2.6.6 毒性試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 16
2.6.6.5 がん原性試験 18
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 18
2.6.6.7 局所刺激性試験 21
2.6.6.8 その他の毒性試験 22
2.6.6.9 考察及び結論 24
2.6.6.10 図表 36
2.6.6.11 参考文献 36

2.6.6 毒性試験の概要文

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
A/G	アルブミン／グロブリン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
Binimetinib	ビニメチニブ
BUN	血中尿素窒素
Cmax	最高血漿中濃度
CMC	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CRP	C 反応性タンパク
DMSO	ジメチルスルホキシド
Encorafenib	エンコラフェニブ
ERK	細胞外シグナル制御キナーゼ
FDA	米国食品医薬品局
FGF	線維芽細胞増殖因子
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMP	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HMEX1906	BRAF V600E 変異ヒト悪性黒色腫細胞株
ICH	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	50%阻害濃度
MCH	平均赤血球色素量
MCHC	平均赤血球色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MEK	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
NR	ニュートラルレッド
PD	薬力学
PIF	Photo-irritation-factor
PTH	副甲状腺ホルモン
S9mix	代謝活性化系
SOP	標準操作手順書
TK	トキシコキネティクス
UVA	紫外線 A 波
Vit D	1,25 ジヒドロキシビタミン D

2.6.6.1 まとめ

Binimetinib の経口投与製剤を BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として承認申請するにあたり，ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22 年 6 月 4 日）（以下，ICH S9 ガイドライン）に基づき，binimetinib の毒性試験を実施した．実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示す．単回及び反復投与毒性試験では，げっ歯類はラットを，非げっ歯類については binimetinib の *in vivo* 代謝物プロファイルがヒトと類似しているサルを使用し，すべての重要な試験は GLP に準拠して実施した．

表 2.6.6.1-1 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	GLP 適用
単回投与毒性試験			
単回 [a, b]	経口	ラット	適
反復投与毒性試験			
1 カ月間 [a, b]	経口	ラット	適
6 カ月間 [a, b]	経口	ラット	適
1 カ月間 [a, b, c]	経口	カニクイザル	適
9 カ月間 [a, b, d]	経口	カニクイザル	適
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験 [b]	*In vitro*	*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*	適
マウスリンフォーマ TK 試験 [b]	*In vitro*	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	適
小核試験 [b]	経口	マウス	適
生殖発生毒性試験			
胚・胎児試験 [b]	経口	ラット	適
胚・胎児用量設定試験 [b, e]	経口	ウサギ	適
胚・胎児試験 [b]	経口	ウサギ	適
幼若動物毒性試験	経口	ラット	不適
局所刺激性試験			
胃刺激性試験 [b]	経口	ラット	適
皮膚刺激性試験	経皮	ウサギ	適
その他の毒性試験			
光毒性試験	*In vitro*	マウス Balb/c 3T3 細胞	適
光皮膚感作性試験 [f]	経口	マウス	適

a：TK パラメータの算出は GLP 不適
b：投与液分析は GMP 適用
c：PD 測定（PBMC の ERK リン酸化阻害作用測定）は GLP 不適
d：PTH 測定，Vit D 測定及び PD 測定（PBMC の ERK リン酸化阻害作用測定）は GLP 不適
e：TK 測定は GLP 不適
f：皮膚中の binimetinib 濃度測定は GLP 不適

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

げっ歯類の単回投与毒性試験として，マウスの単回経口投与による小核試験及びラットの単回経口投与毒性試験を実施した．非げっ歯類については単回投与毒性試験を実施しなかったため，サルの 1 カ月間反復経口投与毒性試験における投与初期の変化に基づき急性毒性を評価した．

マウスの小核試験では，最高投与量である 2000 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められず，一般状態にも変化はなかった．

ラットの単回投与毒性試験では，投与日以降に 30 mg/kg 以上で脱毛がみられ，投与翌日には 30 mg/kg 以上で血中リンの高値や AST 及び ALT の高値が認められた．また，投与後 7 日に 100 mg/kg 以上で摂餌量が低値を示し，投与後 14 日には 100 mg/kg 以上で体重増加抑制が認められた．投与後 15 日の病理組織学的検査では，30 mg/kg 以上で腺胃や卵巣の鉱質沈着が認められた．投与翌日及び投与後 7 日にそれぞれ認められた臨床検査値の変動及び摂餌量の低値は投与後 14 日には回復し，最高投与量である 300 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められなかった．

