（3.1 項）では，リン酸緩衝生理食塩水（PBS）に懸濁したアシミニブ（固体分散体製剤）を 0（媒体），50，200，及び 600 mg/kg/日の用量で 1 群雄 5 例の Wistar 系ラットに 2 週間反復経口投与した。本試験では高用量群においても良好な忍容性が認められ，死亡は認められなかった。したがって，概略の致死量は 600 mg/kg 超と考えられた。

イヌを用いた用量漸増投与毒性試験 [Table 2.6.7.5-1270174] では，PBS に懸濁したアシミニブ（固体分散体製剤）を 30，60，150，及び 600 mg/kg の用量で，それぞれ試験 1，5，8，及び 40 日に，雄 3 例のビーグル犬に経口投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，心電図検査（ジャケット式テレメトリー法），及びトキシコキネティクス（TK）試験を実施した。試験の結果，150 mg/kg 以上の用量で投与 5 分後～7 時間後に被験物質様物質を含む嘔吐がみられ，さらに 600 mg/kg の用量では流涙，被験物質様物質を含む糞便及び下痢，並びに飼料を含む嘔吐が認められた。体重に投薬の影響はみられなかった。600 mg/kg の用量で摂餌量の一過性の低値が認められた。血液生化学的検査では，60 mg/kg 以上の用量でビリルビンの高値がみられ，600 mg/kg の用量でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値が認められた。心電図検査では，600 mg/kg の用量で投与 1～18 時間後に 3 例中 1 例に心拍数の増加及び QT 間隔の短縮が認められた。TK 試験では，30～60 mg/kg までの用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した。嘔吐による曝露量への影響が考えられたため，60 mg/kg 以上の用量における曝露量の用量比例性については評価できなかった（Table 2-1）。

本試験では高用量においても死亡は認められず，概略の致死量は 600 mg/kg 超と考えられた。

Table 2-1　　イヌを用いた用量漸増投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg)	試験日	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)
30	1	8370	100000
60	5	21200	302000
150	8	20200	237000
600	40	38100	587000

3　反復投与毒性試験

3.1　ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-1270173] は，アシミニブの反復投与毒性の検討を目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雄 5 例の Wistar 系ラットに，PBS で希釈したアシミニブ固体分散体製剤を 0（媒体），50，200，及び 600 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。なお，被験物質は 37.5% Pharmacoat 603 及び 37.5% Kollidon VA64 を含む固体分散体製剤であるため，媒体対照群には高用量群の媒体とほぼ同等の添加剤含有量である 9% Pharmacoat 603 及び 9% Kollidon VA64 を含む PBS を投与した。本試験では，一般状態，体重及び摂餌量測定，血圧測定（テールカフ法），心エコー検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，心機能バイオマーカー測定，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験で死亡はみられず，一般状態の変化は認められなかった。体重増加量の低値が試験 8 日に 600 mg/kg/日群でみられ，摂餌量の低値が試験 1～8 日に 600 mg/kg/日群で認められた。血圧測

定では，600 mg/kg/日群で収縮期血圧の軽度の上昇がみられた。血液学的検査では，600 mg/kg/日群で好中球数，単球数，及び網状赤血球数の高値，並びに赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の低値が認められた。血液生化学的検査では，600 mg/kg/日群でビリルビンの高値が認められた。血液凝固系検査，心エコー検査，及び心機能バイオマーカー［脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び心筋トロポニン I（cTnI）］測定では，投薬に関連した変化は認められなかった。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として，600 mg/kg/日群で脾臓重量の軽度の高値が認められた。病理組織学的検査では，200 mg/kg/日以上の群でハーダー腺の空胞化及び単細胞壊死，600 mg/kg/日群でハーダー腺の軽微な炎症性細胞浸潤，脾臓の髄外造血の亢進が認められた。血液学的検査における赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値，血液生化学的検査におけるビリルビンの高値，並びに脾臓の重量増加及び病理組織学的変化から，軽度の炎症及び赤血球ターンオーバーの亢進が示唆された。収縮期血圧の上昇がみられたが，心エコー検査，心機能バイオマーカー，及び病理組織学的検査で関連する異常が認められなかったことから，毒性学的意義は明らかではなかった。

TK 試験では，50～600 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加し，反復投与による曝露量の増加は認められなかった（Table 3-1）。

以上のとおり，本試験では 600 mg/kg/日群においても良好な忍容性が認められた。

Table 3-1　　ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)
50	1	4200	41500
	9	3030	20600
200	1	9410	83900
	9	7390	96100
600	1	16000	245000
	9	17800	220000

3.2　　ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7A-1270619] は，アシミニブの反復投与毒性及び休薬による毒性の回復性の検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットに，PBS で希釈したアシミニブ固体分散体製剤を 0（媒体），50，200，及び 600 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，媒体対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 6 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬による回復性を検討した。なお，被験物質は 37.5% Pharmacoat 603 及び 37.5% Kollidon VA64 を含む固体分散体製剤であるため，媒体対照群には高用量群の媒体とほぼ同等の添加剤含有量である 7.5% Pharmacoat 603 及び 7.5% Kollidon VA64 を含む PBS を投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固

系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，心機能バイオマーカー（BNP 及び cTnI）測定，肝ミクロソーム解析，及び TK 試験を実施した。また，本試験には安全性薬理試験［機能観察総合評価（FOB）及び呼吸系評価（プレスチモグラフ法）］及び小核試験を組み込み評価した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として，200 mg/kg/日以上の群の雌雄で口周囲に透明分泌物付着，600 mg/kg/日群の雄で口周囲の創傷が認められた。600 mg/kg/日群の雄で体重の低値，雌雄で体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。回復性試験終了時にも 600 mg/kg/日群の雌雄で体重及び体重増加量の低値が認められた。血液学的検査では，50 mg/kg/日以上の群の雌雄で網状赤血球数の高値，200 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の低値，雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の低値，600 mg/kg/日群の雌雄で白血球数（主に好中球数及びリンパ球数）の高値，MCHC の低値が認められた。血液生化学的検査では，200 mg/kg/日以上の群の雌雄で AST の高値，200 mg/kg/日群の雌及び 600 mg/kg/日群の雌雄で ALT の高値，200 mg/kg/日群の雄及び 600 mg/kg/日群の雌雄で胆汁酸の高値，600 mg/kg/日群の雌雄でビリルビンの高値及びリンの低値，雄でカルシウムの軽微な低値，雌でコレステロールの高値が認められた。尿検査では，600 mg/kg/日群の雌雄で尿 pH の高値，雄で尿量の高値及び尿比重の低値が認められた。一般状態の変化に関連して，試験 11 日の FOB では 200 mg/kg/日以上の群の雄で流涎過多が認められた。眼科学的検査，血液凝固系検査，心機能バイオマーカー測定，呼吸系評価，及び小核試験（4.5 項参照）において，投薬に関連した異常は認められなかった。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として，50 mg/kg/日以上の群の雌雄で脾臓，副腎，及び肝臓重量の用量依存的な高値が認められた。病理組織学的検査では，50 mg/kg/日以上の群の雌雄で脾臓の髄外造血亢進，200 mg/kg/日以上の群の雌雄でハーダー腺の変性，雌で肝臓の炎症及び髄外造血の亢進，600 mg/kg/日群の雌雄で副腎の皮質肥大及び十二指腸の粘膜肥厚／過形成が認められた。なお，50 mg/kg/日群の雌雄でハーダー腺の変性がみられたが，回復性試験の媒体対照群でも同様の変化が認められていることから，自然発生性変化と考えられた。回復性試験終了時に 600 mg/kg/日群の雌で副腎重量の高値がみられたが，関連する病理組織学的変化は認められなかった。投与期間終了時にみられた他の変化については，いずれも休薬による回復又は回復傾向が認められた。

肝ミクロソーム解析では，600 mg/kg/日群の雄で CYP2E 及び CYP4A，雌で CYP3A の可逆的で顕著な上昇が認められた。

TK 試験では，雌雄ともに 50～600 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した（Table 3-2）。

以上のとおり，本試験で死亡はみられず，すべての病理組織学的変化に回復性が認められたことから，供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量（STD10）は 600 mg/kg/日超と考えられた。

Table 3-2 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
50	1	4860	5360	47700	36300
	29	5450	5200	50200	59600
200	1	15700	12300	221000	177000
	29	16500	16400	177000	212000
600	1	13800	16800	296000	271000
	29	21900	31100	337000	457000

3.3 ラットを用いた 13 / 26 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7B-1470225] は，アシミニブの反復投与毒性及び休薬による毒性の回復性の検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 20 例の Wistar 系ラットに 0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），15，50，及び 200 mg/kg/日の用量で 26 週間反復経口投与した。さらに，媒体対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 10 例の中間検査群，並びに 1 群雌雄各 6 例の回復性試験群を設定し，13 週間の投与期間終了時の中間検査及び投与期間終了後 4 週間の休薬による回復性試験を実施した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験では，試験 176 日に 200 mg/kg/日群の雌 2 例の死亡が確認された。病理組織学的検査では，2 例ともにハーダー腺の変性／萎縮及び肝臓の肝細胞壊死がみられ，2 例中 1 例に胸腺のリンパ球壊死及び実質の消失，脾臓のリンパ球枯渇，前胃の炎症及び潰瘍，肛門直腸移行部の炎症が認められた。ハーダー腺及び肝臓の変化は本薬投与に関連した変化であり，脾臓及び胸腺の変化はストレスに関連した変化と考えられた。この他に，媒体対照群の雌 1 例を一般状態悪化のため安楽死処分し，50 mg/kg/日群の雌 1 例の死亡がみられたが，病理学的検査の結果から採血手技に関連した瀕死又は死亡と考えられた。さらに，50 mg/kg/日群の雌 1 例の死亡が試験 85 日に認められた。剖検及び病理組織学的検査で死因は特定できなかったが，一般状態に変化がみられず，高用量群においても 13 週間までの投与期間中に死亡が認められていないことから，本薬投与との関連性のない偶発的死亡と判断した。生存例の一般状態の変化として，200 mg/kg/日群の雌雄で口周囲に透明分泌物付着，異常呼吸音，耳介及び足の蒼白／冷触感が投与 13 週までにみられ，さらに，一過性の活動性低下，不整呼吸，全身の蒼白／冷触感，粗毛が投与 26 週までに認められた。200 mg/kg/日群の雌雄では，体重増加量の低値が投与期間を通してみられ，摂餌量の低値が投与 13 週までに認められた。

血液学的検査では，15 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌で赤血球系パラメータの低値及び網状赤血球数の高値，50 mg/kg/日群の雄で好中球数の高値，200 mg/kg/日群の雌

雄で白血球数，好中球数，リンパ球数，及び単球数の高値，雄で血小板数の高値が認められた。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日以上の群の雌及び200 mg/kg/日群の雄でALTの高値，200 mg/kg/日群の雌でASTの高値が認められた。200 mg/kg/日群の雌雄で総蛋白及びアルブミンの低値，雄でトリグリセリド及びグロブリンの低値，雌でビリルビン及びコレステロールの高値，カルシウムの低値が認められた。なお，15 mg/kg/日群の雌雄及び50 mg/kg/日群の雄におけるALTの変動はごく軽度であり，対照群と同様の値を示す個体も存在していることから，本薬投与との関連性は明らかではなかった。

眼科学的検査，血液凝固系検査，及び尿検査において，投薬に関連した変動は認められなかった。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として，中間検査では200 mg/kg/日群の雌雄で脾臓，副腎，及び肝臓重量の高値がみられ，投与期間終了時には50 mg/kg/日以上の群の雄及び200 mg/kg/日群の雌で脾臓重量の高値，200 mg/kg/日群の雌雄で副腎及び肝臓重量の高値が認められた。中間検査時の病理組織学的検査では，200 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，副腎の皮質肥大，脾臓の髄外造血亢進及び色素沈着増加，大腿骨骨髄の細胞充実性増加，ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤，雌で肝臓の胆管過形成，混合細胞浸潤，及び単核細胞浸潤，並びに胸骨骨髄の細胞充実性増加が認められた。投与期間終了時の病理組織学的検査では，15 mg/kg/日以上の群の雄で肝臓の肝細胞壊死，雌で肝臓の混合細胞浸潤，ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤，50 mg/kg/日以上の群の雄で小葉中心性肝細胞肥大，ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤，雌で肝臓の色素沈着増加及び細胞好塩基性化，200 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の胆管過形成，副腎皮質のびまん性肥大，脾臓の髄外造血亢進及び色素沈着増加，骨髄の細胞充実性増加，雌で肝臓の肝細胞壊死，小葉中心性肝細胞肥大，及び単核細胞浸潤が認められた。回復性試験終了時には200 mg/kg/日群の雌雄で脾臓の色素沈着増加，ハーダー腺の変性／萎縮及び単核細胞浸潤が認められた。

TK試験では，雌雄ともに15～200 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した。反復投与による曝露量の累積はみられず，明らかな雌雄差は認められなかった（Table 3-3）。

以上のとおり，200 mg/kg/日群の雄では忍容性が認められたが，雌では2例に本薬投与の影響と考えられる瀕死／死亡がみられ忍容性は認められなかった。15 mg/kg/日以上の群で肝臓及びハーダー腺の病理組織学的変化が認められたことから，本試験では無毒性量を確定することはできなかった。

Table 3-3 ラットを用いた 13 / 26 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
15	1	1120	999	9800	8940
	88	1880	1330	13200	10400
	180	2140	1490	15600	14500
50	1	4450	7130	45200	88500
	88	7050	6620	57300	54600
	180	7210	7210	65600	71500
200	1	17200	16800	263000	272000
	88	17400	21100	255000	339000
	180	15200	26500	230000	459000
200 [a]	1	16700	18400	236000	216000
	88	15900	21500	203000	293000

a：中間検査群

3.4 イヌを用いた 2 週間反復投与用量設定試験

本試験 [Table 2.6.7.6-1270561] は，アシミニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。PBS で希釈したアシミニブ固体分散体製剤を 0（媒体），15，60，及び 200 mg/kg/日の用量でビーグル犬に 2 週間反復経口投与した。供試動物数は，媒体対照群，低用量群，及び中用量群は 1 群雄 2 例，雌 1 例，高用量群は雌雄各 2 例とした。なお，被験物質は 37.5% Pharmacoat 603 及び 37.5% Kollidon VA64 を含む固体分散体製剤であるため，媒体対照群には高用量群の媒体とほぼ同等の添加剤含有量である 6.0% Pharmacoat 603 及び 6.0% Kollidon VA64 を含む PBS を投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，心機能バイオマーカー（BNP 及び cTnI）測定，剖検，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験では，200 mg/kg/日群の雌 1 例に削痩，活動性低下，流涎過多，嘔吐，並びに体重及び摂餌量の低値が認められたため，試験 9 日に安楽死処分した。この個体では血液生化学的検査でアミラーゼ及びリパーゼの顕著な高値がみられ，病理組織学的変化として，膵臓の腺房細胞にびまん性の変性／壊死が認められた。生存例では，一般状態の変化として，60 mg/kg/日以上の群の雌雄で嘔吐及び流涎過多がみられ，体重，体重増加量，及び摂餌量の低値が認められた。眼科学的検査及び心電図検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では，60 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の低値，網状赤血球数及び平均赤血球容積（MCV）の高値がみられ，200 mg/kg/日群の雌雄でフィブリノーゲンの高値が認められた。血液生化学的検査では，60 mg/kg/日以上の群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌でアミラーゼ及びリパーゼの高値，60 mg/kg/日以上の群の雌及び 200 mg/kg/日群の雄で ALT，AST，及びアルカリホスファターゼ（ALP）の高

値，コレステロールの高値，200 mg/kg/日群の雌雄でカリウムの低値が認められた。尿検査及び心機能バイオマーカー測定（BNP 及び cTnI）では，投薬に関連した変動は認められなかった。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。病理組織学的検査では，60 mg/kg/日以上の群の雄で膵臓の腺房細胞に巣状の変性／壊死が認められた。

TK 試験では，曝露量に雌雄差はみられず，反復投与による曝露量の累積は認められなかった。200 mg/kg/日群では嘔吐が繰り返しみられたことから，同群の曝露量は過小評価されている可能性が考えられた（Table 3-4）。

以上のことから，本試験における重篤な毒性が発現しない最大用量（HNSTD）は 60 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-4　　イヌを用いた 2 週間反復投与用量設定試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
15	1	2980	2170	18600	11000
	14	3080	2380	21900	22300
60	1	11700	12300	158000	153000
	14	14100	15800	197000	127000
200	1	18900	20300	202000	204000
	14	24900	16100	229000	234000

3.5　　イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7C-1270620] は，アシミニブの反復投与毒性及び休薬による毒性の回復性の検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，PBS で希釈したアシミニブ固体分散体製剤を 0（媒体），3，15，及び 60 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，媒体対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬による回復性を検討した。なお，被験物質は 37.5% Pharmacoat 603 及び 37.5% Kollidon VA64 を含む固体分散体製剤であるため，媒体対照群には高用量群の媒体とほぼ同等の添加剤含有量である 1.8% Pharmacoat 603 及び 1.8% Kollidon VA64 を含む PBS を投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，心機能バイオマーカー（BNP 及び cTnI）測定，肝ミクロソーム解析，及び TK 試験を実施した。なお，投与検体分析において，試験 28 日調製分の低用量群（設定濃度：0.6 mg/mL）の投与検体が規定外濃度（設定濃度の 84.7%及び 85.2%）であることが確認されたが，試験 1 日及び 14 日の投与検体は規定内濃度であり，逸脱の程度がわずかであることから，本試験の結果に及ぼす影響はないと判断した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として，60 mg/kg/日群の雌雄で異常便（液状便，粘液便，無便），嘔吐，及び流涎過多がみられ，さらに，雄では削痩，活動性低下，脱水，頭部傾斜，及び皮膚に隆起部位も認められた。体重及び摂餌量の低値が 60 mg/kg/日群の雌雄で認められた。血液学的検査では，15 mg/kg/日以上の群の雌雄で網状赤血球数の高値，60 mg/kg/日群の雌雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，MCHC）の低値，MCV 及び血小板数の高値が認められた。血液生化学的検査では，15 mg/kg/日以上の群の雌雄でアミラーゼ及びリパーゼの高値，60 mg/kg/日群の雌雄でコレステロール及びビリルビンの高値，雌では ALT，AST，ALP，及び胆汁酸の高値が認められた。眼科学的検査，心電図検査，血液凝固系検査，尿検査，及び心機能バイオマーカー（BNP 及び cTnI）測定において，投薬に関連した異常は認められなかった。

剖検では，60 mg/kg/日群の雌雄で脂肪細胞の肥厚，結腸の変色，雄で膵臓の大型化，肥厚，変色，及び癒着，十二指腸，空腸，回腸，結腸及び膀胱の変色，雌で膵臓の小型化が認められた。器官重量の変化として，60 mg/kg/日群の雄で前立腺重量の低値が認められた。病理組織学的検査では，3 mg/kg/日以上の群の雄及び 15 mg/kg/日以上の群の雌で膵臓の腺房細胞の変性／壊死，15 mg/kg/日以上の群の雌雄で膵臓の線維化，60 mg/kg/日群の雄で膵臓の萎縮が認められた。回復性試験終了時の剖検では 60 mg/kg/日群の雄で膵臓の小型化，病理組織学的検査では 60 mg/kg/日群の雄で膵臓の線維化及び腺房細胞の再生性変化のみが認められ，休薬による回復性が確認された。

肝ミクロソーム解析では，15 mg/kg/日以上の群の雌雄で CYP1A の高値が認められた。回復性試験終了時には，媒体対照群の雌で T3 ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の顕著な上昇がみられ，これに伴い 60 mg/kg/日群の雌で T3 UGT の低値が認められた。媒体対照群の T3 UGT の上昇の原因は不明である。

TK 試験では，雌雄ともに 3～60 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した。曝露量に雌雄差はみられず，反復投与による明らかな累積性は認められなかった（Table 3-5）。

以上のとおり，60 mg/kg/日群で一般状態の悪化，体重及び摂餌量の低値，並びに膵臓の腺房細胞の重度の萎縮，変性／壊死が認められたことから，本試験における HNSTD は 15 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-5　　イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
3	1	550	865	3060	7200
	14	415	866	2590	4740
	28	871	1070	6050	7070
15	1	7240	5360	61900	36500
	14	6640	6710	57400	42000
	28	6070	5620	49600	31800

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
60	1	15200	13700	147000	124000
	14	19900	19900	271000	183000
	28	14200	15300	182000	142000

3.6 サルを用いた用量漸増反復投与用量設定試験

本試験 [Table 2.6.7.6-1470175] は，アシミニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。雄 3 例のカニクイザルに 0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 15，及び 60 mg/kg/日の用量で各 1 週間（15 mg/kg/日：試験 1～7 日，60 mg/kg/日：試験 13～19 日）反復経口投与し，その後 150 mg/kg/日の用量で 2 週間（試験 21～34 日）反復経口投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，剖検，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験では，本薬投与に関連した死亡は認められなかった。150 mg/kg/日の投与期間中（試験 34 日）に，3 例中 1 例が努力呼吸／喘ぎ呼吸を呈し，投与後 1 時間以内に死亡した。病理組織学的検査では，肺胞内に線維素様物質の沈着，気管及び気管支上皮の壊死，肺にびまん性の混合細胞浸潤及びうっ血が認められたことから，投与過誤による死亡と考えられた。生存例では，一般状態の変化として，150 mg/kg/日の用量で嘔吐及び軟便が認められた。体重及び摂餌量に投薬に関連した変化は認められなかった。血液学的検査では，15 mg/kg/日以上の用量で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の用量依存的な低値，網状赤血球数及び血小板数の高値がみられ，1 例に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の高値が認められた。血液生化学的検査では，60 mg/kg/日以上の用量でビリルビンの高値が認められた。この変化は，赤血球系パラメータの低下に関連しており，血管外溶血の影響と考えられた。15 mg/kg/日以上の用量でグロブリンの高値，60 mg/kg/日以上の用量で ALP の低値が認められた。これらの他に用量非依存的で一貫性のない変動として，15 mg/kg/日以上の用量で AST，ALT，及びクレアチンキナーゼの高値，150 mg/kg/日の用量で一部の個体にリパーゼ及びアミラーゼの高値がみられたが，肝臓及び膵臓に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査で投薬に関連した異常は認められなかった。膵臓で軽微な病理組織学的変化がみられたが，無処置動物でも認められる事象であることから自然発生性変化と考えられた。しかしながら，本試験では対照群を設定していないことから，アシミニブの影響を完全に否定することはできなかった。

TK 試験では，15～60 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加し，60～150 mg/kg/日の用量間では用量比を下回る増加が認められた。150 mg/kg/日の用量では 2 週間反復投与により約 2.1 倍の曝露量の増加が認められた（Table 3-6）。

以上のとおり，本試験では 150 mg/kg/日の用量の 2 週間反復投与において，良好な忍容性が認められた。150 mg/kg/日の用量で，アミラーゼ及びリパーゼの高値がみられたが，一過性の変化であり，関連する病理組織学的変化が認められていないことから毒性変化ではないと判断した。

Table 3-6 サルを用いた用量漸増反復投与用量設定試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	動物数	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)
15	1	3	4260	37700
60	13	3	18400	243000
150	21	3	25700	374000
150	34	2	40800	792000

