2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 単回投与毒性試験 4
3 反復投与毒性試験 4
4 遺伝毒性試験 4
5 がん原性試験 4
6 生殖発生毒性試験 5
6.1 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験（用量設定試験） 5
6.2 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験 5
7 局所刺激性試験 6
8 その他の毒性試験 6
9 考察及び結論 6

表 一 覧

Table 1-1 毒性試験プログラム 4
Table 6-1 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験における TK パラメータ 6
Table 9-1 NOAEL（6 mg/kg/日）における曝露量の比較 7
Table 9-2 LOAEL（20 mg/kg/日）における曝露量の比較 7

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 concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
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
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

1 まとめ

ニロチニブ（AMN107）を小児に投与する際の安全性を担保する目的で，幼若動物を用いた毒性試験（用量設定試験及び主試験）を実施した（Table 1-1）。動物種として，成熟動物における毒性試験の供試動物であるラットを選択した。主試験については，ICH M3 (R2)「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」及びその他の安全性に関するガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。いずれの試験もノバルティス社において実施した。

Table 1-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	投与化合物
幼若ラットを用いた経口投与毒性試験（用量設定試験，非 GLP 適用）	経口	ラット	ニロチニブ
幼若ラットを用いた経口投与毒性試験（GLP 適用）	経口	ラット	ニロチニブ

ニロチニブをラットに 2，6 及び 20 mg/kg/日の用量で生後 7 日から 70 日まで経口投与した結果，20 mg/kg/日群において体重，体重増加量及び摂餌量の減少がみられ，幼若ラットにおける無毒性量（NOAEL）は 6 mg/kg/日と考えられた。幼若動物に特異的な毒性の発現及び既知毒性の重篤化はみられなかった。

以上のことから，本項に記載した毒性試験成績は，ニロチニブの小児患者への投与を支持するものと考えられた。

なお，本概要文におけるニロチニブの用量は遊離塩基として表記した。

2 単回投与毒性試験

記載事項なし

3 反復投与毒性試験

記載事項なし

4 遺伝毒性試験

記載事項なし

5 がん原性試験

記載事項なし

6 生殖発生毒性試験

6.1 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験（用量設定試験）

本試験[Table 2.6.7.11-0870247]は，幼若動物を用いた毒性試験の用量設定を目的として非 GLP 適用で実施した。

ニロチニブ（バッチ番号：C0041）を 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁し，ラット（Wistar Han，1 群雌雄各 12 例）に 0（対照），6，20，60 及び 180 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。投与期間は生後 7 日から 34 日（60 mg/kg/日群は生後 13 日，180 mg/kg/日群は生後 12 日）までとし，一般状態観察，体重測定及び剖検を実施した。

60 mg/kg/日以上の投与群で死亡がみられた。60 mg/kg/日群では，生後 14 日目までに雄 7 例及び雌 3 例が死亡，雄 1 例及び雌 2 例が切迫殺されたことから，同日に投与を中止して生存例を剖検した。180 mg/kg/日群では，生後 13 日目までに雄 8 例及び雌 4 例が死亡，雌 2 例が切迫殺されたことから，同日に投与を中止して生存例を剖検した。

一般状態観察において，60 mg/kg/日以上の投与群で自発運動の低下がみられた。20 mg/kg/日以上の投与群で，体重及び体重増加量の減少が認められた。

以上，20 mg/kg/日以上の投与群で体重及び体重増加量の減少が認められたことから，NOAEL は 6 mg/kg/日と判断された。

6.2 幼若ラットを用いた経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.15-0870248]は，ニロチニブを幼若ラットに生後 7 日から 70 日まで経口投与したときの毒性を評価することを目的として，GLP 適用で実施した。

ニロチニブ（バッチ番号：C0041）を 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁し，ラット（Wistar Han）に 0（対照），2，6 及び 20 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。単回投与群（1 群雌雄各 8 または 16 例），主試験群（1 群雌雄各 40 例）及び病理評価群（1 群雌雄各 12 例）を設定し，単回投与群は生後 7 日に，主試験群及び病理評価群は生後 7 日から 70 日まで投与した。

単回投与群では TK 測定のみ実施した。主試験群では，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，身体発達検査（眼瞼開裂，膣開口及び包皮分離），感覚機能検査（聴覚性驚愕反射及び瞳孔反射），行動発達に関する検査（オープンフィールド自発運動量測定，M 型水迷路試験及び受動的回避反応），受胎能検査，回復期間終了時の病理検査（剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査）及び TK 測定を実施した。病理評価群では，一般状態観察，体重測定，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）及び投与期間終了時の病理検査（剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査）を実施した。