サルの 1 カ月間反復投与毒性試験では，投与 6 日までの投与初期において最高投与量である 10 mg/kg まで一般状態及び体重の推移に異常はなく，死亡例及び切迫剖検例も認められなかった．

以上より，単回経口投与による概略の致死量は，マウスで 2000 mg/kg を超える量，ラットで 300 mg/kg を超える量，サルで 10 mg/kg を超える量と判断した．

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いて，それぞれ 6 カ月間及び 9 カ月間までの反復投与毒性試験を経口投与により実施した．

ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験では，30 mg/kg 以上で心臓，大動脈，肺及び腎臓などの主要な器官に鉱質沈着が認められ，死亡に至る例も認められた．100 mg/kg では大腿骨骨髄の巣状壊死，成長板肥厚，骨減少症及び線維骨の増生なども認められた．最低投与量である 10 mg/kg 以上で血中リンの高値並びに腺胃，下垂体及び卵巣の鉱質沈着や皮膚の傷害性変化が認められたことから，無毒性量は 10 mg/kg 未満と判断した．ラットの 6 カ月間反復投与毒性試験では，最低投与量である 1 mg/kg 以上で皮膚の脱毛，3 mg/kg 以上で PTH の低値及び皮膚の傷害性変化，10 mg/kg で血中リンの高値が認められたことから，無毒性量は 1 mg/kg 未満と判断した．最高投与量である 10 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例，並びに臓器の鉱質沈着は認められなかった．また，回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった．

サルの 1 カ月間反復投与毒性試験では，最高投与量である 10 mg/kg で大腸粘膜の変性，出血及び炎症細胞浸潤がみられ，これに伴い水様便や好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値などの臨床検査値の変動が認められた．重度の大腸粘膜の傷害により継続して水様便が認められた例では，状態悪化により切迫剖検した．10 mg/kg 以上で大腸粘膜の傷害性変化が認められたことから，無毒性量は 3 mg/kg と判断した．サルの 9 カ月間反復投与毒性試験では，最高投与量である 5 mg/kg で大腸粘膜の変性及び炎症細胞浸潤がみられ，これに伴い水様便や好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値などの臨床検査値の変動も認められた．重度の大腸粘膜の傷害により継続して水様便が認められた例では，状態悪化により切迫剖検した．2 mg/kg でも大腸粘膜の炎症及び粘膜上皮の再生性過形成が認められたことから，無毒性量は 0.2 mg/kg と判断した．2 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められず，回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった．

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験を実施した結果，いずれも陰性であり，binimetinib は遺伝毒性を有さないと判断した．

2.6.6.1.4 がん原性試験

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，がん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いて，胚・胎児発生に関する試験を経口投与により実施した．また，幼若ラットを用いて，1 カ月間の反復投与毒性試験を経口投与により実施した．

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において，母動物では 30 mg/kg 以上で体重増加抑制，胚・胎児では同投与量で体重の低値及び胸骨分節の未骨化がみられたが，催奇形性を示唆する変化は認められなかった．妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，母動物では 10 mg/kg 以上で軟便，自発運動減少，摂餌量及び体重の減少並びに流産がみられ，20 mg/kg では水様便や継続的な摂餌の廃絶を伴った死亡例及び切迫剖検例が認められた．胚・胎児では 10 mg/kg 以上で死亡率の高値や体重の低値などがみられ，20 mg/kg では催奇形性を示唆する心室中隔欠損や肺動脈幹狭窄の内臓異常が認められた．以上より，ラットの胚・胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg，ウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量は 2 mg/kg と判断した．

幼若ラット（10 日齢）の 1 カ月間反復投与毒性試験において，最高投与量である 10 mg/kg で振戦，腹臥位及び自発運動減少などの一般状態の悪化や体重増加抑制を伴った死亡例が認められた．3 mg/kg 以上で血中リンの高値を伴った心臓及び腺胃の鉱質沈着がみられ，体重増加抑制，リンパ球数の低値や肝機能パラメータの高値も認められたことから，幼若ラットにおける無毒性量は 1 mg/kg と判断した．

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施せず，一般毒性試験で生殖器に対する影響を評価した．その結果，ラット及びサルの反復投与毒性試験において，binimetinib の雌雄生殖器に対する影響は認められなかった．

2.6.6.1.6 局所刺激性試験

ラットの胃刺激性試験において，binimetinib を単回経口投与した結果，20 mg/mL で胃刺激性が認められたが，6 mg/mL 以下では胃刺激性は認められなかった．