3.7 サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7D-1470095] は，アシミニブの反復投与毒性及び休薬による毒性の回復性の検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のカニクイザルに 0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），10，30，及び 100 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，媒体対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性を検討した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査（ジャケット式テレメトリー法），血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として，100 mg/kg/日群の雌雄で嘔吐（被験物質様物質又は飼料を含む嘔吐を含む）及び流涎，雌で下痢及び軟便が認められた。100 mg/kg/日群の雌 1 例は一般状態悪化のため，試験 44～49 日の 6 日間休薬した。当該動物で発現した下痢，脱水，腹部膨満等の症状緩和を目的として，輸液／補助食に加え，試験 45～86 日（6 週間）には乳酸菌タブレットを供与した。30 mg/kg/日以上の群の雌及び 100 mg/kg/日群の雄で，体重及び体重増加量の低値，並びに摂餌量の低値が認められた。体重への影響は試験 5～9 週に顕著にみられたが，その後の投与期間中に回復性が認められた。血液学的検査では，30 mg/kg/日以上の群の雌及び 100 mg/kg/日群の雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の低値及び網状赤血球数の高値がみられ，試験 4 週の検査では 100 mg/kg/日群の雌雄で好酸球数及び APTT の高値，雌で白血球数，好中球数，リンパ球数，単球数，好塩基球数，及び大型非染色細胞（LUC）の高値が認められた。血液生化学的検査では，30 mg/kg/日以上の群の雌雄でビリルビン，グロブリン，及びコレステロールの高値，30 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌で総蛋白の高値，100 mg/kg/日群の雌雄で血液尿素窒素（BUN）及びクレアチニンの高値，試験 12 週の検査では 100 mg/kg/日群の雌でリンの高値が認められた。眼科学的検査，心電図検査，及び尿検査において，投薬に関連した異常は認められなかった。

剖検では 100 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に副腎の変色がみられた。器官重量の変化として，100 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量及び腎臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では，100 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の肝細胞肥大，腎臓の尿細管上皮細胞肥大，副腎の空胞化減少が認められた。

投与期間終了時にみられたいずれの変化においても，休薬による回復性が認められた。

TK 試験では，10～100 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した。反復投与による曝露量の累積はみられず，明らかな雌雄差は認められなかった（Table 3-7）。

以上のとおり，100 mg/kg/日群では嘔吐及び異常便，並びに BUN 及びクレアチニンの高値がみられ，脱水が示唆された。血液学的検査では，赤血球系パラメータの低値が認められ，赤血球寿命の短縮が示唆された。これらのことから，本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-7　　サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
10	1	2420	3050	28100	32900
	23	5010	3140	42400	30200
	88	5400	3670	36700	34000
30	1	10900	11900	142000	161000
	23	14600	13700	203000	174000
	88	12600	13300	155000	181000
100	1	31700	29800	564000	547000
	23	33000	34600	558000	549000
	88	29400	48000	433000	705000

3.8　　サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7E-1470799] は，アシミニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 4 例のカニクイザルに 0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に溶解又は懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），3，15，及び 50 mg/kg/日の用量で 39 週間反復経口投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定，剖検，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として，50 mg/kg/日群の雌雄で流涎過多が認められた。体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液凝固系検査，及び尿検査では，投薬に関連した異常は認められなかった。血液学的検査では，50 mg/kg/日群の雌雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）及び MCV の低値，網状赤血球数の高値が認められた。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日群の雌雄でビリルビン及びコレステロールの高値が認められた。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として，3 mg/kg/日以上の群の雌雄で副腎重量の用量非依存的な高値，50 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の高値が認められた。

病理組織学的検査では，15 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌雄で副腎皮質の空胞化減少，50 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の肝細胞肥大，脾臓及び胸骨骨髄に色素沈着が認められた。

TK 試験では，3～15 mg/kg/日の用量間で曝露量は用量比を上回って増加し，15～50 mg/kg/日の用量間では曝露量は概ね用量に比例して増加した。15 mg/kg/日群の雄の曝露量は雌に比較して低値であった。反復投与による曝露量の累積は認められなかった（Table 3-8）。

以上のとおり，本試験では良好な忍容性が認められた。50 mg/kg/日群でみられた病理組織学的変化は，いずれも軽微から軽度であり毒性変化ではないと判断した。したがって，本試験における無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-8　　サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
3	1	298	157	1670	1140
	28	230	139	1540	1070
	153	365	149	2010	933
	272	26.5	57.9	295	468
15	1	4560	5800	42500	55100
	28	4500	6350	46300	59000
	153	4270	4790	34600	49200
	272	1960	4480	15600	45200
50	1	15100	19300	227000	277000
	28	14900	16000	236000	276000
	153	16500	19900	233000	281000
	272	13400	14400	190000	222000

4　遺伝毒性試験

4.1　ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames Miniscreen test）

本試験 [Table 2.6.7.8A-1213038] は，ネズミチフス菌株（TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験によりアシミニブの遺伝子突然変異誘発性を予備的に評価することを目的として GLP 非適用で実施した。アシミニブの適用濃度は代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 5～500 µg/well とし，Ames Miniscreen test により評価した。媒体には dimethyl sulfoxide（DMSO）を使用した。

試験の結果，TA98 では代謝活性化系存在下で細胞毒性評価が困難となる析出が，代謝活性化系非存在下では変異コロニー数の計数が困難となる析出が，いずれも 500 µg/well 濃度で認められた。TA100 では代謝活性化系存在下及び非存在下ともに 150 µg/well 以上の濃度で細胞毒性がみ

られ，500 µg/well 濃度で析出が認められた。本試験では，いずれの菌株においてもアシミニブ適用による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下において遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

4.2 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8B-1270618] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA97a，及び TA102）を用いた復帰突然変異試験によりアシミニブの遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。本試験の適用濃度は，予備試験の結果から代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 5～5000 µg/plate とし，プレート法により 3 日間培養後，復帰突然変異コロニー数を計数した。被験物質の媒体には DMSO を使用した。

試験の結果，代謝活性化系非存在下及び存在下ともに，アシミニブの 158.1 又は 500 µg/plate 以上の濃度で細胞毒性がみられ，すべての菌株において 5000 µg/plate 濃度で析出が認められた。本試験では，いずれの菌株においても，アシミニブ適用による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下においてアシミニブに遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

4.3 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験

本試験 [Table 2.6.7.8C-1214013] は，TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験によりアシミニブの小核誘発性を評価することを目的として GLP 非適用で実施した。本試験の適用濃度は，実験 1 の代謝活性化系存在下（3 時間処理）では 23.2～107.7 µg/mL，代謝活性化系非存在下では 8.3～38.7 µg/mL（20 時間処理），実験 2 では代謝活性化系非存在下で 49.0～95.9 µg/mL（3 時間処理）及び 20.0～31.3 µg/mL（20 時間処理），実験 3 の代謝活性化系非存在下（3 時間処理）では 82.9～98.2 µg/mL とし，3 時間処理では処理開始から 24 時間後，20 時間処理では処理開始から 48 時間後に試料採取を行った。被験物質の媒体には DMSO を使用した。

本試験の結果，アシミニブ適用により小核を有する細胞の発現頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下においてアシミニブに小核誘発性はないものと考えられた。

4.4 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験

本試験 [Table 2.6.7.8D-1670377] は，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験によりアシミニブの小核誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。細胞毒性を評価した予備試験の結果から，本試験の適用濃度は，短時間処理法の代謝活性化系非存在下では 10～75 µg/mL（3 時間処理 + 21 時間回復），代謝活性化存在下では 10～70 µg/mL（3 時間処理 + 21 時間回復），連続処理法では 5～50 µg/mL（24 時間処理 + 24 時間回復）と設定した。媒体には DMSO を使用した。

試験の結果，アシミニブ適用により小核を有する細胞の発現頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下においてアシミニブに小核誘発性はないものと考えられた。

4.5 ラットを用いた小核試験

本試験 [Table 2.6.7.9-1270619] は，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（3.2 項）に組み込み，ラットの末梢血を用いた小核試験によりアシミニブの小核誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットに，PBS に懸濁したアシミニブ固体分散体製剤を 0（媒体），50，200，及び 600 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，媒体対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 6 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬による回復性を検討した。なお，被験物質は固体分散体製剤であるため，媒体対照群には高用量群の媒体とほぼ同等の添加剤含有量である 7.5% Pharmacoat 603 及び 7.5% Kollidon VA64 を含む PBS を投与した。試験 4 日に全動物（主試験用動物及び回復性試験用動物）及び 30 日に主試験用動物の全例から採血し，選択した 1 群雌雄各 6 例の末梢血中網状赤血球数及び小核を有する網状赤血球数をフローサイトメトリーにより計測した。

試験の結果，試験 4 日採血分の試料では網状赤血球数百分比及び小核を有する網状赤血球の発現頻度の有意な増加は認められなかった。一方，試験 30 日採血分の試料では網状赤血球数百分比及び小核を有する網状赤血球の発現頻度の用量依存的で有意な増加が認められた。しかしながら，これらの個体値及び群平均値はいずれも施設の背景値の範囲内であり，さらに，骨髄増殖の亢進を示唆する網状赤血球の発現頻度の有意な増加がみられた用量における変化であった。骨髄増殖の亢進は，小核を有する網状赤血球の発現頻度の増加を誘発することが報告されている（Tweats et al. 2007）ことから，本試験の結果はアシミニブの遺伝毒性を示唆するものではないと判断した。

以上のことから，本試験条件下においてアシミニブに小核誘発性はないものと考えられた。

5 がん原性試験

該当資料なし

6 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.12-1570166] は，アシミニブをラットに経口投与し，受胎能及び着床までの初期胚発生への影響について検討することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 24 例の Wistar 系ラットに，0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），10，50，及び 200 mg/kg/日の用量で，雄では交配前 4 週間，交配期間中及び剖検前日まで，雌では交配前 2 週間，交配期間中，及び妊娠 6 日まで反復経口投与した。妊

娠 13 日に雌の剖検及び子宮内検査を行い，生殖パラメータへの影響を評価した。雄では投与期間終了後，剖検及び精子検査を実施した。

本試験では本薬投与に関連した死亡は認められなかった。なお，200 mg/kg/日群の雌 1 例を一般状態の悪化のため試験 4 日に安楽死処分したが，剖検の結果から投与過誤が原因と考えられた。一般状態の変化として，50 mg/kg/日以上の群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌で流涎，下顎／鼻腔周囲の被毛湿潤が認められた。50 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制，200 mg/kg/日群で体重の低値が雄の交配前に認められたが，一過性の軽度の変化であり毒性変化ではないと考えられた。交配期間中及び妊娠期間中の体重に投薬の影響は認められなかった。50 mg/kg/日以上の群の雄で摂餌量の一過性の低値が交配前にみられ，雌では 200 mg/kg/日群の交配前，並びに 50 mg/kg/日以上の群の妊娠中に摂餌量の一過性の低値が認められた。いずれの摂餌量の変化も一過性で軽度の変化であり，一般状態への影響が認められなかったことから，毒性変化ではないと考えられた。

性周期，交尾率，交配期間，受胎率，妊娠率，黄体数，及び死亡胎児数に本薬投与の影響はみられず，雌雄親動物の剖検では本薬投与に関連した異常は認められなかった。

精子検査では，200 mg/kg/日群の一部の個体で精子運動性及び精子数の減少がみられたが，平均値は背景値の範囲内であり，統計学的有意差は認められなかった。

子宮内検査では，対照群との比較により 200 mg/kg/日群で生存胎児数の有意な低値がみられ，さらに，統計学的有意差はないものの早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の高値，並びに着床数の低値が認められた。早期吸収胚数は背景値を上回り，着床数，着床後胚死亡率，及び生存胎児数は背景値の範囲内の変動であった。

以上の結果から，本試験における雌雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 200 mg/kg/日，生殖能及び初期胚発生に対する無作用量は 50 mg/kg/日と考えられた。

6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.13A-1470272] は，アシミニブを妊娠ラットに経口投与し，胚・胎児発生への影響について検討することを目的として GLP 適用で実施した。1 群 24 例の Wistar 系妊娠ラットに，0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），25，150，及び 600 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 17 日に経口投与した。妊娠 21 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査，及び胎児検査を実施した。また，妊娠 16 日に TK 用母動物から，妊娠 17 日に胎児から採血し TK 試験を実施した。なお，600 mg/kg/日群は早期試験終了のため妊娠 6 日に採血した母動物検体のみを評価した。

本試験では，600 mg/kg/日群の母動物 2 例が妊娠 10～12 日に死亡し，3 例を瀕死又は一般状態悪化のため妊娠 9～10 日に安楽死処分し，残りの 19 例を妊娠 7～12 日に安楽死処分し早期試験終了した。600 mg/kg/日群では，一般状態の変化として，活動性低下，筋緊張性低下，円背位，脱水，立毛，眼瞼下垂，衰弱，及び冷触感がみられ，体重の低値及び摂餌量の顕著な低値が認められたため，妊娠 9～12 日の投与を中止した。剖検では，胃の限局的陥凹，隆起，暗調及び淡色

部位，肥厚，並びに拡張，胃から直腸に水様性又はゼラチン状の異常内容物貯留，副腎の腫脹が認められた。消化管への影響が死亡及び一般状態悪化の原因と考えられた。早期試験終了したため，600 mg/kg/日群の子宮内検査及び胎児検査は実施しなかった。150 mg/kg/日群では，胎児体重の高値に関連して，妊娠 15～18 日に母動物の体重増加量の高値が認められた。150 mg/kg/日群では，投与期間中の摂餌量の低値がみられたが，体重増加量に関連する変化がみられなかったことから，毒性変化ではないと判断した。25 mg/kg/日群では投薬に関連した体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

25 及び 150 mg/kg/日群では，母動物の剖検で異常はみられず，黄体数，着床数，生存胎児数，死亡胎児数，吸収胚数，性比，並びに着床前及び着床後胚死亡率に本薬投与の影響は認められなかった。

25 及び 150 mg/kg/日群で胎児体重の高値が認められた。25 mg/kg/日群でみられた胎児体重の高値の毒性学的意義は不明であり，胎児の一過性の発達亢進を反映した変化である可能性が考えられるが，本試験の成績のみでは正確に判断できなかった。

胎児検査では，150 mg/kg/日群で外表異常（全身性浮腫及び口蓋裂）及び内臓異常（巨心，心嚢液貯留及び大動脈弓狭窄）の発現頻度の軽度の高値が認められた。異常胎児の発現頻度に統計学的有意差はみられず，いずれも背景値の範囲内であったが，異常胎児を有する母動物の発現頻度は背景値を上回る頻度であった。25 mg/kg/日群では骨格変異（舌骨の不完全骨化及び第 1 腰椎／14 胸椎骨化中心），150 mg/kg/日群では内臓変異（腕頭動脈欠損，腎乳頭小型，及び尿管拡張）及び骨格変異（頭頂骨，頭頂間骨，及び舌骨の不完全骨化，第 1 腰椎／14 胸椎骨化中心，胸骨分節癒合，第 5 及び 6 胸骨分節の未骨化／不完全骨化／半二分骨化／二分骨化）の発現頻度の高値，並びに骨格変異（対側骨化中心を伴う短小過剰肋骨）の発現頻度の低値が認められた。150 mg/kg/日群の変異は，統計学的に有意又は背景値を上回る発現頻度であった。

TK 試験では，25～150 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した。妊娠 17 日の投与 3 時間後の 25 及び 150 mg/kg/日群における用量補正後の胎児血漿中濃度はほぼ同等であった（Table 6-1）。

以上のことから，本試験における母動物に対する無毒性量は 150 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。アシミニブのラットにおける催奇形性が認められた。

Table 6-1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	母動物血漿中濃度		胎児血漿中濃度[a] (ng/mL)
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	
25	妊娠 16 日	1890	14500	194
150	妊娠 16 日	13200	161000	944
600[b]	妊娠 6 日	32100	593000	NA

NA：該当なし

a：妊娠 17 日，投与 3 時間後

用量 (mg/kg/日)	試験日	母動物血漿中濃度		胎児血漿中濃度[a] (ng/mL)
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	

b：妊娠 6 日に単回投与

6.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

本試験 [Table 2.6.7.11-1470226] は，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 6 例（500 mg/kg/日群は 3 例）の妊娠ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギに，0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），50，200，300，及び 500 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 20 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査，及び胎児検査を実施した。

本試験では，500 mg/kg/日群の母動物 1 例が死亡し，1 例を一般状態の悪化，体重及び摂餌量の顕著な低値のため妊娠 12 日に安楽死処分し，残りの生存例 1 例を妊娠 13 日に安楽死処分し，同群は早期試験終了とした。一般状態の変化として，50 mg/kg/日以上の群で軟便又は液状便が認められた。200 mg/kg/日以上の群で体重及び摂餌量の低値が認められた。なお，50 mg/kg/日群でも投与期間後半に摂餌量の低値がみられたが，総変化量は対照群と同等であることから，本薬投与との関連は明らかではなかった。

生存例の剖検では本薬投与に関連した異常は認められなかった。子宮内検査では，200 mg/kg/日以上の群で胚吸収の高値，300 mg/kg/日群では 2 例に全胚吸収がみられ，着床後胚死亡率の高値が認められた。早期吸収胚数，総吸収胚数，生存胎児数，及び着床後胚死亡率は背景値を上回っていた。

胎児体重に本薬投与の影響は認められなかった。

胎児の内臓検査では，内臓異常として 200 mg/kg/日以上の群で，心室中隔欠損，大動脈拡張，及び肺動脈幹狭窄，200 mg/kg/日群で右房室弁欠損，大動脈弓拡張，及び総動脈幹遺残，300 mg/kg/日群で巨心の発現頻度の高値が認められ，本薬の催奇形性が示唆された。50 mg/kg/日群の胎児 1 例に，二分脊椎，頭部形態異常，及び異常回転後肢が認められたが，本薬投与との関連性は明らかでなかった。内臓変異として，300 mg/kg/日群で左心室大型及び右心室小型が認められた。対照群を含む 200 mg/kg/日以下の群でみられた内臓変異は自然発生性であり，本薬投与との関連性はないものと判断した。外表検査では変異は認められなかった。

以上のとおり，200 mg/kg/日以上の群で吸収胚数の高値，心血管系の内臓異常がみられ，アシミニブの胚・胎児致死作用及び催奇形性が示唆された。

6.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.13B-1470271] は，アシミニブを妊娠ウサギに経口投与し，胚・胎児発生への影響について検討することを目的として GLP 適用で実施した。1 群 20 例の妊娠 NZW ウサギに，

0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体），15，50，及び 300 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 20 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査，及び胎児検査を実施した。また，妊娠 19 日に TK 用母動物から，妊娠 20 日に胎児から採血し TK 試験を実施した。

本試験では，体重及び摂餌量の顕著な低下がみられたため 300 mg/kg/日群の母動物 6 例を妊娠 13～14 日に安楽死処分し，同群を妊娠 15～18 日に早期試験終了した。同群の一般状態の変化として，削痩，糞量減少，液状便，活動性低下，及び脱水が認められた。剖検では，消化管の変化（胃の暗調／陥凹巣及び拡張／肥厚，盲腸・結腸に液状／粘液状内容物，結腸肥厚）及び脾臓の腫大が認められた。300 mg/kg/日群は早期試験終了したため，子宮内検査及び胎児検査は実施しなかった。50 mg/kg/日群では糞量減少が高頻度に認められた。15 及び 50 mg/kg/日群では，投薬に関連した体重及び摂餌量の変化はみられず，剖検で異常は認められなかった。

子宮内検査では，50 mg/kg/日群で吸収胚数の高値（1 例は全胚吸収），生存胎児数の低値，及び着床後胚死亡率の高値がみられ，生存胎児数減少に伴う妊娠子宮重量の低値が認められた。雌胎児数の有意な低値がみられ，性比（雄胎児数／総胎児数）の高値が認められた。性比の変動の原因及びヒトへの外挿性は不明である。15 mg/kg/日群の生殖パラメータに本薬投与の影響は認められなかった。

15 及び 50 mg/kg/日群では，投薬に関連した胎児体重への影響は認められなかった。

胎児検査では，50 mg/kg/日群で心血管系の内臓異常（大動脈拡張，大動脈弓拡張，総動脈幹遺残，左房室弁欠損，心室中隔欠損，肺動脈閉鎖）が低頻度に認められた。これらの内臓異常の発現頻度は概ね背景値の範囲内であったが，ウサギを用いた用量設定試験の 200 mg/kg/日以上の群で同様の異常がみられ，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の 150 mg/kg/日群で心臓異常が認められていることから，本薬投与との関連性は否定できなかった。15 mg/kg/日群の胎児に投薬に関連した異常は認められなかった。外表検査，内臓検査，及び骨格検査において，投薬に関連した変異は認められなかった。

TK 試験では，母動物の曝露量は概ね用量に比例して増加し，胎児の血漿中濃度は用量に依存して増加した（Table 6-2）。

以上のことから，本試験における母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられた。

Table 6-2　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	母動物血漿中濃度		胎児血漿中濃度[a] (ng/mL)
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	
15	妊娠 19 日	2200	11300	5.30
50	妊娠 19 日	6330	45900	30.6
300	妊娠 19 日	28300	388000	181

a：妊娠 20 日，投与 2 時間後

6.5 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

7 局所刺激性試験

7.1 皮膚感作性試験（LLNA Tier I）

本試験 [Table 2.6.7.16-514323] は，マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）によりアシミニブの皮膚感作性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。N,N-Dimethyl formamide に溶解した 0（媒体），0.25，2.5，及び 25%濃度のアシミニブを 25 µL/site の投与容量で，それぞれ 1 群雌 6 例の BALB/c 系マウスの両耳介背面皮膚に 3 日間反復塗布した。各投与日の投与 1 時間後に皮膚反応を観察した。最終投与の約 24 時間後，皮膚反応を観察し，耳介皮膚及びリンパ節を採取し，それぞれの重量を測定した後，耳介リンパ節中細胞数を測定した。陽性対照群には，同媒体に溶解した 0.5%濃度の 1-chloro-2,4-dinitrobenzene（DNCB）を同様に塗布した。本試験では，各パラメータにおける陽性反応の閾値を，耳介重量：1.1，リンパ節細胞数：1.3 とした（Ulrich P et al. 2001）。

本試験で死亡はみられず，一般状態の変化及び耳介の発赤・腫脹は認められなかった。すべてのアシミニブ濃度でベル型曲線を示す耳介重量の増加が認められた。25%濃度でリンパ節重量の有意な増加がみられ，すべての濃度で用量依存的なリンパ節細胞数の有意な増加が認められた。最低濃度である 0.25%濃度におけるリンパ節細胞数指数は 1.65 であった。

以上のとおり，本試験条件下において強い感作性物質の閾値（< 1%，Table 7-1）を上回るリンパ節細胞数の増加が認められたことから，Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals（GHS）の判定基準に従い，アシミニブは皮膚感作性物質（細区分 1A，Table 7-2）と考えられた。

Table 7-1 皮膚感作性物質の分類

試験項目	強い感作性物質	中等度の感作性物質	弱い感作性物質
耳介皮膚刺激性	TC < 0.1%	0.1% ≤ TC < 5%	5% ≤ TC
リンパ節過形成	TC < 1%	1% ≤ TC < 5%	5% ≤ TC

TC：閾値濃度

Table 7-2 皮膚感作性物質の区分（GHS 分類）

判定基準	皮膚感作性区分		
SI < 3	非感作性物質		
SI ≥ 3	感作性物質	細区分 1A	TC ≤ 2%
		細区分 1B	TC > 2%

SI：皮膚感作性係数，TC：閾値濃度

8 その他の毒性試験

8.1 光安全性評価

8.1.1 マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17B-1115610] は，BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み法（3T3 NRU）による光毒性試験により，アシミニブの光毒性を評価することを目的として GLP 非適用で実施した。本試験におけるアシミニブの適用濃度は紫外線非照射下及び紫外線照射下ともに 0.100～316 µM とした。媒体には DMSO を使用し，陰性対照には 1%DMSO を含む Hanks' Balanced Salt Solution（HBSS），陽性対照には DMSO に溶解した chlorpromazine-HCl を使用した。疑似太陽光による紫外線照射時間は 50 分間，紫外線照射量は 5.1 J/cm^2（紫外線 A）と設定した。紫外線照射後約 24 時間インキュベートし，ニュートラルレッドの取り込み量から細胞毒性を評価し，紫外線照射下及び紫外線非照射下の細胞生存率 50%減少濃度（IC50）から，Photo-Irritation-Factor（PIF，光毒性係数）を算出した。なお，経済協力開発機構（OECD）ガイドライン TG432 における結果の評価は，PIF < 2 の場合は「光毒性なし」，2 < PIF < 5 の場合は「光毒性の可能性あり」，5 < PIF の場合は「光毒性あり」とされている。