いずれの群においても死亡はみられなかった。一般状態観察，臨床検査，受胎能検査，剖検及び病理組織学的検査において，投薬に関連した変化は認められなかった。

主試験群の 20 mg/kg/日群において，体重，体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。これらの変化は休薬により回復した。

身体発達検査において，眼瞼開裂及び膣開口に投薬による変化はみられなかった。20 mg/kg/日群において包皮分離の軽度な遅延がみられ，体重減少に伴った変化と考えられた。感覚機能及び行動発達に関する検査には，投薬による影響はみられなかった。

投与期間終了時の病理検査では，6 mg/kg/日以上の投与群の雄で下垂体及び甲状腺重量の絶対重量及び相対重量の増加，20 mg/kg/日群では心臓，腎臓及び脾臓重量の絶対重量及び相対重量の増加がみられた。回復期間終了時の病理組織学的検査では，器官重量に変化はみられなかった。投与期間終了時にみられた器官重量の変化は，関連する剖検所見及び病理組織学的変化を伴わないこと，並びに回復期間終了時には認められなかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

TK 測定の結果，ニロチニブの曝露量は用量依存的に増加した（Table 6-1）。生後 7 日における AUC は，生後 70 日の AUC の 2～13 倍であった。単回投与後の曝露量に性差はみられなかったが，反復投与後の雌の AUC は，雄の AUC の 1.5～4 倍であった。

Table 6-1　　幼若ラットを用いた経口投与毒性試験における TK パラメータ

投与量（mg/kg/日）		2		6		20	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
生後 7 日	Cmax (ng/mL)	770	947	4040	3130	8130	7160
	AUC0-24h (ng*h/mL)	11900	13000	57900	51600	122000	108000
生後 70 日	Cmax (ng/mL)	117	496	903	2210	3500	5400
	AUC0-24h (ng*h/mL)	935	3750	7300	18300	34100	51200

以上，20 mg/kg/日群において体重，体重増加量及び摂餌量の減少がみられたことから，NOAEL は 6 mg/kg/日と考えられた。

7　局所刺激性試験

記載事項なし

8　その他の毒性試験

記載事項なし

9　考察及び結論

ニロチニブをラットに 2，6 及び 20 mg/kg/日の用量で生後 7 日から 70 日まで経口投与した結果，20 mg/kg/日群において，体重，体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。幼若ラットにおける NOAEL は 6 mg/kg/日と考えられた。

幼若ラットを用いた毒性試験における NOAEL（6 mg/kg/日）及び最小毒性量（LOAEL，20 mg/kg/日）でのニロチニブの曝露量と，ヒト（小児）に 230 mg/m^2（最大 400 mg）の用量で 1 日 2 回ニロチニブを投与した時の曝露量を比較した。NOAEL における曝露量比を Table 9-1 に，LOAEL における曝露量比を Table 9-2 に示す。

NOAEL 及び LOAEL における生後 70 日のラットの AUC は，ヒト（小児）にニロチニブを投与したときの AUC のそれぞれ 0.2 及び 0.6 倍並びに 1.1 及び 1.6 倍であった。

Table 9-1　　NOAEL（6 mg/kg/日）における曝露量の比較

ヒト投与量	ヒト曝露量			ラット／ヒト			
	Cmax [a] (ng/mL)	AUC [b] (ng*h/mL)		Cmax [c]		AUC [d]	
				雄	雌	雄	雌
1 回 230 mg/m^2（最大単回投与量 400 mg），1 日 2 回	428	31043	生後 7 日	9.4	7.3	1.9	1.7
			生後 70 日	2.1	5.2	0.2	0.6

Source: Table 2.6.7.15-0870248

a = A2120 試験における小児患者の初回投与後の Cmax (算術平均)

b = A2120 試験における小児患者の反復投与後の AUCss (算術平均した AUC0-12：15521.567 ng*h/mL) を 2 倍にした値

c = 幼若ラットを用いた毒性試験の Cmax（生後 7 日の雄：4040 ng/mL，雌：3130 ng/mL，生後 70 日の雄：903 ng/mL，雌：2210 ng/mL）から算出

d = 幼若ラットを用いた毒性試験の AUC0-24（生後 7 日の雄：57900 ng*h/mL，雌：51600 ng*h/mL，生後 70 日の雄：7300 ng*h/mL，雌：18300 ng*h/mL）から算出

Table 9-2　　LOAEL（20 mg/kg/日）における曝露量の比較

ヒト投与量	ヒト曝露量			ラット／ヒト			
	Cmax [a] (ng/mL)	AUC [b] (ng*h/mL)		Cmax [c]		AUC [d]	
				雄	雌	雄	雌
1 回 230 mg/m^2（最大単回投与量 400 mg），1 日 2 回	428	31043	生後 7 日	19.0	16.7	3.9	3.5
			生後 70 日	8.2	12.6	1.1	1.6