ウサギの皮膚刺激性試験において，ウサギの胴体背部の皮膚に binimetinib を塗布した結果，0.5 g（0.4 mL の水に混和）で皮膚刺激性は認められなかった．

2.6.6.1.7 その他の毒性試験

2.6.6.1.7.1 光毒性試験

Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験の結果，PIF は 18.8 と算出され，光毒性陽性の判断基準（PIF＞5）を上回ったことから，binimetinib は光毒性陽性と判断した．

2.6.6.1.7.2 光皮膚感作性試験

マウスを用いた光皮膚感作性試験において，binimetinib を 3 日間反復経口投与した結果，30 mg/kg 以上で UVA 照射による耳介及び尾の一過性の紅斑，耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数の増加が認められたことから，binimetinib は光感作性を有すると判断した．

2.6.6.1.7.3 代謝物の安全性評価

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，個別の代謝物の毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.7.4 不純物の安全性評価

原薬及び製剤中において，ICH Q3A(R2)「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」（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）（以下，ICH Q3A(R2)ガイドライン）及び ICH Q3B(R2)「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」（医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日）（以下，ICH Q3B(R2)ガイドライン）における安全性確認の必要な閾値を超える不純物は認められないことから，不純物の安全性評価は実施しなかった.

2.6.6.2 単回投与毒性試験

げっ歯類の単回投与毒性試験として，マウスの単回経口投与による小核試験及びラットの単回経口投与毒性試験を実施した．非げっ歯類については単回投与毒性試験を実施しなかったため，サルの 1 カ月間反復経口投与毒性試験における投与初期の変化に基づき急性毒性を評価した.

2.6.6.2.1 マウスにおける小核試験

［評価資料：4.2.3.3.2-1］

ICR 系マウス（雄 5 例／群）に binimetinib を 500，1000 及び 2000 mg/kg で単回経口投与したときの急性毒性を評価した．投与容量は 20 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol% Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．評価項目として，投与後 2 日まで一般状態観察を実施した.

その結果，2000 mg/kg まで一般状態に変化は認められず，死亡例及び状態悪化例も認められなかった.

以上より，binimetinib のマウスにおける単回経口投与による概略の致死量は 2000 mg/kg を超える量と判断した.

2.6.6.2.2 ラットにおける単回経口投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.1-1］

Crl:CD(SD)系ラット（雌雄各 10 例／群）に binimetinib を 30，100 及び 300 mg/kg で単回経口投与したときの急性毒性を評価した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．単回投与後の観察期間を 2 週間とし，評価項目として，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固系検査含む），血液生化学検査，器官重量測定，剖検及び病理組織学的検査を実施した.

血液学的検査及び血液生化学検査は，投与翌日及び観察期間終了時に実施した．また，TK 測定用にサテライト動物（雌雄各 6 例／群）を設け，血漿中 binimetinib 濃度を測定した．

その結果，binimetinib 投与に起因した死亡例及び状態悪化例は認められなかった．

一般状態では，30 mg/kg 以上の雌で投与日以降に腹部の脱毛が散見された．雄ではいずれの投与量においても binimetinib 投与に起因した変化は認められなかった．

体重では，100 mg/kg 以上の雄で投与後 14 日に体重増加抑制が認められた．

摂餌量では，100 mg/kg 以上の雄で投与後 7 日までの摂餌量の低値が認められた．

血液学的検査では，100 mg/kg 以上の雄及び 300 mg/kg の雌で投与翌日に好中球数の高値が認められた．

血液生化学検査では，30 mg/kg 以上の雌雄で投与翌日に血中 Cl の低値及び血中リンの高値，100 mg/kg 以上の雄及び 100 mg/kg の雌で血中 Na の低値が認められた．また，30 mg/kg 以上の雌雄で投与翌日に AST の高値，30 mg/kg 以上の雄及び 100 mg/kg 以上の雌で ALT の高値が認められた．

病理組織学的検査では，100 mg/kg 以上の雄及び 30 mg/kg 以上の雌で胃（腺胃の粘膜固有層，主に胃底部），30 mg/kg 以上の雌で卵巣にそれぞれ鉱質沈着が認められた．

眼科学的検査，器官重量測定及び剖検では，binimetinib 投与に起因した変化は認められなかった．

なお，上記の臨床検査値の変化は，いずれも 2 週間の観察期間終了時には認められず，回復性が確認された．

TK 測定では，単回経口投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h は，雌雄ともに投与量比未満の増加を示した．また，各投与量における雌の AUC24h は雄の約 2 倍であった．