試験の結果，紫外線照射下及び紫外線非照射下の IC50 から算出した PIF は 42 であった。陽性対照（chlorpromazine-HCl ）では，試験条件の妥当性を満たす陽性反応が認められた（Table 8-1）。

以上のことから，本試験条件下においてアシミニブは光毒性物質と考えられた。

Table 8-1 3T3 NRU 光毒性試験成績

被験物質	析出濃度	IC50		PIF
		紫外線非照射下	紫外線照射下	
アシミニブ	> 100 µM (pH: 7.3)	51.4 µM	1.2 µM	42
chlorpromazine-HCl	NA	7.0～90.0 µg/mL	0.1～2.0 µg/mL	≥ 6

PIF：光毒性係数，NA：該当なし

8.1.2 マウスを用いた皮膚光感作性試験（UV-LLNA）

本試験 [Table 2.6.7.17B-1270766] は，マウスを用いた皮膚光感作性試験（UV-LLNA）によりアシミニブの皮膚光感作性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。PBS で希釈したアシミニブ固体分散体製剤を 0（媒体），60，200，及び 600 mg/kg/日の用量で，1 群雌 6 例の BALB/c 系マウスに 3 日間反復経口投与した。陽性対照群には，1% carboxymethylcellulose（CMC）水溶液に懸濁した sparfloxacin を 100 mg/kg/日の用量で同様に経口投与した。なお，被験物質は 37.5% Pharmacoat 603 及び 37.5% Kollidon VA64 を含む固体分散体製剤であるため，媒体対照群には高用量群の媒体とほぼ同等の添加剤含有量である 4.5% Pharmacoat 603 及び 4.5%

Kollidon VA64 を含む PBS を投与した。さらに，TK 試験用に 1 群 9 例のサテライト群（紫外線非照射）を設置し，試験 1 日に採血した。各投与日の投与終了後に疑似太陽光による 10 J/cm^2 の紫外線（紫外線 A）を，アシミニブ群の紫外線照射群には 45～75 分間，陽性対照群には 60～90 分間照射した。各投与日に一般状態及び局所（耳介皮膚及び尾）反応の観察，並びに体重測定を行った。試験 4 日に麻酔下にて採血後，両耳介皮膚，耳介リンパ節，及び腹部皮膚（約 100 mg）を採取し，重量測定後，耳介リンパ節細胞数を測定した。本試験では，各パラメータにおける陽性反応の閾値を，耳介重量：1.1，リンパ節細胞数：1.3 とした（Ulrich P et al. 2001）。

本試験で死亡は認められなかった。600 mg/kg/日群の紫外線照射群では，活動性亢進及び半眼が認められた。体重に投薬に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg/日以上の群の紫外線照射群では，耳介及び尾に紅斑がみられ，耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数の用量依存的な増加が認められた。600 mg/kg/日群の紫外線照射群では耳介重量の有意な増加が認められた。陽性対照群では，試験条件の妥当性を満たす陽性反応が認められた。

200 mg/kg/日群の皮膚中濃度は血漿中濃度の 3～5 倍高値を示したが，600 mg/kg/日群では血漿中濃度と同等であった。紫外線照射に関連した曝露量の差は認められなかった（Table 8-2）。サテライト群における TK 試験では，60～600 mg/kg の単回投与により曝露量のほぼ用量比例的な増加が認められた（Table 8-3）。

以上のとおり，200 mg/kg/日以上の群でアシミニブの光感作性を示唆する反応が認められた。本試験の無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。

Table 8-2　アシミニブの血漿中濃度及び皮膚中濃度（主試験用動物）

用量 (mg/kg/日)	紫外線照射	試験日	血漿中濃度 (ng/mL)	皮膚中濃度 (ng/g)	濃度比 [a]
60	無	4	< LLOQ	57.4	NA
	有		< LLOQ	43.9	NA
200	無	4	55.2	283	5.13
	有		84.6	302	3.57
600	無	4	4980	3440	0.691
	有		7650	6460	0.844

LLOQ：定量下限（LOQ = 10 ng/mL），NA：該当なし
a：皮膚中濃度／血漿中濃度

Table 8-3　マウス UV-LLNA における TK パラメータ（TK 用動物）

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)
60	1	12000	65600
200	1	26100	280000
600	1	52900	541000

8.2 毒性の発現機序に関する検討試験

8.2.1 イヌを用いた 2 週間反復投与探索的毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17C-1370559] は，アシミニブの膵毒性及び肝毒性の経時的検討を目的として，GLP 非適用で実施した。本試験では 1 群雄 3 例のビーグル犬を使用し，単回投与（予備検討）及び 2 週間反復投与（主試験）により評価した。予備検討では，0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体）及び 60 mg/kg/日の用量で単回経口投与（試験 1 日）し，3 日間の観察（休薬）後，主試験では媒体及び同用量のアシミニブを 2 週間反復経口投与（試験 4～17 日）した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，剖検，病理組織学的検査（膵臓及び肝臓），及び TK 試験を実施した。さらに，膵傷害マーカー，遺伝子及び蛋白質解析の探索的試験用試料として血清，血漿，及び糞便試料を採取し，マイクロリボ核酸（miRNA）解析用試料として血漿を採取した。本試験の最終報告書にはエンドセリン-1（ET-1）の測定結果のみを含め，その他の試料は別の探索的試験にて使用した。

本試験で死亡は認められなかった。予備検討では一般状態の変化として，試験 1～2 日に粘液便及び軟便が認められた。体重及び摂餌量の変化はみられず，血液学的検査及び血液凝固系検査で異常は認められなかった。血液生化学的検査では，ビリルビンの軽微な高値が認められた。

主試験では忍容性はみられず，一般状態の変化として，粘液便，軟便，下痢，及び嘔吐がみられ，体重及び摂餌量の低値が認められた。血液学的検査では，赤血球パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の低値，網状赤血球数及び MCV の高値が認められた。血液生化学的検査では，試験 6～17 日に 3 例中 2 例（動物番号 2001，2003）でビリルビンの高値，試験 10～17 日に 3 例中 2 例（動物番号 2001，2003）でコレステロール，ALT，及びトリプシン様免疫活性（TLI）の高値，並びに 1 例（動物番号 2001）で ALP，アミラーゼ，及びリパーゼの高値が認められた。ET-1 に本薬投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，全例に膵腺房細胞の線維増殖を伴う変性又は萎縮がみられ，3 例中 1 例（動物番号 2001）に肝臓の小葉中心性毛細胆管内色素沈着を伴う胆汁うっ滞が認められた。

TK 試験では，反復投与により曝露の累積性が示唆された（Table 8-4）。

以上のとおり，アシミニブの単回投与では忍容性がみられたが，2 週間反復経口投与では嘔吐及び異常便，体重及び摂餌量の低値，赤血球系パラメータの変動，並びに膵臓及び肝臓の病理組織学的変化等，イヌで既知の毒性が確認された。

Table 8-4 イヌを用いた 2 週間反復投与探索的試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)
60	1	11500	119000
	17	22500	304000

8.2.2 イヌを用いた 1 週間反復投与探索的毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17C-1770677] は，イヌにおけるアシミニブの膵毒性について検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。本試験では，1 群雄 5 例のビーグル犬に 0.5% polysorbate 80 を含む 0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩を 0（媒体）及び 60 mg/kg/日の用量で 3 日間（2 群）又は 7 日間（1 及び 3 群）反復経口投与し，それぞれ最終投与の 2 時間後に剖検した（Table 8-5）。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，剖検，病理組織学的検査［膵臓の光学顕微鏡検査及び透過型電子顕微鏡（TEM）検査］，遺伝子発現解析（膵臓），及び TK 試験を実施した。

Table 8-5 群構成

群	用量 (mg/kg/日)	投与期間	動物数
1	0	7 日間	雄 5
2	60	3 日間	雄 5
3	60	7 日間	雄 5

本試験で死亡は認められなかった。2 群（3 日間投与）では，下痢，粘液便，及び流涎がみられたが，体重及び摂餌量への影響は認められなかった。3 群（7 日間投与）では嘔吐及び異常便がみられ，1 例で試験 6 日から活動性低下，眼瞼下垂，及び冷触感が認められた。体重及び摂餌量の低値が認められた。血液学的検査及び血液凝固系検査では，投薬に関連した変動は認められなかった。血液生化学的検査では，3 群で試験 4 日からアミラーゼ，リパーゼ，及び膵リパーゼ免疫活性（PLI）の高値，試験 3～7 日に C 反応性蛋白（CRP）の高値が認められた。PLI はリパーゼの 24 時間前の検査時点で変化した。アミラーゼ，リパーゼ，及び PLI の変動には膵臓の病理組織学的変化との関連性がみられたが，CRP の変動に直接的な関連性は認められなかった。膵腺房細胞の顕著な変性がみられた 3 群の 2 例で TLI の高値が認められた。膵傷害マーカーとしての TLI は，定量上限濃度が低いことにより制限される可能性が考えられた。血漿中サイトカイン，ケモカイン，及び成長因子に投薬の影響は認められなかった。

剖検では，3 群の 1 例（動物番号 3003）に膵臓の肥厚及び浮腫が認められた。病理組織学的検査では，3 群で膵臓の腺房及び膵管細胞の変性，線維増殖，浮腫，及び混合細胞浸潤が認められた。TEM 検査では，動物番号 3003 で膵腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少，核内の核小体及びヘテロクロマチンの消失が認められた。膵腺房細胞では，クロマチンの辺縁分布，核凝縮，又は核溶解を伴う変性がみられた。腺房周辺には，増加した細胞外コラーゲン及び炎症細胞の沈着を伴う線維芽細胞の細胞数及び突起の増加が認められた。この 1 例を除いて，毒性発現機序を示唆する膵腺房及び膵管の細胞小器官及び微細構造の変化は認められなかった。

遺伝子発現解析では，上皮間葉転換及び活性化膵星細胞／筋線維芽細胞の遺伝子シグネチャーの発現量増加がみられ，病理組織学的検査でみられた線維増殖との関連性が考えられた。これらの遺伝子シグネチャーの発現量増加の原因は不明であるが，酸化ストレス，プロテアソーム，及

び熱ショック関連の遺伝子シグネチャーの変動がみられなかったことから，一般的な毒性反応を反映した変化ではなく，アシミニブによる直接的な膵毒性である可能性は低いと考えられた。アシミニブ投与に関連した最も顕著な変化として，腺房細胞分化及び腺房細胞関連遺伝子シグネチャーの発現量減少，膵導管／膵導管前駆細胞分化及びマクロファージ関連遺伝子シグネチャーの発現量増加が，動物番号 3003 で試験 7 日に認められた。細胞増殖マーカーである Ki67 を指標とした免疫組織化学検査では，浸潤細胞及び線維組織で Ki67 陽性細胞がみられたが，腺房細胞に Ki67 陽性細胞は認められなかった。*In situ* ハイブリダイゼーション法による膵臓関連転写因子（PTF1a）の発現検査では，動物番号 3003 で試験 7 日に PTF1a 発現の低下が認められた。PTF1a は膵外分泌細胞の分化及び維持に関与していることから，病理学的検査でみられた膵腺房細胞の変性及び核の変化，並びに腺房細胞分化及び腺房細胞関連遺伝子シグネチャーの発現量減少との関連性が考えられた。膵腺房細胞損傷後の再生過程では，細胞は再分化前に膵導管／膵導管様細胞に脱分化（化生）することが報告（Murtaugh and Keefe 2015）されており，膵導管／膵導管前駆細胞分化関連遺伝子シグネチャーの発現量増加は腺房細胞の再生を示唆する変化と考えられた。

TK 試験では，反復投与による曝露量の累積が認められた。膵臓組織中アシミニブ濃度は血漿中濃度（Table 8-6）に比較して，試験 3 日で 5 倍，試験 7 日で 3 倍の高値を示した。

以上のとおり，本試験ではイヌにおける膵毒性の発現機序は解明されなかったが，初期の病理組織学的変化に関連してアミラーゼ及びリパーゼの高値が認められた。遺伝子発現解析では，膵腺房細胞の変性につながる直接の細胞毒性作用を示唆する変化は認められなかった。

Table 8-6　　イヌを用いた 1 週間反復投与探索的試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	投与期間	試験日	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)
60	3 日間	1	14400	191000
	7 日間	1	14700	224000
		6	26800	394000

8.3　　不純物の安全性評価

本剤の不純物の安全性について，ICH Q3 ガイドラインに従って評価した。

本剤の予定一日臨床用量は 80 mg（40 mg BID）であることから，不純物に関する ICH ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A(R2)）」及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B(R2)）」に従い，安全性の確認の必要な不純物の閾値を，原薬では 0.15%，製剤では 200 µg/日として検討した。原薬及び製剤に存在する可能性のある不純物の規格値，並びに安全性確認の必要な閾値を Table 8-7 に示す。いずれの不純物においても原薬の規格値は安全性確認の必要な閾値を超えていないことから，安全性の確認は不要と判断した。一方，製剤中の不純物 類縁物質 A* の規格値（[redacted]%以下）から算出した最大一日総摂取量は[redacted] µg であり閾値を上回ることから，安全性の確認が必要と考

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

えられた。しかしながら，不純物 類似物質A* は代謝物 類似物質A*と同一であり，(Q)SAR 手法による *in silico* 解析において変異原性の警告構造が認められていないことから，安全性は既に確認されているものと判断した。

Table 8-7　不純物の規格及び安全性確認の必要な閾値

不純物	規格値		安全性確認の必要な閾値[a]	
	原薬	製剤	原薬	製剤
類縁物質A*	[redacted]%	[redacted]% ([redacted] µg/日)	0.15%又は	0.5%又は
類縁物質B*	[redacted]%	[redacted][b]	1 日摂取量 1.0 mg	1 日総摂取量 200 µg

a：最大 1 日用量：80 mg

b：その他の不純物として[redacted]%以下

特定された不純物を添加した被験物質バッチを用いた反復投与毒性試験を実施し，アシミニブの毒性プロファイルに及ぼす不純物の影響について検討した。試験の概要を以下に示す。

8.3.1　TOX1/ABL001：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17A-1870206] は，アシミニブと不純物添加バッチ（TOX1/ABL001，不純物含有量は 類縁物質A*：[redacted]%，類縁物質B*：[redacted]%）の毒性プロファイルの比較・検討を目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットに，0.5% polysorbate 80 を含む0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したアシミニブ塩酸塩又は TOX1/ABL001 を 0（媒体），50，及び 200 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。本試験では，一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 試験を実施した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として，アシミニブ塩酸塩及び TOX1/ABL001 の 200 mg/kg/日群の雌雄で口周囲に透明分泌物付着が認められた。体重，摂餌量，眼科学的検査，血液凝固系検査，及び尿検査に投薬の影響は認められなかった。血液学的検査では，アシミニブ塩酸塩及び TOX1/ABL001 の 50 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の低値及び網状赤血球数の高値，雄で好中球数の高値，200mg/kg/日群の雌雄で白血球数及びリンパ球数の高値，雌で好中球数の高値が認められた。血液生化学的検査では，アシミニブ塩酸塩及びTOX1/ABL001の50 mg/kg/日以上の群の雌雄でコレステロールの高値（アシミニブ塩酸塩の 200 mg/kg/日群の雄を除く），トリグリセリド（アシミニブ塩酸塩の 50 mg/kg/日群の雌を除く），ナトリウム，及びクロール（TOX1/ABL001 の 50 mg/kg/日群の雄を除く）の低値，雄で総蛋白及びアルブミンの低値，200 mg/kg/日群の雌雄でグロブリンの低値，ALT，及び胆汁酸の高値，雌で総蛋白及びアルブミンの低値が認められた。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として，アシミニブ塩酸塩及び TOX1/ABL001 の 50 mg/kg/日以上の群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌で脾臓重量の高値，200 mg/kg/日群の雌雄で副腎及び肝臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では，

50 mg/kg/日以上の群の雌雄で脾臓の髄外造血の亢進，副腎皮質の肥大，ハーダー腺の変性が認められた。

TK 試験では，アシミニブ塩酸塩及び TOX1/ABL001 の 50～200 mg/kg/日の用量間で曝露量は概ね用量に比例して増加した。曝露量に対する不純物添加の影響は認められなかった（Table 8-8）。

以上のとおり，不純物添加バッチ TOX1/ABL001 の投与により，不純物添加に伴う新たな毒性又は既知の毒性の増強はみられず，アシミニブ塩酸塩の毒性プロファイルへの影響も認められなかった。したがって，添加濃度までの不純物（類縁物質A*及び類縁物質B*）に特異的な毒性はないものと考えられた。

Table 8-8 TOX1 / ABL001：ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

被験物質	用量 (mg/kg/日)	試験日	Cmax (ng/mL)		AUC0-24h (ng h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
アシミニブ塩酸塩	50	1	6430	7410	76600	87600
		28	5200	4390	63700	47200
	200	1	16000	20900	262000	328000
		28	17100	23600	273000	484000
TOX1/ABL001	50	1	7050	8600	72600	110000
		28	3480	5610	46900	59500
	200	1	16900	17600	292000	281000
		28	17500	17300	263000	401000

8.3.2 *In silico* 解析による不純物評価

アシミニブの潜在的変異原性不純物について（定量的）構造活性相関［(Q)SAR］手法を用いた *in silico* 解析により評価した [Table 2.6.7.17A-2120038]。*In silico* 解析には，OECD により規定されたれたバリデーションの一般原則に従った予測手法を選択し，Derek Nexus（Lhasa Ltd.），Case Ultra（MCASE Inc.），及び Sarah Nexus（Lhasa Ltd.）を使用した。

(Q)SAR 手法による解析の結果，変異原性の警告構造が予測された不純物については，細菌を用いた復帰突然変異原試験の実施又は変異原性不純物（クラス 3）としての管理対策を行うことで対応した。なお，変異原性試験の結果が優先されることから，*in silico* 解析報告書には変異原性試験を実施した不純物の(Q)SAR 予測の結果は示さなかった。また，*in silico* 解析により警告構造が予測された 17 種類の不純物について細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した結果，11 種類の不純物（類縁物質C* [Table 2.6.7.17A-1512612]，類縁物質 D* [Table 2.6.7.17A-1512607]，類縁物質 E* [Table 2.6.7.17A-1712533]，類縁物質 F* [Table 2.6.7.17A-1512518]，類似物質 G* [Table 2.6.7.17A-1712528]，類縁物質 H* [Table 2.6.7.17A-1712527]，類縁物質 I* [Table 2.6.7.17A-1912586]，類縁物質 J* [Table2.6.7.17A-1912587]，類縁物質 K* [Table 2.6.7.17A-2012506]，類縁物質 L* [Table2.6.7.17A-1912543]，類縁物質 M* [Table2.6.7.17A-1312586]）では

変異原性はみられなかったが，6 種類の不純物（類縁物質 N* [Table 2.6.7.17A-1512606]，類縁物質 O * [Table 2.6.7.17A-1512610]，類縁物質 P* [Table 2.6.7.17A-1512611]，類縁物質 Q* [Table 2.6.7.17A-1512605]，類縁物質 R* [Table 2.6.7.17A-1612526]，類縁物質 S* [Table 2.6.7.17A-1512516]，[Table 2.6.7.17A-1912570]）では変異原性を示唆する反応が認められた。これらの変異原性不純物については，クラス 2 不純物として管理する予定である。

8.3.3 不純物の安全性評価

ICH Q3 ガイドラインに準じて，本剤に含まれる不純物の安全性を確認した。原薬又は製剤中の安全性確認の必要な閾値を上回る不純物として特定された不純物類縁物質A*は，代謝物類縁物質A*と同一であることから安全性は既に確認されているものと判断した。さらに，不純物添加バッチを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験において，不純物によるアシミニブの毒性プロファイルに対する影響はないことを確認した。また，(Q)SAR 手法により警告構造が予測された潜在的な変異原性不純物については，細菌を用いた復帰突然変異試験の実施又はクラス 3 不純物として管理することにより対応した。復帰突然変異試験により変異原性が認められた 6 種類の不純物については，クラス 2 不純物として管理する予定である。

以上のとおり，本剤に含まれる実際の不純物の規格値までの安全性は確認され，潜在的な変異原性不純物については適切に管理されることから，いずれも問題はないものと考えられた。

8.4 その他の試験

8.4.1 イヌ血漿中 miRNA と膵毒性との相関の検討

本試験 [Table 2.6.7.17C-DIS R2020079] は，イヌ血漿中の膵臓関連 miRNA と膵毒性との関連性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。本試験では，イヌを用いた 2 週間反復投与探索的試験（試験番号 1370559，8.2.1 項）で採取した血漿試料を使用した。当該試験では，60 mg/kg/日群の全例に膵腺房細胞の変性がみられ，3 例中 1 例（動物番号 2001）の変化は重度であり，アミラーゼ及びリパーゼの高値も認められた。当該試験の試験デザインを Table 8-9 に示す。本試験では，血漿中膵臓関連 miRNA の発現量を測定し，アミラーゼ及びリパーゼの変化との関連性について検討した。

Table 8-9 イヌを用いた 2 週間反復投与探索的試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg/日)	動物数	試料採取日
1	0	雄 3	投与前，試験 1，2，3，4，6，10，17 日
2	60	雄 3	

3 例中 1 例（動物番号 2001）では，試験 10 日に肝臓，膵臓外分泌，内分泌 α 細胞，及び β 細胞関連の miRNA の発現量の増加が認められた。他の 2 例では，投薬に関連した miRNA 発現量の変化は認められなかった。試験 17 日に ALT 及び ALP の中等度の高値が認められているものの，

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

試験 10 日の肝臓関連 miRNA（miR122）の発現量増加と試験 17 日にみられた肝臓の胆汁うっ滞との関連性については明らかではなかった。アミラーゼ及びリパーゼの高値に伴い，膵臓関連 miRNA シグネチャーの変化が認められた。miRNA シグネチャーの変化は試験 17 日には基準値に戻っていたことから，アシミニブの膵毒性が一過性であること，又は投与期間終了時には miRNA を細胞外に漏洩できる膵細胞が残存していなかったことが推察された。

以上のとおり，重篤な膵臓の病理組織学的変化がみられた 1 例において，膵傷害と膵臓関連 miRNA シグネチャーの増加との関連性が認められた。

8.4.2 ヒトと実験動物における ABL1 及び ABL2 の蛋白質配列の相同性検討

本試験 [Table 2.6.7.17C-DIS R2020080] は，ヒトと実験動物における ABL1 及び ABL2 キナーゼドメインの蛋白質配列（一次構造）の相同性，並びにアシミニブの結合親和性に対するアミノ酸変異の影響について，立体構造解析データを用いて検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。毒性試験における一般的な供試動物であるマウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ，カニクイザル，及びアカゲザルを対象動物として選択した。

ABL1 の SH3 ドメインでは 3 ヵ所の変異がみられ，ABL2 の SH3 ドメインでは変異は認められず，いずれも動物種間で高度に保存されていることが確認された。ABL1 の 3 ヵ所の変異はミニブタでみられ，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，及びヒトの SH3 ドメインでは完全に保存されていた。キナーゼドメインでは ABL1 及び ABL2 に各 1 ヵ所の変異（ABL1-N336S，ABL2-N377S）がみられた。N336S 変異はげっ歯類の ABL1 のみでみられ，N377S 変異はげっ歯類，ウサギ，及びイヌの ABL2 に認められた。ABL1-N336S 変異は結合ポケットの外側に位置しており，側鎖は溶媒露出表面を向いていることから，アシミニブの結合親和性への影響はないと考えられた。同様に，げっ歯類，ウサギ，及びイヌでみられた ABL2-N377S 変異はアロステリック結合ポケットから遠位にあり，側鎖は溶媒露出表面を向いていることから，アシミニブの結合親和性への影響はないと考えられた。