Source: Table 2.6.7.15-0870248

a = A2120 試験における小児患者の初回投与後の Cmax (算術平均)

b = A2120 試験における小児患者の反復投与後の AUCss (算術平均した AUC0-12：15521.567 ng*h/mL) を 2 倍にした値

c = 幼若ラットを用いた毒性試験の Cmax（生後 7 日の雄：8130 ng/mL，雌：7160 ng/mL，生後 70 日の雄：3500 ng/mL，雌：5400 ng/mL）から算出

d = 幼若ラットを用いた毒性試験の AUC0-24（生後 7 日の雄：122000 ng*h/mL，雌：108000 ng*h/mL，生後 70 日の雄：34100 ng*h/mL，雌：51200 ng*h/mL）から算出

以上，ニロチニブの幼若ラットにおける毒性を評価した結果，幼若動物に特異的な毒性の発現及び既知毒性の重篤化はみられなかった。このことから，本項に記載した毒性試験成績は，添付文書案に規定した用法・用量でのニロチニブの小児患者への投与を支持するものと考えられた。

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 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 6
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験 10
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 11
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 12
2.6.7.10 がん原性試験 13
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 14
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 15
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 16
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 17
2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験 18
2.6.7.16 局所刺激性試験 21
2.6.7.17 その他の毒性試験 22

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 concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below limit of quantitation	定量限界以下
Cmax	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
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
F	Female	雌
M	Male	雄
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
p.o.	Per os	経口

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity	NA							
Repeated-dose toxicity	NA							
Genotoxicity	NA							
Carcinogenicity	NA							
Reproductive and development toxicity								
Juvenile	Rat, Crl:WI (Han)	p.o.	Post partum days 7 - 34 (Post partum days 7 - 13 and 7 - 12 for 60 and 180 m/kg/day group, respectively)	0, 6, 20, 60 and 180	No	Novartis, East Hanover, NJ, USA	[0870247]	4.2.3.5.4-1
Juvenile	Rat, Crl:WI (Han)	p.o.	Post partum days 7 - 70	0, 2, 6 and 20	Yes	Novartis, East Hanover, NJ, USA	[0870248]	4.2.3.5.4-2
Local tolerance	NA							
Other toxicity studies	NA							

NA = Not applicable. NOAEL is underlined.

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 and strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Juvenile development study	Rat, Crl:WI (Han)	p.o.	0, 2, 6 and 20	Yes	[0870248]	4.2.3.5.4-2

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

Daily dose		Rat		Study number	Location in CTD
		male	female		
Cmax (ng/mL)				[0870248]	4.2.3.5.4-2
2 mg/kg/day, p.o.	Post partum day 7	770	947		
	Post partum day 70	117	496		
6 mg/kg/day, p.o.	Post partum day 7	4040	3130		
	Post partum day 70	903	2210		
20 mg/kg/day, p.o.	Post partum day 7	8130	7160		
	Post partum day 70	3500	5400		
AUC0-24h (ng*h/mL)					
2 mg/kg/day, p.o.	Post partum day 7	11900	13000		
	Post partum day 70	935	3750		
6 mg/kg/day, p.o.	Post partum day 7	57900	51600		
	Post partum day 70	7300	18300		
20 mg/kg/day, p.o.	Post partum day 7	122000	108000		
	Post partum day 70	34100	51200		

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Batch No.	Purity (%)	Specified impurities (%)			Study type	Study No.	Location in CTD
C0041	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Juvenile development dose range-finding study in rats	[0870247]	4.2.3.5.4-1
					Juvenile development study in rats	[0870248]	4.2.3.5.4-2

2.6.7.5 単回投与毒性試験

記載事項なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

記載事項なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

記載事項なし

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

記載事項なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

記載事項なし

2.6.7.10 がん原性試験

記載事項なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Non-pivotal studies

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/ Crl:WI (Han)	p.o. (suspension in 0.5% hydroxypropyl methylcelluloce)	Post partum days 7 - 34 (post partum days 7 - 13 and 7 - 12 for 60 and 180 m/kg/day groups)	0, 6, 20, 60 and 180	12M and 12F	≥20 mg/kg/day: Reduction in body weight and body weight gain were noted. 60 mg/kg/day: Mortality (7 males and 3 females) and molibundity (1 male and 2 females) occurred by post partum day 14, and remaining animals were terminated on that day. Decreased activity was observed. 180 mg/kg/day: Mortality (8 males and 4 females) and molibundity (2 females) occurred by post partum day 13, and remaining animals were terminated on that day. Decreased activity was observed. NOAEL was 6 mg/kg/day.	[0870247]	4.2.3.5.4-1