以上より，binimetinib のラットにおける単回経口投与による概略の致死量は 300 mg/kg を超える量と判断した．

2.6.6.2.3 サルにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.2-3］

カニクイザル（雌雄各 5 例／群）に binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与し，投与初期の変化に基づき，サルにおける急性毒性を評価した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．評価項目として，一般状態観察（摂餌確認含む），体重測定，血液学的検査（血液凝固系検査含む），血液化学的検査，器官重量測定，剖検及び病理組織学的検査を実施した．

その結果，投与 6 日までの投与初期では，いずれの投与量においても一般状態及び体重の推移に異常は認められず，死亡例及び状態悪化例も認められなかった．なお，10 mg/kg では

投与 7 日以降に水様便が認められ，雌 1 例が継続的な水様便による体重減少，脱水，粘膜の退色及び体温低下を伴って状態悪化し，投与 14 日に切迫剖検に至ったが，病理組織学的検査において，盲腸，結腸及び直腸における粘膜上皮の変性や炎症細胞浸潤などが認められたことから，状態悪化の原因は反復投与により生じた大腸における粘膜上皮の変性及び炎症性変化による重度の消化器症状やそれによる脱水と考えられた.

以上より，binimetinib のサルにおける単回経口投与による概略の致死量は 10 mg/kg を超える量と判断した.

2.6.6.3 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いて，それぞれ 6 カ月間及び 9 カ月間までの反復投与毒性試験を経口投与により実施した.

2.6.6.3.1 ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.2-1］

Crl:CD(SD)系ラット（雌雄各 15 例／群）に binimetinib を 10，30 及び 100 mg/kg で 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与したときの毒性を評価した．なお，試験計画書における投与量の誤記載のため，投与 3 日までは 30，100 及び 300 mg/kg で投与した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．すべての投与群について雌雄各 5 例／群を休薬動物とし，1 カ月間の休薬による回復性を検討した．評価項目として，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固系検査含む），血液生化学検査，尿検査，器官重量測定，剖検及び病理組織学的検査を実施した．また，TK 測定用にサテライト動物（雌雄各 6 例／群）を設け，血漿中 binimetinib 濃度を測定した.

その結果，30 mg/kg の雄 1 例が投与 29 日，100 mg/kg の雄 1 例が投与 5 日，雌 1 例が投与 29 日に死亡した．これらの例では，一般状態，体重及び摂餌量に死亡につながる変化は認められなかったが，病理組織学的検査で心臓，大動脈，肺及び腎臓などに鉱質沈着が認められ，死因と関連したものと考えられた.

生存例の一般状態観察では，30 mg/kg 以上の雌で脱毛が認められたが，いずれの投与量においても，体重及び摂餌量の推移に異常は認められなかった.

血液学的検査では，10 mg/kg 以上の雌でリンパ球数の低値，30 mg/kg 以上の雄でリンパ球数の低値，雌で好中球数及び単球数の高値，100 mg/kg の雄で好中球数及び単球数の高値が認められた.

血液生化学検査では，10 mg/kg 以上の雌雄で AST の高値，雄で BUN の高値，雌で ALT，血中リン及びグロブリンの高値，A/G 比の低値，30 mg/kg 以上の雌雄でアルブミンの低値，雄で ALT 及び血中リンの高値，総タンパク及び A/G 比の低値，雌で BUN の高値及び血中 Ca の低値が認められた．また，100 mg/kg の雄で血中 Ca の低値，雌で総タンパクの低値が認められた．

器官重量測定では，30 mg/kg 以上の雄で心臓重量の低値，雌で脾臓及び下垂体重量の低値，副腎重量の高値，100 mg/kg の雄で下垂体重量の低値，副腎及び肺重量の高値，雌で心臓及び胸腺重量の低値が認められた．