以上のとおり，蛋白質配列の相同性及び立体構造モデルを用いた評価に基づき，アシミニブはラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，及びヒトの ABL1 及び ABL2 に対して同様の結合親和性を有するものと判断した。

9 考察及び結論

アシミニブの毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験（皮膚感作性試験），及びその他の毒性試験（光安全性試験，毒性の発現機序に関する試験，及び不純物の毒性試験）を実施した。イヌを用いた反復投与毒性試験では，2～4 週間の反復投与により膵毒性がみられ，他の毒性変化の評価が困難となることが予測されたため，長期反復投与毒性試験にはカニクイザルを供試した。

反復投与毒性試験では，膵臓，肝臓，造血系，副腎，及び消化管が毒性標的器官である可能性が考えられた。膵臓はイヌの毒性標的器官として確認され，膵毒性は予定臨床用量（40 mg BID）を投与したヒトにおける曝露量（AUC）よりも低い曝露量で認められた。イヌを用いた毒性機序検討試験では膵毒性の発現機序は明らかにならなかったが，アミラーゼ及びリパーゼの高値と病理組織学的変化との関連性が認められた。遺伝子発現解析では，膵腺房細胞の変性につながる直接の細胞毒性作用を示唆する変化は認められなかった。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，39 週間までの投与により，臨床用量におけるヒト曝露量の約 18 倍の高値においても膵臓の病理組織学的変化は認められなかった。

肝臓への影響として，ラット，イヌ，及びサルで肝酵素及びビリルビンの高値がみられ，関連する病理組織学的変化として，ラットでは肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，胆管過形成，及び肝細胞壊死，サルでは可逆的な肝細胞肥大が認められた。肝臓の変化は，ラットでは臨床曝露量と同等の曝露量でみられ，イヌ及びサルの発現用量における曝露量は，それぞれ約 12 倍及び約 18 倍であった。

造血系への影響として，ラット，イヌ，及びサルで赤血球系パラメータの軽微から軽度の低下が認められた。これに関連する変化として，網状赤血球数の高値，並びに脾臓及び骨髄における色素沈着の増加がみられたことから，再生性血管外溶血性貧血が示唆された。赤血球の変化に伴い，血清コレステロールの高値，トリグリセリドの低値（又は高値）が認められた。このことから，脂質と赤血球膜とが相互交換し，細胞膜組成の変化を伴う脂質負荷が生じ，赤血球膜の脂質組成が変化することにより循環血中から赤血球が除去されるため，赤血球寿命が短縮する可能性が考えられた。予定臨床用量におけるヒト曝露量（AUC）と比較すると，これらの変化はイヌでは約 12 倍，サルでは約 14 倍，ラットでは臨床曝露量とほぼ同等の曝露量で認められた。

十二指腸の粘膜肥大／過形成が 600 mg/kg/日群のラットで認められ，臨床曝露量との曝露量比は約 32 倍であった。

ラットで認められたハーダー腺の空胞化及び単細胞壊死については，ヒトにはハーダー腺が存在しないためヒトへの外挿性は不明である。

副腎でみられた肥大及び空胞化の減少は，ストレス及びコルチコステロイド産生増加を示唆する変化である可能性が考えられるが，副腎に対する直接的作用の可能性を否定することはできなかった。発現用量における曝露量を臨床曝露量と比較すると，ラットでは約 19 倍であり，サルではほぼ同等であった。

上記のいずれの変化においても，4 週間の休薬による回復又は回復傾向が認められた。

反復投与毒性試験の無毒性量又は低用量群における曝露量と臨床用量（40 mg BID）におけるヒト曝露量との曝露量比を Table 9-1 に示す。

Table 9-1 反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量比

試験の種類 (試験番号)	無毒性量 (mg/kg/日)	性	AUC0-24h (ng h/mL) [a]	Cmax (ng/mL) [a]	曝露量比 [b]	
					AUC 比	Cmax 比
4-week, rat	50 [c]	雄	50200	5450	4.77	6.87
(1270619)	50 [c]	雌	59600	5200	5.66	6.56
26-week, rat	15 [c]	雄	15600	2140	1.48	2.70
(1470225)	15 [c]	雌	14500	1490	1.38	1.88
4-week, dog	3 [c]	雄	6050	871	0.57	1.10
(1270620)	3 [c]	雌	7070	1070	0.67	1.35
13-week, monkey	30	雄	155000	12600	14.73	15.89
(1470095)	30	雌	181000	13300	17.20	16.77
39-week, monkey	50	雄	190000	13400	18.05	16.90
(1470799)	50	雌	222000	14400	21.09	18.16

Source：[Table 2.6.7.7A-1270619]，[Table 2.6.7.7B-1470225]，[Table 2.6.7.7C-1270620]，[Table 2.6.7.7D-1470095]，[Table 2.6.7.7E-1470799]

a：投与期間終了時の測定値

b：臨床用量 40 mg BID（第 I 相試験，Study CABL001X2101，カットオフ：2020 年 4 月 2 日）の定常状態における測定値（Cmax：793 ng/mL，AUC0-24h：10525 ng.h/mL）から算出

c：無毒性量が設定できなかったため最低用量を用いて算出

反復投与毒性試験の毒性発現用量における曝露量と臨床用量におけるヒト曝露量との曝露量比を Table 9-2 に示す。

Table 9-2 反復投与毒性試験の毒性用量における曝露量比

試験の種類 (試験番号)	毒性用量 (mg/kg/日)	性	AUC0-24h (ng h/mL) [a]	Cmax (ng/mL) [a]	曝露量比 [b]	
					AUC 比	Cmax 比
膵臓						
4-week, dog	3	雄	6050	871	0.57	1.10
(1270620)		雌	7070	1070	0.67	1.35
肝臓						
26-week, rat	15	雄	15600	2140	1.48	2.70
(1470225)		雌	14500	1490	1.38	1.88
2-week, dog	60	雄	197000	14100	18.72	17.78
(1270561)		雌	127000	15800	12.07	19.92
39-week, monkey	50	雄	190000	13400	18.05	16.90
(1470799)		雌	222000	14400	21.09	18.16
造血系						
26-week, rat	15	雄	15600	2140	1.48	2.70
(1470225)		雌	14500	1490	1.38	1.88
2-week, dog	60	雄	197000	14100	18.72	17.78
(1270561)		雌	127000	15800	12.07	19.92
13-week, monkey	30	雄	155000	12600	14.73	15.89
(1470095)		雌	181000	13300	17.20	16.77
十二指腸						
4-week, rat	600	雄	337000	21900	32.02	27.62
(1270619)		雌	457000	31100	43.42	39.22
ハーダー腺						
26-week, rat	15	雄	15600	2140	1.48	2.70
(1470225)		雌	14500	1490	1.38	1.88
副腎						
13-week, rat	200	雄	203000	15900	19.29	20.05
(1470225)		雌	293000	21500	27.84	27.11
39-week, monkey	15	雄	15600	1960	1.48	2.47
(1470799)		雌	45200	4480	4.29	5.65

Source：[Table 2.6.7.6-1270561]，[Table 2.6.7.7A-1270619]，[Table 2.6.7.7B-1470225]，[Table 2.6.7.7C-1270620]，[Table 2.6.7.7D-1470095]，[Table 2.6.7.7E-1470799]

a：投与期間終了時の測定値

b：臨床用量 40 mg BID（第 I 相試験，Study CABL001X2101，カットオフ：2020 年 4 月 2 日）の定常状態における測定値（Cmax：793 ng/mL，AUC0-24h：10525 ng.h/mL）から算出

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において，アシミニブの遺伝毒性を示唆する反応は認められなかった。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，雌雄生殖能への影響はみられなかったが，子宮内検査において，200 mg/kg/日群で早期吸収胚数，着床前胚死亡率，及び着床後胚死亡率の

高値，並びに着床数及び生存胎児数の低値が認められた。胚・胎児発生に関する試験では，150 mg/kg/日群のラットで催奇形性がみられ，50 mg/kg/日以上の群のウサギで胚・胎児死亡及び催奇形性が認められた。胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における母動物の曝露量と臨床用量（40 mg BID）におけるヒト曝露量との曝露量比を Table 9-3 に示す。母動物に対する無毒性量における曝露量を臨床曝露量と比較すると，ラットでは約 15 倍，ウサギでは約 4 倍であった。

Table 9-3　胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における曝露量比

試験系 (試験番号)	無毒性量 (mg/kg/日)	AUC0-24h (ng h/mL) [a]	Cmax (ng/mL) [a]	曝露量比 [b]	
				AUC 比	Cmax 比
ラット	25: 胚・胎児	14500	1890	1.38	2.38
(1470272)	150: 母動物	161000	13200	15.30	16.65
ウサギ	15: 胚・胎児	11300	2200	1.07	2.77
(1470271)	50: 母動物	45900	6330	4.36	7.98

Source：[Table 2.6.7.13A-1470272]，[Table 2.6.7.13B-1470271]

a：投与期間終了時の測定値

b：臨床用量 40 mg BID（第 I 相試験，Study CABL001X2101，カットオフ：2020 年 4 月 2 日）の定常状態における測定値（Cmax：793 ng/mL，AUC0-24h：10525 ng.h/mL）から算出

In vitro 3T3 NRU 試験では，アシミニブの光毒性を示唆する反応が認められた。マウスを用いた皮膚光感作性試験（UV-LLNA）では，200 mg/kg/日以上の群で光感作性を示唆する反応が用量依存的に認められ，無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における曝露量を臨床用量における曝露量と比較すると曝露量（Cmax）比は約 15 倍であった。

アシミニブは，供試したすべての動物種において，中程度の吸収（ラット及びサルの吸収率は 50.2%～51.5%）及び高い蛋白結合率（97%超）を示した。ラットを用いた分布試験では，アシミニブ及びその代謝物は多くの組織に広範囲に分布し，雌雄差は認められなかった[2.6.4-4.2 項]。中枢神経系への分布はほとんどみられず，生殖器系への移行が認められた。ヒトでみられたすべての代謝経路は，ラット及びサルで認められ，ヒトにおける代謝物は 1 種以上の動物種で確認され，ヒト特異的代謝物は認められなかった。したがって，代謝物の毒性プロファイルは毒性試験において評価されているものと考えられることから，独立した代謝物の毒性試験は実施しなかった。

不純物について ICH Q3 ガイドラインに準じて評価し，実際の不純物については規格値までの安全性を確認した。また，潜在的な変異原性不純物については適切な管理措置を講じることとした。

以上のとおり，アシミニブの非臨床試験では本剤の臨床使用を妨げるような重篤な毒性は認められなかった。すべての毒性変化において休薬による回復又は回復傾向が認められた。したがって，本概要に示した非臨床試験成績は，前治療薬に抵抗性又は不耐容の CML 成人患者の治療を目的として，添付文書に規定される用法・用量に従った本剤の使用を支持するものと考えられた。

10 参考文献

[Murtaugh LC and Keefe MD (2015)] Regeneration and repair of the exocrine pancreas. Annu Rev Physiol; 77:229-49.

[Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, et al (2007)] Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. Mutat Res; 627:78-91.

[Ulrich P, Streich J, Suter W (2001)] Intralaboratory validation of alternative endpoints in the murine local lymph node assay for the identification of contact allergic potential: primary ear skin irritation and ear-draining lymph node hyperplasia induced by topical chemicals. Arch Toxicol; 74:733-44.

2.6.7 毒性試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
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一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 11
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表 13
2.6.7.5 単回投与毒性試験 16
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.7 反復投与毒性試験 19
2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（1270619） 20
2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（1470225） 27
2.6.7.7 C 反復投与毒性試験（1270620） 37
2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（1470095） 45
2.6.7.7 E 反復投与毒性試験（1470799） 52
2.6.7.8 遺伝毒性試験：*In vitro* 58
2.6.7.8 A 遺伝毒性試験：*In vitro*（1213038） 59
2.6.7.8 B 遺伝毒性試験：*In vitro*（1270618） 60
2.6.7.8 C 遺伝毒性試験：*In vitro*（1214013） 63
2.6.7.8 D 遺伝毒性試験：*In vitro*（1670377） 65
2.6.7.9 遺伝毒性試験：*In vivo*（1270619） 67
2.6.7.10 がん原性試験 69
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（1470226） 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（1570166） 71
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 73
2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（1470272） 74
2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（1470271） 79
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 83
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 84
2.6.7.16 局所刺激性試験 85
2.6.7.17 その他の毒性試験 86
2.6.7.17 A その他の毒性試験－不純物評価試験 87
2.6.7.17 B その他の毒性試験－光毒性試験 91
2.6.7.17 C その他の毒性試験－メカニスティック試験 94

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HNSTD	highest non severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
NOAEL	no observed adverse-effect level	無毒性量
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	TK collected	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Dog / Beagle	oral, gavage	1 day	30, 60, 150, 600	no	Novartis, US	[1270174]	yes	4.2.3.1-1
Repeated-dose toxicity:	Rat / Han Wistar	oral, gavage	2 weeks	50, 200, 600	no	Novartis, US	[1270173]	yes	4.2.3.2-1
	Rat / Han Wistar	oral, gavage	4 weeks	50, 200, 600	yes	[redacted], US	[1270619]	yes	4.2.3.2-2
	Rat / Han Wistar	oral, gavage	13 weeks 26 weeks	200 15, 50, 200	yes yes	[redacted] US	[1470225]	yes	4.2.3.2-3
	Dog / Beagle	oral, gavage	2 weeks	15, 60, 200	no	[redacted] US	[1270561]	yes	4.2.3.2-4
	Dog / Beagle	oral, gavage	4 weeks	3, 15, 60	yes	[redacted] US	[1270620]	yes	4.2.3.2-5
	Monkey / Cynomolgus	oral, gavage	1 week 2 weeks	15, 60 150	no	Novartis, US	[1470175]	yes	4.2.3.2-6
	Monkey / Cynomolgus	oral, gavage	13 weeks	10, 30, 100	yes	Novartis, US	[1470095]	yes	4.2.3.2-7
	Monkey / Cynomolgus	oral, gavage	39 weeks	3, 15, 50	yes	[redacted], US	[1470799]	yes	4.2.3.2-8
Genotoxicity:	*S. typhimurium*	*in vitro*	72 hours	5 – 500 µg/well (± S9)	no	Novartis, CH	[1213038]	no	4.2.3.3.1-1
	S. typhimurium	*in vitro*	72 hours	5 – 5000 µg/plate (± S9)	yes	[redacted], UK	[1270618]	no	4.2.3.3.1-2

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	TK collected	Location in CTD
Genotoxicity (cont'd):	TK6 cells	*in vitro*	3 and 20 hours without S9 3 hours with S9	8.3 – 119.9 µg/mL (± S9)	no	Novartis, CH	[1214013]	no	4.2.3.3.1-3
	Human lymphocytes	*in vitro*	3 + 21 hours with and without S9 24 + 24 hours without S9	5 − 75 µg/mL (± S9)	yes	[redacted] UK	[1670377]	no	4.2.3.3.1-4
	Rat / Han Wistar	oral, gavage	Week 1 and Week 4	50, 200, 600	yes	[redacted] US Novartis, CH	[1270619]	yes	4.2.3.3.2-1
Fertility and early embryonic development study	Rat / Han Wistar	oral, gavage	male: from 4 weeks prior to cohabitation until the day prior to euthanasia female: from 2 weeks prior to cohabitation until Day 6 post coitum	10, 50, 200 maternal and paternal NOAEL: 200 early embryo-fetal NOEL: 50	yes	[redacted] Canada	[1570166]	no	4.2.3.5.1-1
Embryo-fetal development study:	Rat / Han Wistar	oral, gavage	Day 6 to Day 17 of gestation	25, 150, 600 maternal NOAEL: 150 embryo-fetal NOAEL: 25	yes	[redacted] Canada	[1470272]	yes	4.2.3.5.2-1

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	TK collected	Location in CTD
	New Zealand White rabbit	oral, gavage	Day 7 to Day 20 of gestation	50, 200, 300, 500	no	[redacted], Canada	[1470226]	no	4.2.3.5.2-2
	New Zealand White rabbit	oral, gavage	Day 7 to Day 20 of gestation	15, 50, 300 maternal NOAEL: 50 embryo-fetal NOAEL: 15	yes	[redacted] Canada	[1470271]	yes	4.2.3.5.2-3
Local tolerance:	Mouse / BALB/c	topical	3 days	25 µL/ear at 0.25, 2.5, 25% (w/w)	yes	[redacted] The Netherlands	[514323]	no	4.2.3.6-1
Other toxicity studies:									
Synthesis intermediate / Impurities of ABL001	NA	*in silico*	NA	NA	no	Novartis, CH	[2120038]	no	4.2.3.7.6-1
類縁物質 M*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	15.81 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1312586]	no	4.2.3.7.6-2
類縁物質 S*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512516]	no	4.2.3.7.6-3
類縁物質 F*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512518]	no	4.2.3.7.6-4
類縁物質 Q*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512605]	no	4.2.3.7.6-5

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	TK collected	Location in CTD
類縁物質 N*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512606]	no	4.2.3.7.6-6
類縁物質 D*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512607]	no	4.2.3.7.6-7
類縁物質 O*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512610]	no	4.2.3.7.6-8
類縁物質 P*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512611]	no	4.2.3.7.6-9
類縁物質 C*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1512612]	no	4.2.3.7.6-10
類縁物質 R*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1612526]	no	4.2.3.7.6-11
類縁物質 H*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1712527]	no	4.2.3.7.6-12
類縁物質 G*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 – 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1712528]	no	4.2.3.7.6-13

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	TK collected	Location in CTD
類縁物質 E*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 − 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1712533]	no	4.2.3.7.6-14
類縁物質 L*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 − 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1912543]	no	4.2.3.7.6-15
類縁物質 S*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 − 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1912570]	no	4.2.3.7.6-16
類縁物質 I*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 − 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1912586]	no	4.2.3.7.6-17
類縁物質 J*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	16 − 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[1912587]	no	4.2.3.7.6-18
類縁物質 K*	*S. typhimurium* (AMES)	*in vitro*	72 hours	0.5 − 5000 µg/plate (± S9)	no	[redacted] UK	[2012506]	no	4.2.3.7.6-19
Impurities Qualification	Rat / Han Wistar	oral, gavage	4 weeks	50, 200	yes	[redacted] US	[1870206]	yes	4.2.3.7.6-20
Phototoxicity	3T3 cells	*in vitro*	1 hour	up to 316 µM	no	Novartis, CH	[1115610]	no	4.2.3.7.7-1
	Mouse / BALB/c	oral, gavage	3 days	60, 200, 600	yes	[redacted] FR	[1270766]	yes	4.2.3.7.7-2
Investigative study	Dog / Beagle	oral, gavage	Sighting phase and 2 weeks	60	no	Novartis, US	[1370559]	yes	4.2.3.7.3-1
	Dog / Beagle	oral, gavage	3 and 7 days	60	no	Novartis, US	[1770677]	yes	4.2.3.7.3-2
	Dog / Beagle	NA	NA	NA	no	Novartis, CH	[DIS 2020079]	no	4.2.3.7.7-3
	NA	NA	NA	NA	no	Novartis, CH	[DIS 2020080]	no	4.2.3.7.7-4

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	TK collected	Location in CTD

a = Unless otherwise specified. For Repeated-Dose Toxicity, the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined.

US = United States; CH = Switzerland; UK = United Kingdom; FR = France

[redacted], US = [redacted] US

[redacted] UK = [redacted] UK

[redacted] Canada = [redacted] Canada

[redacted], the Netherlands = [redacted] The Netherlands

[redacted] FR = [redacted] France

NA = not applicable

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一覧表

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Exploratory single-dose rising-dose toxicity study	Dog	Beagle	oral, gavage	30, 60, 150, 600	no	[1270174]	4.2.3.1-1
2-week exploratory toxicity study	Rat	Han Wistar	oral, gavage	50, 200, 600	no	[1270173]	4.2.3.2-1
4-week toxicity study	Rat	Han Wistar	oral, gavage	50, 200, 600	yes	[1270619]	4.2.3.2-2
26-week toxicity study	Rat	Han Wistar	oral, gavage	15, 50, 200	yes	[1470225]	4.2.3.2-3
2-week dose range finding toxicity study	Dog	Beagle	oral, gavage	15, 60, 200	no	[1270561]	4.2.3.2-4
4-week toxicity study	Dog	Beagle	oral, gavage	3, 15, 60	yes	[1270620]	4.2.3.2-5
2-week dose range finding toxicity study	Monkey	Cynomolgus	oral, gavage	15, 60, 150	no	[1470175]	4.2.3.2-6
13-week toxicity study	Monkey	Cynomolgus	oral, gavage	10, 30, 100	yes	[1470095]	4.2.3.2-7
39-week toxicity study	Monkey	Cynomolgus	oral, gavage	3, 15, 50	yes	[1470799]	4.2.3.2-8
Embryo-fetal Development toxicity study	Rat	Han Wistar	oral, gavage	25, 150, 600	yes	[1470272]	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal Development toxicity study	Rabbit	New Zealand White	oral, gavage	15, 50, 300	yes	[1470271]	4.2.3.5.2-3
Phototoxicity study	Mouse	BALB/c	oral, gavage	60, 200, 600	yes	[1270766]	4.2.3.7.7-2
Exploratory 2 week toxicity study	Dog	Beagle	oral, gavage	60	no	[1370559]	4.2.3.7.3-1
Exploratory 3 to 7 day toxicity study	Dog	Beagle	oral, gavage	60	no	[1770677]	4.2.3.7.3-2
Impurity qualification study	Rat	Han Wistar	oral, gavage	50, 200	yes	[1870206]	4.2.3.7.6-20

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

End of dosing AUC0-24h of asciminib (ng*h/mL)

Daily dose (mg/kg)	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
30 [a)]					100000					[1270174]	4.2.3.1-1
60 [a)]					302000					[1270174]	4.2.3.1-1
150 [a)]					237000					[1270174]	4.2.3.1-1
600 [a)]					587000					[1270174]	4.2.3.1-1
50			20600							[1270173]	4.2.3.2-1
200			96100							[1270173]	4.2.3.2-1
600			220000							[1270173]	4.2.3.2-1
50			50200	59600						[1270619]	4.2.3.2-2
200			177000	212000						[1270619]	4.2.3.2-2
600			337000	457000						[1270619]	4.2.3.2-2
15			15600	14500						[1470225]	4.2.3.2-3
50			65600	71500						[1470225]	4.2.3.2-3
200			230000	459000						[1470225]	4.2.3.2-3
200 [b)]			203000	293000						[1470225]	4.2.3.2-3
15					21900	22300				[1270561]	4.2.3.2-4
60					197000	127000				[1270561]	4.2.3.2-4
200					229000	234000				[1270561]	4.2.3.2-4
3					6050	7070				[1270620]	4.2.3.2-5
15					49600	31800				[1270620]	4.2.3.2-5
60					182000	142000				[1270620]	4.2.3.2-5
15 [a)]								37700		[1470175]	4.2.3.2-6
60								243000		[1470175]	4.2.3.2-6
150								792000		[1470175]	4.2.3.2-6
10								36700	34000	[1470095]	4.2.3.2-7
30								155000	181000	[1470095]	4.2.3.2-7