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

記載事項なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

記載事項なし

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

記載事項なし

2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験

Report title: An oral (gavage) juvenile development study in rats
Study no.: [0870248]
Species/strain: Rat/ Crl:WI (Han)
Duration of dosing: post partum day 7 (single dose animals) and post partum days 7 - 70 (main and pathology animals)
Vehicle/formulation: suspension in 0.5% hydroxypropyl methylcellulose
Initial age: post partum day 7
Duration of postdose: Approx 5 weeks (non-fertility animals) to 8 weeks (fertility animals)
Location in CTD: 4.2.3.5.4-2
Date of first dose: [redacted]
Method of administration: p.o.
GLP compliance: Yes
Special features: pre- and post-weaning evaluations, fertility assessment (main study animals)
No Observed Adverse Effect Level: 6 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		6		20	
Single-dose animals								
Number of Animals	M: 8	F: 8	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Toxicokinetics								
AUC0-24h (ng*h/mL), post partum day 7	NA	NA	11900	13000	57900	51600	122000	108000
Cmax (ng/mL), post partum day 7	BLQ	BLQ	770	947	4040	3130	8130	7160
Main study animals								
Number of Animals	M: 40	F: 40	M: 40	F: 40	M: 40	F: 40	M: 40	F: 40
Toxicokinetics								
Number of animals	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
AUC0-24h (ng*h/mL), post partum day 70	NA	NA	935	3750	7300	18300	34100	51200
Cmax (ng/mL), post partum day 70	BLQ	BLQ	117	496	903	2210	3500	5400
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight (%[a]), post partum day 35	137 g	117 g	+1.5	+1.7	-0.7	0.0	-5.8**	-5.1**
Body Weight (%[a]), post partum day 70	324 g	198 g	+0.3	+2.5	-0.9	+2.0	-4.6*	-3.0

2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		6		20	
Body weight gain (%[a]), post partum days 24 - 28	21 g	18 g	+4.8	0.0	0.0	0.0	-4.8*	-5.6*
Body weight gain (%[a]), post partum days 66 - 70	15 g	6 g	+6.7	0.0	+13.3	0.0	+6.7	0.0
Food Consumption (%[a]), post partum days 28 - 35	18 g/animal/day	16 g/animal/day	0.0	+6.3	0.0	0.0	-5.6**	-6.3**
Food Consumption (%[a]), post partum days 63 - 70	25 g/animal/day	18 g/animal/day	+4.0	+5.6	0.0	+5.6	0.0	0.0
Pre-weaning evaluation								
Eye opening	-	-	-	-	-	-	-	-
Post-weaning evaluation								
Preputial separation, post partum day 47	40/40	NA	39/40	NA	38/40	NA	33/40*	NA
Preputial separation, post partum day 48	40/40	NA	40/40	NA	38/40	NA	37/40	NA
Acoustic startle	-	-	-	-	-	-	-	-
Puillary reflex	-	-	-	-	-	-	-	-
Vaginal opening	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Recovery period								
Pathology examination								
Number of animals	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M:10	F:10
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Post-weaning examination								
Number of animals	M: 20	F: 18 or 20	M: 20	F: 20	M: 17 or 20	F: 20	M: 19 or 20	F: 18, 19 or 20
Open field motor activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Water M-maze	-	-	-	-	-	-	-	-
Passive avoidance	-	-	-	-	-	-	-	-
Fertility assessment	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		6		20	
Pathology animals								
Number of Animals	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Noteworthy Findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[a]), post partum day 70	330 g	196 g	-4.2	-2.0	-4.8	-3.1	-4.2	-4.6
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Biochemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%[a])								
Heart	0.99769 g	0.68992 g	-4.1	+0.6	+3.2	+3.8	+7.2	+11.0**
Kidney	2.14 g	1.42 g	-4.7	+1.4	+1.4	+1.4	+7.0	+6.3
Spleen	0.70220 g	0.44457 g	+1.3	-3.3	+5.5	+1.7	+10.1	+16.2##
Pituitary	0.00650 g	-	-6.3	-	+18.2	-	+27.7*	-
Thyroid	0.02445 g	-	+3.1	-	+17.5*	-	+23.6**	-
Macroscopic pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic pathology	-	-	-	-	-	-	-	-

- = no noteworthy findings; NA= not applicable; BLQ = below limit of quantification; M = Male; F = Female; Dunnett's test: * = $p<0.05$, ** = $p<0.01$; Dunn's test: ## = $p<0.01$

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

2.6.7.16 局所刺激性試験

記載事項なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

記載事項なし