Daily dose (mg/kg)	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
100								433000	705000	[1470095]	4.2.3.2-7
3								295	468	[1470799]	4.2.3.2-8
15								15600	45200	[1470799]	4.2.3.2-8
50								190000	222000	[1470799]	4.2.3.2-8
25				14500						[1470272]	4.2.3.5.2-1
150				161000						[1470272]	4.2.3.5.2-1
600				593000						[1470272]	4.2.3.5.2-1
15							11300			[1470271]	4.2.3.5.2-3
50							45900			[1470271]	4.2.3.5.2-3
300							388000			[1470271]	4.2.3.5.2-3
60 [a)]		65600								[1270766]	4.2.3.7.7-2
200 [a)]		280000								[1270766]	4.2.3.7.7-2
600 [a)]		541000								[1270766]	4.2.3.7.7-2
60					304000					[1370559]	4.2.3.7.3-1
60					394000					[1770677]	4.2.3.7.3-2
50			63700	47200						[1870206]	4.2.3.7.6-20
200			273000	484000						[1870206]	4.2.3.7.6-20

a = single dose; b = interim data at day 88

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物一覧表

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study type	Study number	Location in CTD
Proposed specification:	[redacted]% Sum of impurities: [redacted]%	類縁物質T* [redacted]% 類縁物質A* [redacted]% 類縁物質B* [redacted]%			
batch no. 3	[redacted]%	[redacted]	Genotoxicity	[1213038]	4.2.3.3.1-1
			Genotoxicity	[1214013]	4.2.3.3.1-3
			Other Toxicity Studies	[1115610]	4.2.3.7.7-1
batch no. 4, 5, 8	4 [redacted]%	[redacted]	Single dose toxicity	[1270174]	4.2.3.1-1
	5 [redacted]%	[redacted]			
	8 [redacted]%	[redacted]			
batch no. 11	[redacted]%	[redacted]	Repeat dose toxicity	[1270173]	4.2.3.2-1
X095 0213	[redacted]%	類縁物質U*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]% [redacted]	Repeat dose toxicity	[1270619]	4.2.3.2-2
				[1270620]	4.2.3.2-5
X096 0213	[redacted]%	類縁物質U*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]% [redacted]	Repeat dose toxicity	[1270619]	4.2.3.2-2
			Genotoxicity	[1270618]	4.2.3.3.1-2
X097 0213	[redacted]%	類縁物質U*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]% [redacted]	Repeat dose toxicity	[1270620]	4.2.3.2-5

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study type	Study number	Location in CTD
X099 0213	[redacted]%	類縁物質U*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]% [redacted]	Other Toxicity Studies	[1270766]	4.2.3.7.7-2
15558-02-FPA 15558-03-FPA 15558-04-FPA 15558-05-FPA 15558-06-FPA 15558-07-FPA 15558-08-FPA 15558-09-FPA	[redacted]% for all 8	[redacted]	Repeat dose toxicity	[1270561]	4.2.3.2-4
ABL001-metzgch4-002	[redacted]%	類縁物質U*: [redacted]% 類縁物質W*: [redacted]% 類縁物質B*: [redacted]% 類縁物質X* : [redacted]%	Repeat dose toxicity Other Toxicity Studies	[1470175] [1370559]	4.2.3.2-6 4.2.3.7.3-1
1010004120	[redacted]%	類縁物質Y*: [redacted]%	Repeat dose toxicity Reproductive Development	[1470225] [1470095] [1470272]	4.2.3.2-3 4.2.3.2-7 4.2.3.5.2-1
1010009610	[redacted]%	類縁物質Y*: [redacted]% 類縁物質Z*: [redacted]%	Repeat dose toxicity Other Toxicity Studies Genotoxicity Reproductive Development	[1470799] [1770677] [1670377] [1470226] [1470271]	4.2.3.2-8 4.2.3.7.3-2 4.2.3.3.1-4 4.2.3.5.2-2 4.2.3.5.2-3
1010000992	[redacted]%	類縁物質U*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]% [redacted]	Genotoxicity	[1270618]	4.2.3.3.1-2
1010004127	[redacted]%	類縁物質Y*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]%	Reproductive Development	[1570166]	4.2.3.5.1-1

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study type	Study number	Location in CTD
1010009369	[redacted]%	類縁物質Y*: [redacted]% 類縁物質V*: [redacted]%	Local tolerance	[514323]	4.2.3.6-1
TOX1/ABL001	[redacted]%	類縁物質A*: [redacted]% 類縁物質B*: [redacted]% 類縁物質Y*: [redacted]%	Repeat dose toxicity	[1870206]	4.2.3.7.6-20

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Species / strain	Method of administration: (vehicle / formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Observed maximum non-lethal dose (mg/kg)	Observed minimum lethal dose (mg/kg)	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Dog / Beagle	Orally by gavage; The dosing volume was 5 mL/kg for doses of 30 and 60 mg/kg, 7.19 mL/kg for the dose of 150 mg/kg and 10 mL/kg for the dose of 600 mg/kg; 37.5% hydroxypropyl methylcellulose (Pharmacoat 603) and 37.5% Kollidon VA 64 in 1X phosphate buffered saline	30, 60, 150, 600	Male, 3	600	nd	At 150 and 600 mg/kg, emesis with apparent compound was noted in 2/3 and 3/3, dogs respectively. Emesis was severe enough to significantly impact the exposure levels and the ability to assess dose proportionality above 60 mg/kg. Transient decreases in estimated food consumption were noted at 600 mg/kg but did not adversely impact body weight parameters. A heart rate increase was observed in 1/3 animals at 600 mg/kg. This animal also exhibited the highest levels of exposure compared to the other two dogs. No QTc changes were observed during the study. Clinical pathology alterations suggestive of cholestasis (increases in serum bilirubin) were observed at doses ≥ 60 mg/kg; hepatocellular injury (marked increases in ALT activity and mild increases in AST activity) were observed at 600 mg/kg.	no	[1270174]	4.2.3.1-1

nd = not determined

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat / Wistar	Orally via gavage once daily at a volume of 10 mL/kg; 9% hydroxypropyl methylcellulose (Pharmacoat 603) and 9% Kollidon VA 64 in 1X phosphate buffered saline	2 weeks	0, 50, 200, 600	Male, 5	50	Doses up to 600 mg/kg/day were tolerated with Harderian gland changes noted at doses ≥ 200 mg/kg / day and minor effects on body weight/food consumption, mild changes in clinical pathology, (accelerated red blood cell turn-over) slight increases in systolic blood pressure, and increased extramedullary hemopoiesis in the spleen noted at a dose of 600 mg/kg/day.	[1270173]	4.2.3.2-1
Dog / Beagle	Orally via gavage once daily at a volume of 5 mL/kg; 6.0% hydroxypropyl methylcellulose (Pharmacoat 603) and 6.0% Kollidon VA 64 in 1X phosphate buffered saline	2 weeks	0 15, 60, 200	Male: 2, Female: 1 Male: 2, Female: 1 Male: 2, Female 1 Male: 2, Female 2	15	60 mg/kg/day: emesis, excessive salivation, ↓body weight, ↓body weight gain, ↓food consumption, ↑amylase (males), ↑lipase (males), ↑alanine aminotransferase, ↓red cell mass, ↑reticulocytes, ↑mean corpuscular volume, pancreatic acinar cell degeneration/necrosis (males) 200 mg/kg/day: early euthanasia (1 female on day 9), emesis, excessive salivation, ↓body weight, ↓body weight gain, ↓food consumption, ↑alanine aminotransferase, ↓red cell mass, ↑reticulocytes, ↑mean corpuscular volume, ↑fibrinogen, ↓potassium, ↑amylase (males), ↑lipase (males), pancreatic acinar cell degeneration/necrosis (males)	[1270561]	4.2.3.2-4

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Monkey / Cynomolgus	Orally via gavage once daily at a volume of 5 mL/kg; 0.5% methyl cellulose, Type 400 cPs, aqueous solution containing 0.5% polysorbate 80, NF (MC / Tween)	1 week 2 weeks	15, 60 150	Male: 3	Not established	Clinical signs of emesis with apparent compound and soft feces were observed at 150 mg/kg/day. Clinical pathology changes attributed to ABL001 administration were noted at doses ≥ 15 mg/kg/day. Most notable and dose-dependent were gradual ↓ in mean red cell mass values (red blood cells, hemoglobin, and hematocrit) with mild to moderate transient ↑ in total bilirubin after each rising dose and dose-dependent at doses ≥ 60 mg/kg/day with the majority component indirect bilirubin and much lesser amounts of direct bilirubin, likely as a result of hemolysis. Also present were gradual ↑ in globulin concentration and gradual ↓ in alkaline phosphatase activity on Days 15 through 34. In addition, 1 animal had a mild to moderate prolongation in activated partial thromboplastin time at doses ≥ 15 mg/kg/day. Amylase and lipase levels were ↑ at 150 mg/kg/day but transiently without any microscopic findings in the pancreas suggesting findings were non-adverse.	[1470175]	4.2.3.2-6

a = no observed adverse-effect level

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（1270619）

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment

Study no.: 8279816

Sponsor no.: [1270619]

Test article: ABL001

Location in CTD: 4.2.3.2-2

Species / strain: Rat / Crl:WI(Han)

Duration of dosing: 29 days

GLP compliance: yes

Initial age: 11 to 12 weeks

Duration of post-dose: 28 days

Date of first dose [redacted]-20[redacted]

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 12 mL/kg

Vehicle / formulation: 7.5% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose (Pharmacoat 603) and 7.5% (w/v) Kollidon VA 64 prepared in 1x phosphate buffered saline (Dulbecco's phosphate buffered saline, Sigma)

Special features: none

No Observed Adverse-Effect Level: not determined; Severely Toxic Dose 10 (STD 10): > 600 mg/kg/day

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Dosing Phase								
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	47700	221000	296000	NA	36300	177000	271000
Cmax (ng/mL)	NA	4860	15700	13800	NA	5360	12300	16800
Day 29								
AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	50200	177000	337000	NA	59600	212000	457000
Cmax (ng/mL)	NA	5450	16500	21900	NA	5200	16400	31100
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Study No. 8279816 / Sponsor No. [1270619]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Dosing Phase (cont'd)								
Clinical Observations								
Discharge, oral, clear	0	0	6	10	0	0	3	8
Sore, perioral	0	0	0	2	0	0	0	0
Body Weight (%)[a]								
Day 8	343 g	-3	-2	-4	220 g	0	3	0
Day 15	356 g	-4	-1	-6	226 g	1	0	-3
Day 22	372 g	-3	-1	-7	234 g	0	0	-3
Day 29	382 g	-3	-1	-8*	236 g	0	2	-3
Food Consumption (%)[a]								
Days 1 to 8	155 g/animal/day	-8	-10	-18*	117 g/animal/day	2	-4	-16*
Days 8 to 15	168 g/animal/day	-4	-2	-1	125 g/animal/day	1	-1	-11*
Days 15 to 22	163 g/animal/day	-6	-2	-15*	121 g/animal/day	-2	-4	-11
Days 22 to 29	164 g/animal/day	-3	1	-13*	118 g/animal/day	-2	0	-8
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Functional Observational Battery								
Day 11								
Excessive salivation, small amount	0	0	1	6	NA	NA	NA	NA
Plethysmography	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA
Hematology[a]								
Day 29								

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Study No. 8279816 / Sponsor No. [1270619]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Dosing Phase (cont'd)								
Hematology[a] (cont'd)								
Red blood cell count (E6/µL)	9.29	-1	-9*	-13*	8.20	0	-9*	-12*
Hemoglobin (g/dL)	16.6	-1	-8*	-14*	15.7	-1	-9*	-16*
Hematocrit (%)	51.1	0	-7*	-12*	46.9	0	-6*	-12*
MCHC (g/dL)	32.4	-1	-1	-2*	33.4	-1	-3*	-5*
Reticulocyte count (E3/µL)	204.1	53*	107*	170*	186.8	30*	103*	250*
White blood cell count (E3/µL)	6.15	-1	11	62*	4.26	-9	10	64*
Absolute neutrophil count (E3/µL)	1.18	12	25	86*	0.82	-26	13	89*
Absolute lymphocyte count (E3/µL)	4.65	-4	6	57*	3.24	-6	9	54*
Absolute monocyte count (E3/µL)	0.11	36	55	127*	0.10	-30	0	150*
Absolute eosinophil count (E3/µL)	-	-	-	-	0.08	38	38	88*
Absolute basophil count (E3/µL)	0.02	0	0	100*	-	-	-	-
Large unstained cell count (E3/µL)	0.02	50	100	100*	-	-	-	-
Clinical Chemistry[a]								
Day 29								
Cholesterol (mg/dL)	-	-	-	-	76	14	17	50*
Total bilirubin (mg/dL)	0.1	0	0	100	0.1	0	0	100
Aspartate aminotransferase (U/L)	73	7	16*	42*	74	-8	16*	193*
Alanine aminotransferase (U/L)	44	2	20	102*	41	-5	27*	298*
Serum bile acids (µmol/L)	4	50	150*	150*	8	200	38	150*
Calcium (mg/dL)	12.2	2	-3	-6*	-	-	-	-
Phosphorus (mg/dL)	7.2	0	-4	-29*	6.1	-10	-13	-23*
Amylase / lipase:	-	-	-	-	-	-	-	-

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Study No. 8279816 / Sponsor No. [1270619]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Dosing Phase (cont'd)								
Urinalysis[a]								
Day 30								
Urine volume (mL)	5.9	22	29	212*	-	-	-	-
Urine specific gravity	1.048	-1	-1	-2*	-	-	-	-
Urine pH	6.7	1	3	10	6.8	-3	3	12*
Organ Weights								
Spleen								
Absolute Organ Weight (%)[b]	0.8261 g	110	124*	146*	0.6613 g	107	129*	170*
Organ to Body Weight (%)[b]	0.2228	112	122*	157*	0.2875	105	125*	166*
Organ to Brain Weight (%)[b]	41.0054	110	124*	143*	34.4475	111	128*	168*
Adrenal								
Absolute Organ Weight (%)[b]	0.0558 g	113	128*	162*	0.0747 g	106	124*	142*
Organ to Body Weight (%)[b]	0.0151	114	125*	172*	0.0323	104	121*	140*
Organ to Brain Weight (%)[b]	2.7854	112	127*	158*	3.8859	110	123*	141*
Liver								
Absolute Organ Weight (%)[b]	10.3133 g	108	115*	116*	6.8923 g	108	117*	134*
Organ to Body Weight (%)[b]	2.7646	110*	115*	124*	2.9884	106*	113*	131*
Organ to Brain Weight (%)[b]	511.5538	108	116*	113*	358.7638	112*	116*	133*
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Study No. 8279816 / Sponsor No. [1270619]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Dosing Phase (cont'd)								
Histopathology								
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Harderian gland								
Degeneration								
Minimal	0	2	6	0	0	2	6	0
Slight	0	0	4	10	0	0	4	7
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	3
Spleen								
Hematopoiesis, extramedullary, increased								
Minimal	0	8	9	10	0	4	10	8
Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Adrenal cortex								
Hypertrophy								
Minimal	0	0	0	10	0	0	0	10
Duodenum								
Hypertrophy / hyperplasia, mucosa								
Minimal	0	0	0	10	0	0	0	10
Liver								
Inflammation								
Minimal	2	NA	NA	0	0	1	4	6
Slight	0	NA	NA	0	0	0	0	3
Hematopoiesis, extramedullary								
Minimal	1	NA	NA	2	0	2	4	9
Micronucleus Assay	-	-	-	-	-	-	-	-

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Study No. 8279816 / Sponsor No. [1270619]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Dosing Phase (cont'd)								
Hepatic microsomal fractions								
CYP3A (pmol/min/mg protein)[b]	-	-	-	-	101	90.9	101	479
CYP2E (pmol/min/mg protein)[b]	503	84.8	149	229	-	-	-	-
CYP4A (pmol/min/mg protein)[b]	501	75.7	133	221	-	-	-	-
Biomarker Analysis	-	-	-	-	-	-	-	-

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment Study No. 8279816 / Sponsor No. [1270619]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	600	0 (Control)	50	200	600
Number of animals	16	10	10	16	16	10	10	16
Recovery Phase								
Number of Toxicity Animals in Recovery	6	0	0	6	6	0	0	6
Clinical Observations								
Sore, perioral	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Body Weight (%)[a]								
Day 7	403 g	NA	NA	-13*	245 g	NA	NA	-10
Clinical Chemistry[a]								
Day 29								
Calcium (mg/dL)	12.0	NA	NA	-5	-	NA	NA	-
Phosphorus (mg/dL)	6.3	NA	NA	-5	4.8	NA	NA	-4
Organ Weights								
Adrenal								
Absolute Organ Weight (%)[b]	0.0584 g	NA	NA	91	0.0671 g	NA	NA	113
Organ to Body Weight (%)[b]	0.0136	NA	NA	103	0.0267	NA	NA	125*
Organ to Brain Weight (%)[b]	2.8366	NA	NA	93	3.4851	NA	NA	118*
Histopathology								
Number of Animals Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
Harderian gland								
Degeneration								
Minimal	1	NA	NA	4	1	NA	NA	4
Slight	0	NA	NA	1	0	NA	NA	2

- = No noteworthy findings; AUC = Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; Cmax = Maximum (peak) observed drug concentration; GLP = Good Laboratory Practices; NA = Not applicable; * = Statistically significant based on actual data (not on percent difference). If present, statistical significance is show as * $p \leq 0.05$. ; a = For control, group mean is shown. For treated groups, percent difference from controls is shown; b = For control, group mean is shown. For treated groups, percent of controls is shown.

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（1470225）

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase

Study no.: 8301355

Sponsor no.: [1470225]

Test article: ABL001

Location in CTD: 4.2.3.2-3

Species / strain: Rat / Crl:WI(Han)

Duration of dosing: 13 or 26 weeks

GLP compliance: yes

Initial age: 9 to 10 weeks

Duration of post-dose: 4 weeks following 13 weeks of dosing

Date of first dose: [redacted]-20[redacted]

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 10 mL/kg

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (400 cps) and 0.5% (v/v) polysorbate 80 in reverse osmosis water

Special features: Animals in groups 1 through 4 (20 animals/sex/group) were dosed for at least 26 weeks; animals in groups 5 and 6 were dosed for at least 13 weeks (up to 16 animals/sex/group) followed by a 4-week recovery phase (up to 6 surviving animals/sex/group). Serum samples for analysis of amylase and lipase were collected in conjunction with toxicokinetic time points.

No Observed Adverse-Effect Level: Not identified

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Toxicokinetics:												
Day 1												
AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	NA	9800	8940	45200	88500	263000	272000	NA	NA	236000	216000
Cmax (ng/mL)	NA	NA	1120	999	4450	7130	17200	16800	NA	NA	16700	18400
Day 88												
AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	NA	13200	10400	57300	54600	255000	339000	NA	NA	203000	293000
Cmax (ng/mL)	NA	NA	1880	1330	7050	6620	17400	21100	NA	NA	15900	21500
Day 180												
AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	NA	15600	14500	65600	71500	230000	459000	NA	NA	NA	NA
Cmax (ng/mL)	NA	NA	2140	1490	7210	7210	15200	26500	NA	NA	NA	NA

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase												
Noteworthy findings:												
Died or sacrificed moribund	0	1[a]	0	0	0	2[a]	0	2[a]	0	0	0	0
Body weight [b,c] (%)												
Day 85	454 g	259 g	-1.5	-1.9	-2.2	-3.1	-4.4	-2.7	453 g	262 g	-5.1	-5.3*
Day 183	527 g	285 g	-1.9	-3.5	-3.4	-3.9	-6.8*	-4.9	NA	NA	NA	NA
Body weight change												
Days 1-85	160 g	67 g	158	62	154	58*	143	59*	164 g	69 g	140*	57*
Days 1-183	223 g	92 g	227	83	220	81	200*	77*	NA	NA	NA	NA
Food consumption[b,c] (%)												
Days 1-8	25 g/animal/day	19 g/animal/day	0	-5.3	0	-5.3	-4.0*	-15.8*	25 g/animal/day	18 g/animal/day	-8.0	-16.7*
Days 8-15	26 g/animal/day	18 g/animal/day	-7.7	0	-3.8	0	-7.7*	-5.6*	25 g/animal/day	18 g/animal/day	-8.0	-11.1*
Days 106-113	26 g/animal/day	-	-7.7*	-	-11.5*	-	-11.5*	-	NA	NA	NA	NA
Days 134-141	-	17 g/animal/day	-	-5.9*	-	-11.8*	-	-5.9	NA	NA	NA	NA
Days 176-183	-	17 g/animal/day	-	-5.9	-	-5.9	-	-11.8*	NA	NA	NA	NA

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Clinical observations												
Behavior, hypoactive	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Discharge, oral, clear	0	0	0	0	1	0	4	4	0	0	2	3
Respiration, audible	0	0	0	0	0	0	4	7	0	0	1	2
Respiration, irregular	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0	0	1
Skin and pelage, cold to touch, ears	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Skin and pelage, cold to touch, hind feet	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0
Skin and pelage, cold to touch, entire body	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Skin and pelage, pale, ears	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	3
Skin and pelage, pale, all feet	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Skin and pelage, pale, entire body	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Skin and pelage, thinning hair coat (all locations)	0	4	2	3	4	1	5	10	4	4	1	3
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-
Hematology[c]:												
Day 81												
Red blood cell count (E6/µL)	9.93	8.98	9.70	8.77	9.41*	8.74	8.64*	7.85*	9.80	9.10	8.40*	8.22*
Hemoglobin (g/dL)	17.0	16.5	16.6	16.2	16.1*	16.1	15.2*	14.7*	16.9	16.6	15.0*	15.1*
Hematocrit (%)	54.6	53.1	52.8*	51.5	51.6*	51.3*	50.0*	47.4*	54.3	53.3	49.2*	49.3*
Mean corpuscular volume (fL)	55.0	-	-	-	-	-	57.9*	-	55.5	-	58.7*	-

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Hematology[c] (cont'd);												
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	31.1	-	-	-	-	-	30.4*	-	-	-	-	-
Absolute reticulocyte count (E3/µL)	186.9	213.5	213.5*	209.8	254.2*	241.4*	446.8*	506.1*	197.5	214.3	434.3*	465.5*
Platelet count (E3/µL)	599	-	-	-	-	-	673*	-	638	-	765*	-
White blood cell count (E3/µL)	5.78	3.67	-	-	-	-	7.17*	5.20*	5.62	3.34	6.92	5.66*
Absolute neutrophil count (E3/µL)	1.22	0.74	-	-	1.53*	-	2.02*	1.15*	1.33	0.72	1.72	1.30
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	31.1	-	-	-	-	-	30.4*	-	-	-	-	-
Absolute lymphocyte count (E3/µL)	-	2.72	-	-	-	-	-	3.74*	3.96	2.44	4.81	4.00*
Absolute monocyte count (E3/µL)	0.18	0.12	-	-	-	-	0.23	0.18*	0.18	0.11	0.22	0.20*
Absolute eosinophil count (E3/µL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.05	-	0.11*
Day 172/173												
Red blood cell count (E6/µL)	9.53	8.85	9.61	8.58	9.31	8.40*	8.60*	7.85*	NA	NA	NA	NA
Hemoglobin (g/dL)	16.3	16.3	16.5	16.0	16.0	15.6*	15.1*	14.7*	NA	NA	NA	NA
Hematocrit (%)	51.3	50.8	51.7	49.3*	50.3	48.0*	47.7*	45.9*	NA	NA	NA	NA
Mean corpuscular volume (fL)	53.8	-	-	-	-	-	55.6*	-	NA	NA	NA	NA

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Hematology[c] (cont'd);												
Absolute reticulocyte count (E3/µL)	163.6	159.6	190.7*	177.3	240.8*	216.0*	372.5*	343.7*	NA	NA	NA	NA
White blood cell count (E3/µL)	4.82	2.84	-	-	-	-	6.78*	3.85*	NA	NA	NA	NA
Absolute neutrophil count (E3/µL)	1.16	-	-	-	1.46*	-	1.83*	-	NA	NA	NA	NA
Absolute lymphocyte count (E3/µL)	3.40	1.94	-	-	-	-	4.55*	2.72*	NA	NA	NA	NA
Absolute monocyte count (E3/µL)	0.14	0.09	-	-	0.18*	-	0.23*	0.14*	NA	NA	NA	NA
Coagulation:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry[c]:												
Day 81												
Total protein (g/dL)	7.0	7.7	-	-	-	-	6.5*	7.2*	6.9	-	6.5*	-
Albumin (g/dL)	4.5	5.4	-	-	-	-	4.3*	5.0*	4.5	-	4.3*	-
Globulin (g/dL)	2.5	-	-	-	-	-	2.2*	-	2.4	-	2.2*	-
Cholesterol (mg/dL)	-	72	-	-	-	-	-	91*	-	64	-	89*
Triglycerides (mg/dL)	52	-	-	-	-	-	39*	-	53	-	37	-
Total bilirubin (mg/dL)	-	0.2	-	-	-	-	-	0.3*	-	0.1	-	0.3*
ALT (U/L)	-	20	-	-	-	-	-	101*	-	22	-	77*
AST (U/L)	-	77	-	-	-	-	-	191*	-	79	-	165*
Calcium (mg/dL)	-	11.7	-	-	-	-	-	11.3*	-	-	-	-
Day 172 / 173												
Total protein (g/dL)	7.1	-	-	-	-	-	6.8*	-	NA	NA	NA	NA
Globulin (g/dL)	2.6	-	-	-	-	-	2.4*	-	NA	NA	NA	NA

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Clinical Chemistry[c] (cont'd) :	7.1	-	-	-	-	-	6.8*	-	NA	NA	NA	NA
Globulin (g/dL)	2.6	-	-	-	-	-	2.4*	-	NA	NA	NA	NA
Triglycerides (mg/dL)	72	-	-	-	-	-	54	-	NA	NA	NA	NA
Total bilirubin (mg/dL)	-	0.2	-	-	-	-	-	0.3*	NA	NA	NA	NA
ALT (U/L)	27	22	-	-	-	-	39*	83*	NA	NA	NA	NA
AST (U/L)	-	76	-	-	-	-	-	167*	NA	NA	NA	NA
Amylase / lipase:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights[b,c] (%; g):												
Adrenal	0.0575	0.0695	+3	-1	-6	+6	+23*	+46*	0.0614	0.0770	+18*	+31*
Liver	11.54	6.91	+2	-3	0	-2	+9*	+15*	10.1	6.36	+9	+14*
Spleen	0.890	0.673	-1	-5	+15*	+4	+56*	+49*	0.862	0.593	+38*	+50*
Gross pathology:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Histopathology:												
Number Examined	20	19	20	20	20	18	20	18	10	10	10	10
Adrenal cortex												
Hypertrophy												
Minimal	0	0	0	0	0	0	10	8	0	0	7	4
Slight	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	2	2
Harderian gland												
Degeneration / atrophy												
Minimal	3	1	1	2	7	1	2	8	0	1	0	3
Slight	1	0	0	0	2	1	15	9	0	0	6	5
Moderate	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	4	2
Infiltrate, mononuclear cell												
Minimal	8	3	6	5	5	3	11	13	0	1	8	8
Slight	1	0	0	2	3	3	5	3	0	0	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Atrophy, entire gland												
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	6	-	-	-	-
Slight	0	0	0	0	0	0	9	2	-	-	-	-
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	1	-	-	-	-
Liver												
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular												
Minimal	0	0	1	1	16	1	7	10	0	0	9	7
Slight	0	0	0	0	4	0	12	8	0	0	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Histopathology (cont'd):												
Hyperplasia, bile duct												
Minimal	0	2	0	0	0	4	1	14	0	0	0	1
Slight	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Infiltrate, mixed cell												
Minimal	0	0	5	4	4	10	0	2	0	0	0	0
Slight	0	0	0	0	1	0	0	11	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Infiltrate, mononuclear cell												
Minimal	14	8	13	12	12	10	13	9	5	4	3	4
Slight	0	1	5	0	4	1	0	3	0	0	0	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Necrosis, individual hepatocyte												
Minimal	0	0	16	0	15	0	5	5	-	-	-	-
Slight	0	0	0	0	3	0	1	0	-	-	-	-
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-
Focus, cellular alteration, basophilic												
Minimal	0	7	1	8	2	6	2	10	-	-	-	-
Slight	0	0	0	0	0	1	0	7	-	-	-	-
Pigment												
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-
Marked	0	0	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Dosing Phase (cont'd)												
Histopathology (cont'd):												
Marrow, femur												
Hypercellular												
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	9	0	0	7	9
Slight	0	0	0	0	0	0	14	5	0	0	0	0
Marrow, sternum												
Hypercellular												
Minimal	0	0	0	0	0	0	11	8	0	0	0	9
Slight	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0
Spleen												
Hematopoiesis, extramedullary, increased												
Minimal	1	0	3	1	7	2	7	2	1	1	6	4
Slight	0	0	1	0	2	2	12	4	0	1	4	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Pigment, increased												
Minimal	0	4	1	4	1	5	5	13	0	0	1	3
Slight	0	4	2	4	1	6	5	5	0	2	4	1

Report title: 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 13-Week Interim Necropsy and 4-Week Interim Recovery Phase Study no.: 8301355 / Sponsor no.: [1470225]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		15 (Group 2)		50 (Group 3)		200 (Group 4)		0 (Control – Group 5)		200 (Group 6)	
Number of animals	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Recovery Phase Number evaluated	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	6	6	6
Organ weights[b,c] (%; g):												
Adrenal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0530	0.0654	+10	+10
Histopathology:												
Harderian gland												
Degeneration / atrophy												
Minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	1	4
Slight	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	5	2
Infiltrate, mononuclear cell												
Minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	4	3
Spleen												
Pigment, increased												
Minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	5	1
Slight	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	2
Moderate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	3

- = No noteworthy findings; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AUC0-24h = mean area under the concentration-time curve from 0 through 24 hours postdose; Cmax = peak concentration: highest observed concentration in plasma; NA = not applicable

a = One Group 1 control female was euthanized in moribund condition on day 81 of the dosing phase following blood collection; this animal had macroscopic and microscopic evidence of hemorrhage in the tissue surrounding the thymus, which was consistent with blood collection injury. A cause of death for one female given 50 mg/kg/day and found dead on day 85 of the dosing phase could not be determined due to the lack of macroscopic or microscopic findings. Both of these early deaths were considered incidental and unrelated to ABL001. One female given 50 mg/kg/day was found dead on day 172 following blood collection; this was considered an accidental death. Two females given 200 mg/kg/day were found dead on day 176 of the dosing phase. Microscopic evaluation failed to elucidate a clear cause of death for either animal; however a cause of death relationship to ABL001 could not be excluded because there were microscopic findings considered related to ABL001 (Harderian gland degeneration/atrophy and liver cell necrosis) present. In one females given 200 mg/kg/day, other microscopic evaluation included marked necrosis of lymphocytes in the thymus, overall loss of thymic parenchyma, moderate lymphoid depletion in the spleen, focal inflammation and ulceration in the non-glandular stomach and focal inflammation in the rectum at junction with anus.

b = Week 13 of the dosing phase for groups 5 and 6 and Week 26 for groups 1-4 (as applicable). Control values are group means. Treated group values are the % change from control absolute means in the direction indicated (groups 2-4 were compared to group 1 and group 6 was compared to group 5 as applicable).

c = For statistical comparisons, groups 2-4 were compared to group 1 and group 6 was compared to group 5. If present, statistical significance is show as * $p \leq 0.05$.

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（1270620）

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase

Study no.: 8279818

Sponsor no.: [1270620]

Test article: ABL001

Location in CTD: 4.2.3.2-5

Species / strain: Dog / Beagle

Duration of dosing: 28 days

GLP compliance: yes

Initial age: 9 to 10 months

Duration of post-dose: 28 days

Date of first dose: [redacted]-20[redacted]

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg

Vehicle / formulation: 1.8% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose (Pharmacoat 603) and 1.8% (w/v) Kollidon® VA 64 prepared in 1x phosphate buffered saline (Dulbecco's phosphate buffered saline, Sigma)

Special features: none

No Observed Adverse-Effect Level: not determined; Highest Non-severely Toxic Dose: 15 mg/kg/day

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Dosing Phase								
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC0-24h (ng*h/mL))	NA	3060	61900	147000	NA	7200	36500	124000
Cmax (ng/mL)	NA	550	7240	15200	NA	865	5360	13700
Day 14								
AUC0-24h (ng*h/mL))	NA	2590	57400	271000	NA	4740	42000	183000
Cmax (ng/mL)	NA	415	6640	19900	NA	866	6710	19900
Day 28								
AUC0-24h (ng*h/mL))[a]	NA	6050	49600	182000	NA	7070	31800	142000
Cmax (ng/mL)	NA	871	6070	14200	NA	1070	5620	15300
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase Study no.: 8279818 / Sponsor no.: [1270620]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Dosing Phase (cont'd)								
Clinical Observations								
Appearance, thin	0	0	0	1	0	0	0	0
Appearance, head tilt, right	0	0	0	1	0	0	0	0
Hypoactive	0	0	0	1	0	0	0	0
Emesis	0	0	1	2	0	0	0	0
Vomitus[b]	1	0	1	5	0	0	1	2
Excessive salivation	0	0	0	2	0	0	0	4
Feces, liquid	0	0	0	4	0	2	1	2
Feces, mucoid	0	1	0	2	0	1	0	2
Feces, none	1	0	0	2	0	1	1	2
Feces, discolored, red	-	-	-	-	0	1	0	0
Skin and pelage, raised area, right lateral	0	0	0	1	0	0	0	0
Body Weight (kg or %)[c, d]								
Day 1	10.9 kg	1	1	0	8.4 kg	8	2	4
Day 29	10.8 kg	6	1	-6	8.4 kg	8	4	0
Food Consumption (g or %)[c, d]								
Days 1 to 8	1472 g	9	-1	-4	1313 g	26	-11	-1
Days 8 to 15	1628 g	18	-5	-22	1435 g	3	-20	-3
Days 15 to 22	1582 g	6	2	-26	1355 g	31	-9	-1
Days 22 to 29	1762 g	-5	-13	-35	1262 g	16	2	6
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiogram Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase Study no.: 8279818 / Sponsor no.: [1270620]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Dosing Phase (cont'd)								
Hematology / Coagulation[c]								
Day 14								
Absolute reticulocyte count (E3/µL)	-	-	-	-	21.2	33	109*	142*
Day 28								
Red blood cell count (E6/µL)	6.93	-5	4	-7	6.68	2	-4	-11
Hemoglobin (g/dL)	15.8	-5	4	-6	15.2	1	-3	-10
Hematocrit (%)	47.1	-3	5	-2	45.8	2	-2	-8
Absolute reticulocyte count (E3/µL)	37.2	13	148*	381*	24.2	43	315*	700*
Mean corpuscular volume (fL)	67.9	2	1	6*	68.8	0	2	4
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.5	-2	0	-4	33.3	-1	-1	-3*
Platelet count (E3/µL)	305	-11	-15	6	292	-9	10	26*
Clinical Chemistry[c]								
Day 14								
Amylase activity (U/L)	765	10	26	361*	574	11	16	60
Lipase activity (U/L)	47	-32	47	3636	40	-3	63	115
Cholesterol (mg/dL)	189	-4	0	47*	199	14	24	47*
Day 23								
Total bilirubin (mg/dL)	0.1	0	0	100	0.1	0	0	100
Aspartate aminotransferase (U/L)	-	-	-	-	31	19	3	26
Alanine aminotransferase (U/L)	-	-	-	-	29	-7	0	110
Alkaline phosphatase (U/L)	-	-	-	-	50	20	10	14

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase Study no.: 8279818 / Sponsor no.: [1270620]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Dosing Phase (cont'd)								
Clinical Chemistry[c] (cont'd)								
Day 28								
Amylase activity (U/L)	742	10	15	30	562	4	28	24
Lipase activity (U/L)	46	-24	2	33	44	-5	141	43
Cholesterol (mg/dL)	169	2	-7	45*	179	17	22	18
Total bilirubin (mg/dL)	0.1	0	0	100	< 0.1	0	0	100
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights								
Prostate								
Absolute Organ Weight (g or %)[c]	8.716 g	-27	-10	-44*	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)[c]	0.0836	-35	-14	-41*	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)[c]	11.1645	-24	-9	-41*	NA	NA	NA	NA
Macroscopic Observations								
Pancreas								
Adhesion	0	0	0	1	-	-	-	-
Discolored	0	0	0	2	-	-	-	-
Firm	0	0	1	0	-	-	-	-
Large	0	0	0	1	-	-	-	-
Small	-	-	-	-	0	0	0	1
Thickened	0	0	0	1	-	-	-	-
Adipose								
Thickened	0	0	0	1	0	0	0	1
Duodenum								
Discolored	0	0	0	1	-	-	-	-

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase Study no.: 8279818 / Sponsor no.: [1270620]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Dosing Phase (cont'd)								
Jejunum								
Discolored	0	0	0	1	-	-	-	-
Ileum								
Discolored	0	0	0	1	-	-	-	-
Colon								
Discolored	0	1	0	1	0	0	0	1
Urinary bladder								
Discolored	0	0	0	1	-	-	-	-
Histopathology								
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Pancreas								
Atrophy								
Severe	0	0	0	2	-	-	-	-
Degeneration / necrosis, acinar cells								
Minimal	0	1	2	1	0	0	1	2
Slight	0	0	0	1	-	-	-	-
Moderate	0	0	1	1	0	0	1	0
Marked	-	-	-	-	0	0	0	1
Fibrosis								
Minimal	0	0	2	0	0	0	1	1
Slight	-	-	-	-	0	0	0	1
Moderate	0	0	1	1	0	0	0	1
Marked	0	0	0	1	-	-	-	-

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase Study no.: 8279818 / Sponsor no.: [1270620]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Dosing Phase (cont'd)								
Hepatic microsomal fractions								
CYP1A (pmol/min/mg protein)	163	123	270	426	180	152	346	272
Biomarker Analysis	-	-	-	-	-	-	-	-

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Dogs with a 4-Week Recovery Phase Study no.: 8279818 / Sponsor no.: [1270620]

Sex	Male				Female			
Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	3	15	60	0 (Control)	3	15	60
Number of animals	2	0	0	2	2	0	0	2
Recovery Phase								
Hematology / Coagulation[c]								
Day 28								
Mean corpuscular volume (fL)	67.1	NA	NA	7	69.8	NA	NA	0
Platelet count (E3/µL)	346	NA	NA	-3	354	NA	NA	20
Macroscopic Observations								
Number of Animals Examined	2	0	0	2	2	0	0	2
Pancreas								
Small	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Histopathology								
Number of Animals Examined	2	0	0	2	2	0	0	2
Pancreas								
Fibrosis								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Regeneration, acinar cells								
Slight	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Hepatic microsomal fractions								
T_3 UGT (peak area ratio)	3.64	NA	NA	3.16	9.77	NA	NA	2.81

- = No noteworthy findings; AUC0-24h = Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; Cmax = Maximum (peak) observed drug concentration; GLP = Good Laboratory Practices; NA = Not applicable. * = Statistically significant based on actual data (not on percent difference).

a = Out-of-specification dose formulation results confirmed by analysis of backup samples were noted on day 28 of the dosing phase for the low-dose (0.6-mg/mL) formulation (means of 84.7 and 85.2%, respectively). These low results for the 0.6-mg/mL formulation of a single preparation were not expected to significantly impact study interpretation since formulations were within specifications on two other intervals (days 1 and 14) and the low results were only slightly lower than the target range on day 28 of the dosing phase.

b = Vomitus includes foamy white, foamy yellow, and/or containing food.

c = For control, group mean is shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

d = No statistically significant differences in mean body weight or mean food consumption were noted; however, individual animals given 60 mg/kg/day showed test article-related changes in these parameters.

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験（1470095）

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period

Study no.: [1470095]

Test article: ABL001 (aka:ABL001-AAA.002)

Location in CTD: 4.2.3.2-7

Species / strain: Cynomolgus monkey

Duration of dosing: 13 weeks

GLP compliance: yes

Initial age: 2 to 4 years (at start of dosing)

Duration of post-dose: 4 weeks

Date of first dose: [redacted]-20[redacted] (day 1 of week 1)

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg

Vehicle / formulation: 0.5% (w/v) Methyl cellulose, Type 400 cPs, aqueous solution containing 0.5% (v/v) polysorbate 80, NF

Special features: none

No Observed Adverse-Effect Level: 30 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		100 (Group 4)	
Number of animals	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Dosing Phase								
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng*h/mL)								
Day 1	NA	NA	28100	32900	142000	161000	564000	547000
Day 23	NA	NA	42400	30200	203000	174000	558000	549000
Day 88	NA	NA	36700	34000	155000	181000	433000	705000
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	2420	3050	10900	11900	31700	29800
Day 23	NA	NA	5010	3140	14600	13700	33000	34600
Day 88	NA	NA	5400	3670	12600	13300	29400	48000
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight [a] (%)	2.86 kg	3.02 kg	-5.6	-6.3	10.8	-12.9	-2.1	-12.6
Food consumption (estimated)								
25% feed consumed	0	0	0	0	0	0	1	5
50% feed consumed	3	0	0	0	1	3	3	5
75% feed consumed	5	3	3	3	2	3	5	5

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Study no.: [1470095]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		100 (Group 4)	
Number of animals	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Dosing Phase (cont'd)								
Clinical observations								
Emesis	1	0	0	0	0	0	2	0
Emesis with apparent compound	0	0	0	0	0	0	3	4
Emesis with apparent food	0	0	0	0	0	1	3	4
Salivation, clear	0	0	0	0	0	0	4	2
Diarrhea-100%	0	0	0	0	1	1	0	2
Diarrhea-75%	0	0	0	0	0	0	0	2
Diarrhea-50%	0	0	0	0	0	0	2	2
Diarrhea-25%	0	0	1	0	0	3	3	5
Feces soft-100%	2	0	1	0	1	1	0	2
Feces soft-75%	1	0	0	0	0	0	0	2
Feces soft 50%	3	0	3	0	3	3	0	3
Feces soft 25%	5	3	0	0	3	3	0	5
Abdomen distended	0	0	0	0	0	0	0	1
Dehydrated	0	0	0	0	0	0	0	1
Hunched posture	0	0	0	0	0	0	0	1
Pale appearance	0	0	0	0	0	0	0	1
Slight decreased motor activity	0	0	0	0	0	0	0	1
Pale gingiva	0	0	0	0	0	0	0	1
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Study no. [1470095]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		10/10.81 (Group 2)		30/32.43 (Group 3)		100/108.1 (Group 4)	
Number of animals:	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Dosing Phase (cont'd)								
Hematology[b]: Day 22								
Red Blood Cell	-	-	-	-	-	-4	-11	-19
Hemoglobin	-	-	-	-	-	-6	-14	-21
Hematocrit	-	-	-	-	-	-7	-12	-23
Reticulocyte count	-	-	-	-	-	+197	+309	+247
Total White Blood Cell	-	-	-	-	-	-	-	+39
Neutrophils	-	-	-	-	-	-	-	+35
Lymphocytes	-	-	-	-	-	-	-	+34
Monocytes	-	-	-	-	-	-	-	+76
Eosinophils	-	-	-	-	-	-	+139	+140
Basophils	-	-	-	-	-	-	-	+175
Large Unstained Cells	-	-	-	-	-	-	-	+250
Activated Partial Thomboplastin Time	-	-	-	-	-	-	+12	+12
Hematology[b]: Day 42 only animal 4505								
Red Blood Cell	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-12
Hemoglobin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-12
Hematocrit	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-14
Reticulocyte count	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-35
Hematology[b]: Day 44 all 100 mg/kg/day animals								
Red Blood Cell Count	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8	-13
Hemoglobin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8	-13
Hematocrit	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-7	-14
Reticulocyte count	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+191	+122

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Study no. [1470095]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		10/10.81 (Group 2)		30/32.43 (Group 3)		100/108.1 (Group 4)	
Number of animals:	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Dosing Phase (cont'd)								
Hematology[b]: Day 79								
Red Blood Cell	-	-	-	-	-	-	-3	-9
Hemoglobin	-	-	-	-	-	-	-6	-12
Hematocrit	-	-	-	-	-	-7	-7	-11
Reticulocyte count	-	-	-	-	-	+101	+117	+80
Total White Blood Cell	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophils	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymphocytes	-	-	-	-	-	-	-	-
Monocytes	-	-	-	-	-	-	-	-
Eosinophils	-	-	-	-	-	-	-	-
Basophils	-	-	-	-	-	-	-	-
Large Unstained Cells	-	-	-	-	-	-	-	-
Activate Partial Thromboplastin Time	-	-	-	-	-	-	-	+14
Clinical Chemistry[b]: Day 22								
Total Bilirubin	-	-	-	-	+95	+104	+346	+168
Blood Urea Nitrogen	-	-	-	-	-	-	+42	+33
Creatinine	-	-	-	-	-	-	+48	+16
Total Protein	-	-	-	-	+5	-	+7	+5
Globulin	-	-	-	-	+8	+10	+16	+22
Cholesterol	-	-	-	-	+40	+31	+44	+45
Clinical Chemistry[b]: Day 42 only animal 4505								
Blood Urea Nitrogen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+359
Creatinine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+508

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Study no. [1470095]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		10/10.81 (Group 2)		30/32.43 (Group 3)		100/108.1 (Group 4)	
Number of animals:	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Dosing Phase (continued)								
Clinical Chemistry[b]: Day 42 only animal 4505 (cont'd)								
Total Protein	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+7
Globulin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+14
Cholesterol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+52
Phosphorus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+50
Chloride	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-23
Sodium	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-14
Potassium	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-13
Calcium	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-15
Creatine Kinase	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+53
Glucose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+268
Clinical Chemistry[b]: Day 44 all 100 mg/kg/day animals								
Blood Urea Nitrogen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	+51
Creatinine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	+19
Globulin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+12	+11
Phosphorus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-14	-22
Cholesterol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+35	+55
Glucose	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+28	+17
Clinical Chemistry[b]: Day 79								
Total Bilirubin	-	-	-	-	+153	+137	+214	+232
Blood Urea Nitrogen	-	-	-	-	-	-	+41	+70
Creatinine	-	-	-	-	-	-	+30	+40
Total Protein	-	-	-	-	+5	-	+5	-
Globulin	-	-	-	-	+4	+3	+7	+6

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Study no. [1470095]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		10/10.81 (Group 2)		30/32.43 (Group 3)		100/108.1 (Group 4)	
Number of animals:	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Dosing Phase (cont'd)								
Cholesterol	-	-	-	-	+40	+28	+56	+91
Phosphorus	-	-	-	-	-	-	-	+28
Amylase / lipase:	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights[a] (%):								
Liver	57.44 g	59.42 g	-5	+1	+8	+3	+35	+27
Kidney	12.2 g	12.25 g	-1	+8	+18	+7	+53	+25
Gross pathology:								
Adrenal – Discolored	0	0	0	0	0	0	1	1
Histopathology:								
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Liver – hypertrophy, hepatocellular								
Mild	0	0	0	0	0	0	1	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Kidney – hypertrophy, tubular epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Mild	0	0	0	0	0	0	2	2
Adrenal – decreased vacuolation								
Mild	0	0	0	0	0	0	2	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	2

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study with non-invasive telemetry in monkeys with a 4-week recovery period Study no. [1470095]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		10/10.81 (Group 2)		30/32.43 (Group 3)		100/108.1 (Group 4)	
Number of animals:	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3 + 2 recovery	F: 3 + 2 recovery
Recovery Phase								
Number evaluated	2	2					2	2
Recovery phase exam	-	-					-	-

- = No noteworthy findings; NA = not applicable
a = For control, group mean is shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.
b = Mean% change = Mean result (dose group) – mean results (pretest)/mean results (pretest) * 100%

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（1470799）

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys

Study no.: 8332538

Sponsor no.: [1470799]

Test article: ABL001

Location in CTD: 4.2.3.2-8

Species / strain: Cynomolgus monkeys

Duration of dosing: 39 weeks

GLP compliance: yes

Initial age: 31 to 47 months

Duration of post-dose: NA

Date of first dose: [redacted]-20[redacted]

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg

Vehicle / formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (400 cps) and 0.5% (v/v) polysorbate 80 in reverse osmosis water

Special features: none

No Observed Adverse-Effect Level: 50 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		15 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng*h/mL)								
Day 1	NA	NA	1670	1140	42500	55100	227000	277000
Day 28	NA	NA	1540	1070	46300	59000	236000	276000
Day 153	NA	NA	2010	933	34600	49200	233000	281000
Day 272	NA	NA	295	468	15600	45200	190000	222000
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	298	157	4560	5800	15100	19300
Day 28	NA	NA	230	139	4500	6350	14900	16000
Day 153	NA	NA	365	149	4270	4790	16500	19900
Day 272	NA	NA	26.5	57.9	1960	4480	13400	14400
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys Study no. 8332538 / Sponsor no.: [1470799]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		15 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals:	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Clinical observations:								
Excessive salivation	0	1	1	1	1	0	3	2
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:								
Red blood cell count (E6/uL)								
Day 86	5.65	5.81	5.85	5.75	5.75	5.28	5.29	4.97
Day 114	5.57	5.57	5.84	5.67	5.73	5.42	5.19	4.81
Day 142	5.62	5.68	5.89	5.73	5.82	5.32	5.19	5.09
Day 170	5.65	5.66	5.90	5.69	5.85	5.33	5.30	5.15
Day 198	5.89	5.83	6.01	6.03	5.90	5.44	5.35	5.17
Day 226	5.80	5.81	5.80	5.78	5.94	5.32	5.18	5.15
Day 254	5.63	5.69	5.98	5.87	5.86	5.35	5.10	4.88
Day 267	5.60	5.49	5.93	5.72	5.81	5.33	5.09	4.84
Hemoglobin (g/dL)								
Day 86	13.5	13.5	13.6	13.3	13.3	12.4	12.8	12.1
Day 114	13.7	13.4	14.0	13.6	13.7	13.2	13.1	12.1
Day 142	13.4	13.2	13.6	13.3	13.5	12.7	12.6	12.3
Day 170	13.6	13.3	13.6	13.1	13.5	12.7	12.8	12.4
Day 198	13.8	13.5	13.9	13.7	13.7	12.8	12.9	12.4
Day 226	14.2	13.8	13.9	13.9	14.2	13.0	13.1	12.7
Day 254	13.8	13.6	14.3	14.1	14.0	13.0	12.9	12.1
Day 267	13.9	13.0	14.2	13.7	13.9	13.0	12.9	12.0
Hematocrit (%)								
Day 86	45.6	46.5	45.2	46.2	44.5	41.6	43.7	41.1
Day 114	42.1	41.5	42.3	42.4	41.9	40.3	40.5	37.3
Day 142	42.4	42.5	42.8	43.0	42.3	39.9	40.5	39.3

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys Study no. 8332538 / Sponsor no.: [1470799]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		15 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals:	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Hematocrit (%) (cont'd)								
Day 170	43.4	42.4	43.4	43.1	43.3	40.1	41.5	40.1
Day 198	46.3	44.6	45.0	47.0	44.4	42.0	42.9	41.3
Day 226	45.3	44.5	43.3	44.6	44.3	40.7	41.5	40.6
Day 254	43.8	43.7	45.1	44.9	43.9	41.1	41.2	39.1
Day 267	43.7	41.8	44.5	44.2	43.4	41.4	40.9	39.0
Mean corpuscular volume (fL)								
Day 86	81.0	80.3	77.4	80.3	77.5	78.8	82.7	83.0
Day 114	75.7	74.8	72.6	74.8	73.2	74.3	78.0	78.0
Day 142	75.4	75.0	72.9	75.1	72.7	74.9	78.0	77.4
Day 170	76.9	75.2	73.7	75.7	74.0	75.2	78.4	78.2
Day 198	78.7	76.8	75.2	78.0	75.2	77.2	80.3	80.3
Day 226	78.2	76.9	74.9	77.2	74.6	76.5	80.1	79.1
Day 254	78.0	77.0	75.7	76.5	75.0	76.9	80.8	80.4
Day 267	78.3	76.4	75.3	77.3	74.8	77.7	80.3	80.8
Absolute reticulocyte count (E3/uL)								
Day 86	51.1	52.9	68.5	65.6	99.0	76.2	93.2	91.7
Day 114	49.6	58.4	59.8	61.2	75.1	69.9	113.9	132.1
Day 142	39.5	57.2	59.7	69.1	74.2	87.0	107.8	111.6
Day 170	69.4	70.2	79.8	89.0	103.7	90.1	121.5	150.2
Day 198	53.0	61.7	64.6	77.5	82.4	85.2	133.0	152.0
Day 226	55.2	66.0	72.1	76.4	83.5	97.6	113.3	123.5
Day 254	61.3	75.6	79.2	90.0	107.7	93.8	150.5	165.0
Day 267	54.8	86.3	67.2	96.1	98.6	120.3	130.2	171.2

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys Study no. 8332538 / Sponsor no.: [1470799]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		15 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals:	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Reticulocyte (%)								
Day 86	0.9	0.9	1.2	1.1	1.7	1.4	1.8	1.8
Day 114	0.9	1.0	1.0	1.1	1.3	1.3	2.2	2.8
Day 142	0.7	1.0	1.0	1.2	1.3	1.6	2.1	2.2
Day 170	1.2	1.2	1.3	1.6	1.8	1.7	2.3	3.0
Day 198	0.9	1.1	1.1	1.3	1.4	1.6	2.5	3.0
Day 226	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.9	2.2	2.4
Day 254	1.1	1.3	1.3	1.5	1.8	1.8	2.9	3.4
Day 267	1.0	1.6	1.1	1.7	1.7	2.3	2.6	3.6
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry:								
Cholesterol (mg/dL)								
Day 86	132	155	149	150	144	160	150	211
Day 114	133	145	149	138	138	169	170	218
Day 142	123	140	138	133	136	157	163	199
Day 170	136	147	156	143	147	165	169	231
Day 198	132	147	145	136	135	155	162	204
Day 226	131	146	132	137	134	150	159	210
Day 254	119	132	133	133	133	155	161	198
Day 267	124	140	139	143	133	155	169	214
Total bilirubin (mg/dL)								
Day 86	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2
Day 114	0.3	0.2	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.5
Day 142	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
Day 170	0.2	0.1	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4
Day 198	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys Study no. 8332538 / Sponsor no.: [1470799]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		15 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals:	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Total bilirubin (mg/dL) (cont'd)								
Day 226	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
Day 254	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
Day 267	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.4
Amylase / lipase:	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights :								
Liver								
Absolute Weight[a] (%)	68.032 g	64.197 g	+9.5	+4.3	+8.4	-12.6	+19.9	+9.3
Body Weight Ratio	1.7364	1.9490	1.6860	1.9637	1.8521	1.9175	2.0023	2.3235
Brain Weight Ratio	96.6039	95.1511	98.5947	98.7977	95.6716	85.1628	99.2481	111.6970
Adrenal								
Absolute Weight[a] (%)	0.456 g	0.484 g	+39.0	+11.4	+17.3	+3.3	+60.1	+25.4
Body Weight Ratio	0.0119	0.0147	0.0143	0.0160	0.0134	0.0172	0.0185	0.0202
Brain Weight Ratio	0.6528	0.7159	0.8419	0.8023	0.6959	0.7614	0.8999	0.9657
Gross pathology:	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology:								
Number Examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Adrenal Cortex								
Vacuolation, decreased								
Minimal	0	0	0	0	1	0	1	1
Slight	0	0	0	0	0	0	2	3
Liver								
Hypertrophy, hepatocellular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	1

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Cynomolgus Monkeys Study no. 8332538 / Sponsor no.: [1470799]

Daily dose (mg/kg):	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		15 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals:	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology: (cont'd)								
Spleen								
Pigment								
Minimal	0	1	0	0	0	0	1	2
Slight	0	0	0	0	0	0	3	2
Marrow, Sternum								
Pigment								
Minimal	0	0	0	0	1	0	2	3
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1

- = No noteworthy findings; AUC0-24h = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours (pre-dose) to 24 hours; Cmax = Peak concentration: Highest observed concentration in plasma; F = female; GLP = Good Laboratory Practices; M = male; NA = not applicable
a = Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

2.6.7.8 遺伝毒性試験：*In vitro*

2.6.7.8 A　遺伝毒性試験：*In vitro*（1213038）

Report title: Ames test
Study no.: [1213038]
Test for induction of: Reverse mutation in bacterial cells　No. of Independent Assays: 1
Location in CTD: 4.2.3.3.1-1
Strains: *S.typhimurium* TA98, TA100
GLP compliance: no
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 5 µL/well
Test article: CME911
Vehicles: for Test article: DMSO　For Positive controls: DMSO
No. of replicate cultures: 2
Treatment: Plate incorporation, 3 days incubation
No. of cells analyzed/culture: ca.10^8
Cytotoxic effects: Cytotoxic at ≥ 150 µg/plate in TA100 without and with S9
Date of treatment: [redacted]-20[redacted]
Genotoxic effects: Not genotoxic within dose-range tested

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):

Strain:		TA98		TA100	
S9:		-	+	-	+
Dose (µg/well):	0	8	15	21	23
	5	8	24	24	17
	15	8	16	29	22
	50	7	18	24	26
	150	9	14	23 t	24 t
	500	p**	15 p*	22 pt	22 pt

P: Precipitation of test item observed; T: Toxic, no revertant colonies; *: precipitation of test item prevented colony counting at 500 µg/well; **: precipitation of test item prevented assessment of background growth at 500 µg/well.

Positive controls:

Without S9: Sodium azide (0.6 µg/well), 2-Nitrofluorene (0.4 µg/well

With S9: 2-Aminoanthracene (0.6 µg/well), Benzo(a)pyrene (0.6 µg/well)

Effects of positive controls: Clearly genotoxic

2.6.7.8 B　遺伝毒性試験：*In vitro*（1270618）

Report title: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*

Study no.: 8280194

Sponsor no.: [1270618]

Test for induction of: Reverse mutation in bacterial cells

Location in CTD: 4.2.3.3.1-2

No. of independent assays: 1

GLP compliance: yes

Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102

Test article: ABL001

Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 50 µL/plate

No. of replicate cultures: 5 (vehicle), 3 (test item and positive control)

Vehicles: For Test article: DMSO

For Positive controls: DMSO (2NF, AAC, AAN, B[a]P), Purified water (NaN_3, MMC)

No. of cells analyzed/culture: 10^8/plate

Treatment: Plate incorporation or preincubation (20 min at 37ºC), 3 days incubation

Date of treatment: [redacted]-20[redacted]

Cytotoxic effects: Evidence of toxicity ranging from a diminution of the background bacterial lawn to a complete killing of the test bacteria was observed at 158.1 and/or 500 µg/plate and above following treatment of all strains in the absence and presence of S9.

Genotoxic effects: none

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):

Metabolic Activation	Test Item	Concentration (µg/plate)	Mutation Experiment Revertants/Plate (Mean)				
			TA98	TA100	TA1535	TA97a	TA102
	DMSO	0	20	95	8	84	240
Without	ABL001	5	14	87	8	85	248
Activation	ABL001	15.81	14	99	8	92	263
	ABL001	50	18	98	9	88	265
	ABL001	158.1	22	94 S	10 S	71	252
	ABL001	500	12 S	27 V	5 V	36 S	116 V
	ABL001	1581	14 V	T	T	T	T
	ABL001	5000	4 P V	T P	P T	P T	P T
	Positive Control	Compound	2NF	NaN_3	NaN_3	AAC	MMC
		Concentration (µg/plate)	5	2	2	100	0.2
		Revertants/Plate (Mean)	1922	913	648	737	745

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group) (continued) :

Metabolic Activation	Test Item	Concentration (µg/plate)	Mutation Experiment Revertants/Plate (Mean)				
			TA98	TA100	TA1535	TA97a	TA102
	DMSO	0	36	116	19	158	206
With	ABL001	5	31	71	14	160	210
Activation	ABL001	15.81	26	89	14	182	227
	ABL001	50	33	79	15	190	238
	ABL001	158.1	37	76 S	15	163	223
	ABL001	500	36 S	40 S	12 S	126 S	201 S
	ABL001	1581	16 V	T	T	T	T
	ABL001	5000	7 P V	T P	P T	P T	P T
	Positive Control	Compound	B[a]P	AAN	AAN	AAN	AAN
		Concentration (µg/plate)	10	5	5	5	20
		Revertants/Plate (Mean)	416	1669	303	1027	1467

Positive controls:

Without S9: Sodium azide (2 µg/plate), 9-Aminoacridine (100 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5 µg/plate), Mitomycin C (0.2 µg/plate)

With S9: 2-Aminoanthracene (5 or 20 µg/plate), Benzo(a)pyrene (10 µg/plate)

Effects of positive controls: Clearly genotoxic

Footnotes to tables:

P: Precipitation of test item observed; S: Slight thinning of background bacterial lawn; V: Very thin background bacterial lawn; T: Toxic, no revertant colonies; 2NF: 2-Nitrofluorene; NaN_3: Sodium azide; AAC: 9-Aminoacridine; MMC: Mitomycin C; B[a]P: Benzo[a]pyrene; AAN: 2-Aminoanthracene; Means are generated from unrounded values exported directly from data capture software and so may vary from those presented to 1 decimal point in the study report.

2.6.7.8 C　遺伝毒性試験：*In vitro*（1214013）

Report title: Micronucleus test in vitro using TK6 cells
Test for induction of: Micronuclei
Test article: CME911
Cell type: TK6 cells (human lymphoblastoid origin)
Metabolizing system: Aroclor-induced rat liver S9, 2%
Vehicles: For Test article: DMSO For Positive controls: DMSO
Treatment: 20 h without S9 (48 h recovery), 3 h with or without S9 (24 h recovery)
Cytotoxic effects: Cytotoxicity was induced under all five treatment conditions.
Genotoxic effects: CME911 was neither aneugenic nor clastogenic under the test conditions used.

Study no.: [1214013]
Location in CTD: 4.2.3.3.1-3
GLP compliance: no
No. of independent assays: 3
No. of replicate cultures: 2
No. of cells analyzed/culture: 2000

Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Experiment 1

Treatment (3 h, +S9)	% Cell growth (RPD)	% cells with MN	Treatment (20 h, -S9)	% Cell growth (RPD)	% cells with MN
S9 / DMSO	100.0	0.55	RPMI / DMSO	100.0	0.65
107.7 µg/mL	48.1	1.00	64.6 µg/mL	14.7	nd (too toxic)
64.6 µg/mL	74.2	0.85	38.7 µg/mL	61.0	0.85
38.7 µg/mL	74.2	0.40	23.2 µg/mL	61.0	1.30
23.2 µg/mL	83.4	0.60	13.9 µg/mL	81.4	0.70
			8.3 µg/mL	87.0	0.75
CP, 7.9 µM	48.6	3.45	EMS, 120 µM	61.0	3.60

Experiment 2

Treatment (3 h, -S9)	% Cell growth (RPD)	% cells with MN	Treatment (20 h, -S9)	% Cell growth (RPD)	% cells with MN
RPMI / DMSO	100.0	0.95	RPMI / DMSO	100.0	1.00
119.9 µg/mL	22.0	nd (too toxic)	31.3 µg/mL	42.3	1.50
95.9 µg/mL	62.0	0.90	25.0 µg/mL	52.4	1.10
76.6 µg/mL	76.0	0.95	20.0 µg/mL	61.4	1.30
61.3 µg/mL	76.0	1.05			
49.0 µg/mL	84.5	0.65			
EMS, 3.3 mM	28.5	3.50	EMS, 120 µM	66.8	6.10

Experiment 3

Treatment (3 h, -S9)	% Cell growth (RPD)	% cells with MN
RPMI / DMSO	100.0	0.95
98.2 µg/mL	44.3	1.25
90.2 µg/mL	59.5	1.00
82.9 µg/mL	68.7	1.20
EMS, 3.3 mM	27.2	2.80

% cell growth: Relative cell count in comparison with the concurrent negative control for measuring cytotoxicity
EMS = Ethyl-methanesulphonate
CP = Cyclophosphamide
nd = not determined

2.6.7.8 D　遺伝毒性試験：*In vitro*（1670377）

Report Title: *In Vitro* Human Lymphocyte Micronucleus Assay
Location in CTD: 4.2.3.3.1-4
Test for Induction of: Micronuclei
No. of Independent Assays: 1
Study No.: 8366181
Sponsor No.: [1670377]
Strains: Primary human peripheral blood lymphocytes
No. of Replicates: 4 (vehicle), 2 (test article, positive controls)
Metabolizing System: Aroclor-1254-induced rat liver S9
No. Cells/Analysed/Culture: 2000
GLP Compliance: yes
Vehicles:
Treatment: 3 + 21 h treatment in the absence and presence of S9 and 24 + 24 h treatment in the absence of S9.
ABL001: DMSO
Date of treatment: [redacted]-20[redacted]
Positive Controls: DMSO (CPA), Purified water (MMC and VIN)
Toxic Effects: Cytotoxicity was induced under all three treatment conditions
Genotoxic Effects: none

Micronucleus Experiment

Treatment Regime	Treatment	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity (%)	Mean MNBN Cell Frequency (%)	Statistical Significance
	DMSO	0	-	0.40	-
Without	ABL001	10.00	9	0.55	NS
Activation	ABL001	40.00	24	0.50	NS
(3 + 21 h)	ABL001	75.00	52	0.45	NS
	Mitomycin C (MMC)	0.30	43	5.70	$p \leq 0.001$
	DMSO	0	-	0.90	-
With	ABL001	10.00	10	0.40	NS
Activation	ABL001	40.00	28	0.60	NS
(3 + 21 h)	ABL001	70.00	51	0.45	NS
	Cyclophosphamide (CPA)	3.00	50	2.65	$p \leq 0.001$

Micronucleus Experiment

Treatment Regime	Treatment	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity (%)	Mean MNBN Cell Frequency (%)	Statistical Significance
	DMSO	0	-	0.50	-
Without	ABL001	5.000	5	0.30	NS
Activation	ABL001	30.00	31	0.45	NS
(24 + 24 h)	ABL001	50.00	56	0.70	NS
	Vinblastine (VIN)	0.06	41	5.80	$p \leq 0.001$

Cytotoxicity is (100 – relative RI where relative RI is calculated using the formula below):

$$\textit{Relative RI} = \frac{\textit{(number binucleate cells + 2 x number multinucleate cells) / total number of cells in treated cultures}}{\textit{(number binucleate cells + 2 x number multinucleate cells) / total number of cells in control cultures}} \textit{ x100}$$

MNBN = Micronucleated binucleate

2.6.7.9 遺伝毒性試験：*In vivo*（1270619）

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ABL001 in Rats with a 4-Week Recovery Phase and Micronucleus Assessment

Study no.: 8279816

Sponsor no. [1270619]

Test for induction of: Micronuclei

Location in CTD: 4.2.3.3.2-1

Species / strain: Rat / Crl:WI(Han)

GLP compliance: yes

Age: 11 to 12 weeks (at start of dosing)

Test article: ABL001

Cells evaluated: peripheral blood reticulocytes

Treatment schedule: daily doses

No. of cells analyzed per animal: Approx. 20000

Sampling time: at week 1 and after 4 weeks of treatment

Special features: none

Method of administration: Orally via gavage

Cytotoxic effects: No death was reported.

Vehicle / formulation: 7.5% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose and 7.5% (w/v) Kollidon® VA 64 prepared in 1x phosphate buffered saline (Dulbecco's phosphate buffered saline)

Genotoxic effects: At week 1 no effect on the MN-RET frequencies was observed. Following 4 weeks of treatment a statistical significant increase in the percentages of MN-RET in a dose dependent manner was observed. However all individual animal and group values did not exceed the laboratory's historical control upper limit. Moreover such increases were seen at doses that led to a statistically significant, dose dependent increases in RET frequencies, which is an indication of effects on bone marrow proliferation. Increased bone marrow proliferation is well known to induce increased frequencies of micronucleated reticulocytes. Therefore, the increases were not considered to be an indication for a genotoxic potential of ABL001.

No. of cells analyzed/culture: approx. 20000 reticulocytes (RET) per animal

Evidence of exposure: Toxicokinetics

Date of first dosing: [redacted]-20[redacted] (day 1 of week 1)

Dose (mg/kg)	Sex	No. of animals	Frequency (%)**	
			MN-RET	RET
Week 1				
0	M	6	0.05 +/− 0.02	2.4 +/− 0.4
50	M	6	0.06 +/− 0.01	1.8 +/− 0.3
200	M	6	0.05 +/− 0.02	1.7 +/− 0.4
600	M	6	0.05 +/− 0.03	2.0 +/− 0.4

Dose (mg/kg)	Sex	No. of animals	Frequency (%)**	
			MN-RET	RET
0	F	6	0.04 +/− 0.02	3.6 +/− 0.5
50	F	6	0.04 +/− 0.02	3.4 +/− 0.2
200	F	6	0.05 +/− 0.02	3.6 +/− 0.9
600	F	6	0.05 +/− 0.02	3.5 +/− 0.4
Week 4				
0	M	6	0.06 +/− 0.01	2.2 +/− 0.3
50	M	6	0.06 +/− 0.03	3.1 +/− 0.4
200	M	6	0.11 +/− 0.05	5.4 +/− 0.7
600	M	6	0.11 +/− 0.02	7.3 +/− 1.1
0	F	6	0.06 +/− 0.03	2.4 +/− 0.6
50	F	6	0.04 +/− 0.02	3.0 +/− 0.4
200	F	6	0.09 +/− 0.03	5.3 +/− 1.0
600	F	6	0.13 +/− 0.03	10.7 +/− 3.4

Note: Each value represents mean ± SD (standard deviation) of a treatment group.

**frequencies are calculated as follows:

Frequency MN-RET = number of MN-RET x 100/number of RET

Frequency RET = number of RET x 100/number of (RET + NCE)

RET = reticulocytes, MN-RET = micronucleated reticulocytes

M = male, F = female

2.6.7.10 がん原性試験

Not applicable

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（1470226）

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period (day pc)	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Test facility	Study number / Sponsor number
New Zealand White (Hra[NZW] SPF) rabbits	Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg; 0.5% (w/v) methylcellulose (type 400cPs) and 0.5% (v/v) TWEEN® 80 NF aqueous solution	7 to 20	50	6	Slight reductions in food intake and reductions in maternal weight gain Slightly lower fetal weights	CR-MTL	9000409 [1470226]
			200	6	Slight reductions in food intake and body weight losses/reductions in maternal weight gain An increased incidence of resorptions An increased incidence of cardiac and major vessel abnormalities		
			300	6	Reductions in food intake and body weight losses/reductions in maternal weight gain Two females with total resorptions An increased incidence of cardiac and major vessel abnormalities		
			500	3	1 unscheduled death and 1 preterminal eauthanasia on day12 pc Marked reductions in food consumption and body weight losses Group terminated on day 13 pc		
			≥ 50	NA	Dose-dependent reductions in the cumulative body weight gain during the dosing period; considered to be adverse at 300 mg/kg/day		

pc = postcoitum; NA = not applicable

CR-MTL = Charles River Laboratories Montreal ULC

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（1570166）

Report title: An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in the rat

Study no. 9000675
Sponsor no. [1570166]
Location in CTD: 4.2.3.5.1-1

Fertility and early embryonic development to implantation

Species / strain: Rat / Crl:WI (Han)

Duration of dosing:
m: Once daily for 28 days prior to mating, during the 2-week mating period and until terminal necropsy.
f: Once daily for the two week premating period, during mating and through gestation day 6

Initial age: m: 11 weeks, f: 10 weeks

Day of C-section: Day 13 pc

GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]-20[redacted] (males), [redacted]-20[redacted] (females)

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (type 400cPs) and 0.5% (v/v) TWEEN® 80 NF aqueous solution

Special features: none

No Observed Adverse-Effect Level: F0 male toxicity: 200 mg/kg/day F0 female toxicity: 200 mg/kg/day

No observed effect level: F0 male reproductive effects: 50 mg/kg/day F0 female reproductive effects: 50 mg/kg/day F1 litters: 50 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	10 (Group 2)	50 (Group 3)	200 (Group 4)
Males	No. evaluated	24	24	24	24
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations				
	Salivation	0	0	4	15
	Wet fur on lower jaw and/or muzzle	0	1	14	23
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight (%) [a] Day 29	365.7 g	-1.4	-1.1	-2.7
	Food consumption (%) [a] Day 1 to 28	605.0 g/animal/day	-1	-3	-7
	Mean no. days prior to mating	2.0	2.3	2.0	2.3
	No. of males that mated	24	23	24	22

Report title: An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in the rat Study no. 9000675 / Sponsor no. [1570166]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	10 (Group 2)	50 (Group 3)	200 (Group 4)
	No. of fertile males	24	23	24	22
	Epididymal weight[a]	0.22800	+1.2	+2.3	-3.0
	% Motile sperm[a]	90.3	87.1	88.9	81.4
	Sperm count/gram cauda (Millions, %) [a]	644.600	+5.7	-1.0	-10.1
Females	No. evaluated	24	24	24	24
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	1
	Clinical observations				
	Salivation	0	0	1	0
	Wet fur on lower jaw and/or muzzle	0	0	1	5
	Premating body weight (%)[a] Day 11	209.4 g	-1.0	-1.3	-0.6
	Gestation body weight (%)[a] Day 13	252.0 g	+0.3	-0.5	-0.8
	Premating food consumption (%) [a] Day 1-14	210.8 g	-1.7	-2.9	-9.0
	Gestation food consumption (%)[a] Days 0-13	247.9 g	+1.7	-3.3	-5.7
	Mean no. estrous cycles / 14 days	3.3	3.3	3.4	3.3
	Mean no. days prior to mating	2.0	2.3	2.0	2.3
	No. of females sperm positive	24	23	24	22
	No. of pregnant females	24	23	24	22
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Mean no. corpora lutea	13.2	13.3	12.9	12.9
	Mean no. implantations	12.1	12.5	12.0	11.1
	Mean% preimplantation loss	8.50	5.93	7.31	13.58
	Mean no. live conceptuses	11.4	11.9	11.4	9.4*
	Mean no. resorptions	0.7	0.6	0.6	1.7
	No. dead conceptuses	0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss	5.61	4.90	5.22	15.37

- = No noteworthy findings; m = males; f = females

a = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).
Significantly different from control group (group 1) value: * - $p \leq 0.05$ (Dunn)

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 A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（1470272）

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat

Study no.: 9000408

Sponsor no.: [1470272]

Effect on embryo-fetal development

Species / strain: Rat: / Crl:WI (Han)

Duration of dosing: Days 6 to 17 pc

Location in CTD: 4.2.3.5.2-1

Initial age: 77 to 84 days at start of dosing

Day of C-section: Day 21 pc

GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]-20[redacted]

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (type 400cP) and 0.5% (v/v) TWEEN® 80 NF aqueous solution

Special features: The dosing was terminated for group 4 (600 mg/kg/day) main and TK animals between Days 9 to 12 pc due to mortality and adverse clinical signs with the exception of 3 main study animals that received a single dose on day 6 pc for TK blood sampling.

No Observed Adverse-Effect Level: F0 females: 150 mg/kg/day F1 litters: 25 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	25	150	600
No. of animals (toxicokinetic)		3	5	5	5
No. of animals (main)		24	24	24	24
Dams	Toxicokinetics – ABL001				
	AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	14500	161000	593000
	Cmax (ng/mL)	NA	1890	13200	32100
	Tmax (h)	NA	1.50	5.40	13.5
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	24[a]
	No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	NA
	Clinical observations				
	Decreased activity	0	0	0	8
	Cold to touch	0	0	0	11
	Dehydration	0	0	1	9
	Hunched posture	0	0	0	7
	Weakness	0	0	0	6
	Ptosis	0	0	0	6

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat Study no.9000408 / Sponsor no.: [1470272]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	25	150	600
No. of animals (main)		24	24	24	24
Dams (cont'd)	Clinical observation (cont' d)				
	Muscle Tone Decreased	0	0	0	3
	Piloerection	0	0	0	6
	No. pregnant	23	23	21	22
	Necropsy observations				
	Stomach				
	Focus, depressed	0	0	0	3
	Focus, raised	0	0	0	3
	Focus, dark	0	0	0	1
	Focus, pale	0	0	0	2
	Thick	0	0	0	7
	Abnormal content, firm	0	0	0	3
	Dilatation	0	0	0	3
	Abnormal content, watery	0	0	0	1
	Duodenum				
	Abnormal content, watery	0	0	0	2
	Abnormal content, gelatinous	0	0	0	1
	Jejunum				
	Abnormal content, watery	0	0	0	4
	Abnormal content, gelatinous	0	0	0	2
	Ileum				
	Abnormal content, watery	0	0	0	3
	Abnormal content, gelatinous	0	0	0	1
	Cecum				
	Abnormal content, watery	0	0	0	7
	Abnormal content, gelatinous	0	0	0	1

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat Study no.9000408 / Sponsor no.: [1470272]

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	25	150	600
No. of animals (main)	24	24	24	24
Necropsy observations (cont' d)				
Colon				
Abnormal content, watery	0	0	0	1
Abnormal content, gelatinous	0	0	0	1
Rectum				
Abnormal content, watery	0	0	0	1
Adrenal gland				
Enlargement	0	0	0	11
Body weight gain(%[b])				
Days 6 to 9 pc	8.7 g	40.2	9.2	-204.6###
Days 15 to 18 pc	29.4 g	-0.3	15.3*	NA
Food consumption (%[b])				
Days 6 to 9 pc	20.2 g/animal/day	2.5	-10.9	-57.4
Days 6 to 18 pc	264.6 g/animal/day	-1.4	-11.2	NA
Mean no. corpora lutea	12.0	12.2	12.7	NA
Mean no. implantations	11.5	11.3	11.9	NA
Mean% preimplantation loss	4.7	7.3	6.3	NA

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat Study no.9000408 / Sponsor no.: [1470272]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	25	150	600
No. litters evaluated		23	23	21	NA
Litters	No. live fetuses	11.0	10.4	11.0	NA
	Mean no. resorptions	0.5	0.9	0.8	NA
	No. of litters with dead fetuses	0	0	0	NA
	No. dead fetuses	0	0	0	NA
	Mean% postimplantation loss	4.5	7.8	7.1	NA
	Mean fetal body weight –male (g)	5.39	5.73**	5.81***	NA
	Mean fetal body weight – female (g)	5.15	5.46##	5.54###	NA
	Mean fetal body weight (combined) (g)	5.28	5.60**	5.66***	NA
	Fetal sex ratios (% males)	50.0	50.8	43.3	NA
	Malformations[c] (LA / FA):				
	Anasarca	0 / 0	0 / 0	4.8 / 0.4	NA
	Cleft palate	0 / 0	0 / 0	9.5 / 0.9	NA
	Cardiomegaly	0 / 0	0 / 0	4.8 / 0.9	NA
	Pericardium filled with fluid	0 / 0	0 / 0	4.8 / 0.9	NA
	Stenosis of the aortic arch	0 / 0	0 / 0	4.8 / 0.9	NA
	Visceral variants[c] (LA / FA):				
	Innominate artery absent	0 / 0	0 / 0	19.0@ / 3.4	NA
	Small renal papilla(e)	0 / 0	0 / 0	23.8@ / 4.3@	NA
	Dilated ureter (megaureter)	4.3/0.8	0 / 0	38.1@@ / 13.7@@@	NA

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat Study no.9000408 / Sponsor no.: [1470272]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	25	150	600
No. litters evaluated		23	23	21	NA
Littres (cont'd)	Skeletal variants[c] (LA / FA):				
	Incomplete ossification				
	Parietal bone	47.8 / 15.7	39.1 / 11.7	14.3@ / 3.4@@	NA
	Interparietal bone	69.6 / 34.6	56.5 / 22.5	19.0@@ / 4.3@@@	NA
	Hyoid bone	34.8 / 10.2	4.3@ / 0.8@@	4.8@ / 0.9@@	NA
	Ossification center(s) on 1st lumbar or 14th thoracic vertebra	69.6 / 29.1	82.6 / 43.3@	90.5 / 50.9@@@	NA
	Sternebrae fused	0 / 0	0 / 0	76.2@@@ / 41.4@@@	NA
	Sternebrae 5 & 6 (unossified / incomplete / semi-bipartite / bipartite)	8.7 / 1.6	26.1 / 5.8	71.4@@@ / 18.1@@@	NA
	Rudimentary 14th rib	56.5 / 19.7	56.5 / 19.2	28.6 / 7.8@@	NA

NA = not applicable; LA = Litters affected; FA = Fetuses affected; pc = postcoitum

a = Five unscheduled deaths and 19 early terminations

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

c = Percentage of fetal malformations or variants. Statistical significance is based on group incidences of fetal findings (not on the percentage).

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$ *** $p \leq 0.001$ (Dunnett) # $p \leq 0.05$ ## $p \leq 0.01$ ### $p \leq 0.001$ (Dunn) @ $p \leq 0.05$ @@ $p \leq 0.01$ @@@ $p \leq 0.001$ (Fisher's)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（1470271）

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development

Study no.: 9000410

Sponsor no.: [1470271]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rabbit / New Zealand White Rabbit (Hra[NZW]SPF)

Duration of dosing: Days 7 to 20 pc

Location in CTD: 4.2.3.5.2-3

Day of C-section: Day 29 pc

GLP compliance: yes

Initial age: 5.5 to 6 months

Method of administration: Oral gavage once daily at a volume of 5 mL/kg

Vehicle / formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (type 400 cPs) and 0.5% (v/v) Tween® 80 NF aqueous solution

Date of first dose: [redacted]-20[redacted]

Special features: The dosing was terminated for group 4 (300 mg/kg/day) main study animals between Days 15 and 18 pc due to mortality.

No Observed Adverse-Effect Level: F0 females: 50 mg/kg/day F1 litters: 15 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	15	50	300
No. of animals (toxicokinetic)		3	5	5	5
No. of animals (main study)		20	20	20	20
Does	Toxicokinetics Day 19 pc:				
	AUC0-24h (ng*h/mL)	NA	11300	45900	388000
	Cmax (ng/mL)	NA	2200	6330	28300
	Tmax (h)	NA	1	1	4
	Mean fetal ABL001 plasma concentrations (ng/mL) (2 hours post dose Day 20 pc)	NA	5.3	30.6	181.0
	No. pregnant	19	20	20	19
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	20
	No. aborted or with total resorption of litter	0	0	1	4
	Clinical observations				
	Activity decreased	0	0	0	1 (1[a])
	Decreased feces output	12 (29[a])	10 (27[a])	14 (45[a])	19 (68[a])
	Feces, liquid	0	1 (4[a])	2 (2[a])	2 (5[a])

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development Study no. 9000410 / Sponsor no.: [1470271]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	15	50	300
No. of animals (main study)		20	20	20	20
Does (cont'd)	Clinical observations (cont'd)				
	Dehydrated suspected	0	0	0	1 (1[a])
	Prominent backbone	0	0	0	3 (4[a])
	Thinness	0	0	0	4 (4[a])
	Necropsy observations				
	Large intestine, cecum				
	Abnormal content, watery	-	-	-	5
	Large intestine, colon				
	Abnormal content, mucoid	-	-	-	2
	Abnormal content, watery	-	-	-	1
	Thick	-	-	-	1
	Stomach				
	Focus, dark	-	-	-	3
	Focus, depressed	-	-	-	2
	Dilatation	-	-	-	1
	Thick	-	-	-	1
	Spleen				
	Enlargement	-	-	-	3
	Body weight gains (%[b])				
	Days 7 to 21 pc	0.3 kg	+7	-11	NA
	Days 7 to 29 pc	0.5 kg	-6	-13	NA
	Food consumption (%[b])				
	Days 7 to 21 pc	2191.1 g/animal	+3	-1	NA
	Days 7 to 29 pc	3211.4 g/animal	+1	0	NA
	Mean no. corpora lutea	10.6	10.1	9.8	NA
	Mean no. implantations	9.4	9.7	9.0	NA
	Mean% preimplantation loss	11.5	3.9	6.9	NA

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development Study no. 9000410 / Sponsor no.: [1470271]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	15	50	300
No. litters evaluated		19	20	20	NA
Litters	No. live fetuses	9.0	9.4	7.2	NA
	Mean no. resorptions	0.4	0.4	1.9	NA
	No. of litters with dead fetuses	1	0	0	NA
	No. dead fetuses	0.1	0	0	NA
	Mean% post implantation loss	4.4	3.4	22.6	NA
	Mean fetal body weight (g)	40.5	41.1	41.3	NA
	Fetal sex ratios (% males)	44.0	48.3	59.4*	NA
	Fetal malformations[c] (FA / LA):				
	External				
	Forelimb, malrotated	0.53 / 5.3	-	-	NA
	Eye bulge, small	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Eye bulge, depressed	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Visceral				
	Aorta, dilated	-	-	0.66 / 5.3	NA
	Aortic arch, dilated	-	-	1.17 / 5.3	NA
	Truncus arteriosus, persistent	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Left atrioventricular valve, absent	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Ventricular septum, defect	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Pulmonary artery, atretic	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Kidney, malpositioned	0.58 / 5.3	0.63 / 5.0	-	NA
	Kidney, misshapen	0.58 / 5.3	-	-	NA
	Skeletal				
	Rib, fused	1.32 / 5.3	-	-	NA
	Rib , absent	1.32 / 5.3	-	-	NA
	Rib, branched	-	0.42 / 5.0	-	NA
	Thoracic arch, fused	-	0.42 / 5.0	-	NA
	Fetal external variations	-	-	-	NA

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development Study no. 9000410 / Sponsor no.: [1470271]

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	15	50	300
No. litters evaluated		19	20	20	NA
Litters	Fetal visceral variations[c] (FA / LA):				
	Artery, supernumerary branch	1.75 / 10.5	2.29 / 20.0	2.82 / 15.8	NA
	Heart, ventricle small	-	-	0.58 / 5.3	NA
	Lung, lobe absent [accessory]	2.88 / 21.1	5.73 / 30.0	11.03 / 31.6	NA
	Gallbladder, small	1.32 / 5.3	2.34 / 20.0	2.24 / 10.5	NA
	Gallbladder, absent	-	0.38 / 5.0	1.28 / 10.5	NA
	Liver lobe, supernumerary (vestigial)	0.58 / 5.3	0.45 / 5.0	9.69 / 26.3	NA
	Ureter, retrocaval	3.36 / 31.6	4.54 / 25.0	8.34 / 36.8	NA
	Fetal skeletal variationsc (FA / LA):				
	Sternebra, unossified	26.83 / 84.2	10.56** / 35.0	20.71 / 73.7	NA
	Sternebra, misshapen	-	0.38 / 5.0	3.01* / 21.1	NA
	Thoracic centrum, dumbbell ossification	8.93 / 63.2	3.30** / 10.0	8.59 / 31.6	NA

- = No noteworthy findings; pc = post coitum; NA = not applicable; FA = Fetuses affected; LA = Litters affected; *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.01 (Dunn & Kruskal-Wallis)

a = Number of times recorded

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

c = Percentage of fetal malformations or variants

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

Not applicable

No studies of this type were conducted.

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

Not applicable

No studies of this type were conducted.

2.6.7.16 局所刺激性試験

Species / strain	Method of administration	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mouse, BALB/c	Topical (epidermal) application to the dorsal surface of each ear (left and right) of test substance in N,N-Dimethyl formamide 3 consecutive days of administration	25 µL/ear ABL001-C8 at 0.25%, 2.5%, 25% DNCB (positive control) at 0.5%	6 females per group	Skin sensitizer according to the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals of the United Nations (2015).	yes	[514323]	4.2.3.6-1

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 A　その他の毒性試験－不純物評価試験

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Impurities								
(Q)SAR systems	*In silico*	NA	NA	NA	Prediction for mutagenicity of actual and potential impurities and by products.	no	[2120038]	4.2.3.7.6-1
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro;* *test article:* 類縁物質M*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質M* did not show evidence of a mutagenic potential in any strain in the absence or presence of S9.	no	[1312586]	4.2.3.7.6-2
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro;* *test article:* 類縁物質S*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質S* showed evidence of a mutagenic potential in strain TA1535 in the absence and presence of S9 and strain TA97a in the absence of S9.	no	[1512516]	4.2.3.7.6-3
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro;* *test article:* 類縁物質F*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質F* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence or presence of S9.	no	[1512518]	4.2.3.7.6-4
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro;* *test article:* 類縁物質Q*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質Q* showed evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100 and TA1535 in the presence of S9.	no	[1512605]	4.2.3.7.6-5

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質N*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質N* showed evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100 and TA1535 in the absence and presence of S9 and strain TA97a in the absence of S9.	no	[1512606]	4.2.3.7.6-6
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質D*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質D* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence and presence of S9.	no	[1512607]	4.2.3.7.6-7
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質O*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質O* showed evidence of a mutagenic potential in strain TA1535 in the absence of S9 only.	no	[1512610]	4.2.3.7.6-8
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質P*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質P*showed evidence of a mutagenic potential in strain TA1535 in the absence of S9.	no	[1512611]	4.2.3.7.6-9
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質C*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質C* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence and presence of S9.	no	[1512612]	4.2.3.7.6-10

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro*; *test article:* 類縁物質R*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質R* showed evidence of a mutagenic potential in strains TA97a in the absence of S9 and TA100 in the presence of S9.	no	[1612526]	4.2.3.7.6-11
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質H*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質H* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence or presence of S9.	no	[1712527]	4.2.3.7.6-12
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質G*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質G* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence / presence of S9.	no	[1712528]	4.2.3.7.6-13
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質E*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質E* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence or presence of S9.	no	[1712533]	4.2.3.7.6-14
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質L*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質L* did not show any evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence or presence of S9.	no	[1912543]	4.2.3.7.6-15

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質S*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質S* showed evidence of a weak mutagenic potential in strain TA97a in the absence of S9.	no	[1912570]	4.2.3.7.6-16
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質I*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質I*did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence or presence of S9.	no	[1912586]	4.2.3.7.6-17
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質J*	72 h	16 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質J* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence or presence of S9.	no	[1912587]	4.2.3.7.6-18
S. typhimurium TA1535, TA98, TA100, TA97a and TA102	*In vitro; test article:* 類縁物質K*	72 h	0.5 – 5000 µg/plate (± S9)	NA	Under the testing conditions used and applying standard mutagenicity criteria, 類縁物質K* did not show evidence of a mutagenic potential in strains TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102 in the absence and presence of S9.	no	[2012506]	4.2.3.7.6-19
Rat / Han Wistar	Oral, gavage	4 weeks	50, 200	10 males and 10 females per group	No change in toxicological profile of ABL001 was noted with the elevated levels of impurities in batch TOX1/ABL001.	yes	[1870206]	4.2.3.7.6-20

NA = not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17 B　その他の毒性試験－光毒性試験

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Phototoxicity								
BALB/c 3T3 mouse fibroblast cells	*In vitro;* ± UV-vis irradiation (5 J/cm^2 UVA)	60 minutes	up to 316 µM	NA	Precipitation at > 100 µM phototoxic effect: Photo Irritation Factor (PIF) of 42 IC50 Absence of Irradiation: 51.4 µM IC50 Presence of Irradiation: 1.2 µM	no	[1115610]	4.2.3.7.7-1

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
BALB/cByJ mice	Oral route once daily at a volume of 20 mL/kg	3 days	Control item: 0 Positive control item: 100 Positive control item (+UVA): 100 Test item: 60 (240)[a], 200 (800)[a] and 600 (2400)[a] Test item (+UVA): 60 (240)[a], 200 (800)[a] and 600 (2400)[a] a: Dosages are given in terms of the active drug and in brackets in terms of the ABL001 solid dispersion	main study: 6 females toxicokinetics: 9 females	Clinical signs No unscheduled deaths occurred during the study. In group 9 (test item at 600 mg/kg/day with UVA), hyperactivity was noted in all mice on day 3 and in one female on day 4. One female presented half-closed eyes on day 3. No clinical signs were noted in any animals of the other groups. Local reactions ABL001 induced erythema of the tail and ears of all mice of the groups treated at the dose−levels of 200 and 600 mg/kg/day with UVA irradiation (groups 7 / 200 (800) and 9 / 600 (2400)). *Post-mortem* investigations Statistically significant increases in Lymph Nodes (LN) weight and LN cell count were observed in group treated at ≥ 200 mg/kg/day with UVA, with exceeding the positivity threshold. A statistically significant increase in ear weights was noted at 600 mg/kg with irradiation, exceeding the positivity threshold. Toxicokinetics The TK data after a single oral dose of ABL001 showed an approximately proportional increase in the plasma exposure from 60 to 600 mg/kg/day. The plasma Cmax values were reached at 0.5 or 1 hour post-dose, which corresponds to the chosen UVA irradiation interval between 45 and 75 minutes post-dose. ABL001 skin levels were about 3- to 5-fold higher than the plasma concentrations at 200 mg/kg/day, but similar at 600 mg/kg/day. The ABL001 concentrations in plasma and skin tissues were similar between mice with or without UVA exposure. Under the experimental conditions of this study, the test item ABL001 caused phototoxicity starting at a dose-level of 200 mg/kg/day (Cmax: 26100 ng/mL). At the lowest dose-level of 60 mg/kg/day (Cmax: 12000 ng/mL), no phototoxic effect was evident.	yes	[1270766]	4.2.3.7.7-2

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD

NA = not applicable

2.6.7.17 C その他の毒性試験ーメカニスティック試験

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Investigative study								
Dog / Beagle	Orally by gavage at a volume of 5 mL/kg	Single dose and 2 weeks	60	males, 3	Single dose was well tolerated. Repeated dosing for up to 2 weeks was not well tolerated: Clinical signs: fecal signs (diarrhea and mucoid feces) and emesis and decreases in body weight and food consumption. Hematology: mild decreases in red cell mass parameters (red blood cells, hemoglobin, and hematocrit) with an appropriate response of increased reticulocyte counts and mean corpuscular volume; minimal to mild increase in cholesterol, and mild to moderate increase in alanine aminotransferase activity. Histopathology: degenerative alterations in the exocrine pancreas with substantial variation in severity between the individual animals, ranging from minimal multifocal to severe diffuse lesions, affecting the entire pancreas.	no	[1370559]	4.2.3.7.3-1

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Dog / Beagle	Orally by gavage once daily at a volume of 5 mL/kg	3 days 7 days	60 60	males, 5 males, 5	Clinical pathology: Minimal to marked increases occurred in activity of serum amylase and lipase. Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) strongly correlated with serum lipase activity. Serum TLI was more limited in utility, showing only greater incidence in values above the assay quantitative limit in 2 dogs of Group 3 (necropsy day 7) with the most prominent pancreatic acinar degeneration. Increases in serum CRP. No ABL001-related changes in serum cytokine/chemokine/growth factors were seen. Histopathology: Pancreas: acinar and duct cell degeneration and fibroplasia in animal treated for 7 days. Electron microscopy: No ultrastructural findings were observed to indicate a potential mechanism of toxicity. Genomics: Increased expression of epithelial-mesenchymal transition and activated pancreatic stellate cell signatures, which may explain the fibroplasia that was observed microscopically; no indication of a direct cytotoxic effect leading to pancreatic acinar cell degeneration.	no	[1770677]	4.2.3.7.3-2
Dog / Beagle	NA	NA	NA	NA	Changes of pancreatic microRNA signatures were concomitant to the mild increases of lipase and amylase activities and correlated with the presence of pancreas injury.	no	[DIS 2020079]	4.2.3.7.7-3

Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
NA	NA	NA	NA	NA	Based on protein sequence homology and structural modelling, ABL001 is likely to bind similarly to rat, rabbit, dog, cynomolgus monkey and human ABL1/ABL2.	no	[DIS 2020080]	4.2.3.7.7-4

NA = not applicable