剖検では，30 mg/kg 以上の雌で痂皮，擦過傷及び脱毛，100 mg/kg の雄で痂皮，100 mg/kg の雌で大動脈の肥厚が認められた．

病理組織学的検査では，主に皮膚のびらん／潰瘍，種々の臓器における鉱質沈着が認められた．皮膚に対する傷害性変化として，10 mg/kg 以上の雌で表皮の滲出物及び再生性の表皮過形成，30 mg/kg 以上の雌でびらん／潰瘍が認められた．これらの所見は 100 mg/kg の雄でもみられ，雌雄ともに炎症や出血を伴う例が認められた．種々の臓器における鉱質沈着として，10 mg/kg 以上の雌雄で胃（腺胃，主に胃底腺部）及び下垂体，10 mg/kg 以上の雌で卵巣，30 mg/kg 以上の雌雄で心臓及び舌，30 mg/kg 以上の雄で腎臓及びハーダー氏腺，100 mg/kg の雌雄で十二指腸，大動脈，肺，膵臓及び顎下腺，100 mg/kg の雄で結腸，100 mg/kg の雌で脳及び腎臓にそれぞれ認められた．また，100 mg/kg の雌雄で大腿骨骨髄の巣状壊死，100 mg/kg の雄で大腿骨の成長板肥厚，骨減少症及び線維骨の増生が認められた．その他，10 mg/kg 以上の雌雄で副腎皮質のびまん性の肥大／過形成が認められたが，皮膚に対する影響に伴うストレス性の変化と考えられた．

上記の変化は，いずれも休薬による回復性が認められたが，軟部組織の鉱質沈着は完全には消失しなかった．

眼科学的検査及び尿検査では，binimetinib 投与による影響は認められなかった．

TK 測定では，初回及び反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h は，雌雄ともに投与量比未満の増加を示した．また，初回及び反復投与後のいずれの投与量においても，雌の Cmax 及び AUC24h は雄よりも高い傾向を示した．

以上より，binimetinib をラットに 1 カ月間反復経口投与したとき，10 mg/kg 以上で皮膚の滲出物や再生性の表皮過形成，種々の臓器の鉱質沈着が認められたことから，無毒性量は10 mg/kg 未満と判断した．

2.6.6.3.2 ラットにおける 6 カ月間反復経口投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.2-2］

Crl:CD(SD)系ラット（雌雄各 30 例／群）に binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したときの毒性を評価した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．すべての投与群について，投与 3 カ月に雌雄各 10 例／群を途中剖検し，投与 6 カ月には雌雄各 10 例／群を剖検した．また，雌雄各 5 例／群を休薬動物とし，3 又は 6 カ月間反復投与後に 1 カ月間の休薬による回復性を検討した．評価項目として，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固系検査含む），血液生化学検査（PTH 及び Vit D 測定含む），尿検査，器官重量測定，剖検及び病理組織学的検査を実施した．血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査については，投与 1 カ月に途中検査を実施した．また，TK 測定用にサテライト動物（雌雄各 10 例／群（対照群は雌雄各 5 例））を設け，血漿中 binimetinib 濃度を測定した．

その結果，binimetinib 投与に起因した死亡例及び状態悪化例は認められなかった．なお，10 mg/kg の雄 2 例及び雌 1 例がそれぞれ投与 55 日，177 日及び 120 日に死亡したが，これらの例の剖検において肺の赤色化，胃の赤色内容物や胸腔内臓器の癒着が認められ，病理組織学的検査で肺門部の出血や胸腔内の炎症並びに細菌塊が確認されたことから，死因はいずれも投与過誤と判断した．

一般状態観察では，3 mg/kg 以上で痂皮（頭頸部，背部，胸部，腹部及び腰部など）が認められた．これらの変化は高用量ほど早く発現する傾向が認められ，投薬終了時まで継続して認められた．いずれの投与量においても，体重及び摂餌量の推移に異常は認められなかった．

血液生化学検査では，投与 1 カ月以降に 10 mg/kg の雌で血中リンの高値，投与 3 カ月以降に 10 mg/kg の雄で血中リンの高値及び PTH の低値，投与 6 カ月には 3 mg/kg の雄及び 3 mg/kg 以上の雌で PTH の低値，10 mg/kg の雄で血中コレステロールの低値が認められた．その他，投与期間中に 3 mg/kg 以上の雄又は雌で血中 Vit D が高値又は低値を示したが，変動に一定の傾向はみられず，binimetinib 投与との関連性は明らかでなかった．

器官重量測定では，投与 3 カ月に 3 mg/kg 以上の雄で脾臓重量の低値が認められたが，投与 6 カ月に変動は認められなかった．

剖検では，投与 3 カ月以降に 10 mg/kg の雌で痂皮が認められ，投与 6 カ月では 3 mg/kg 以上の雌で擦過傷及び痂皮が認められた．

病理組織学的検査では，投与 3 カ月以降に 1 mg/kg 以上の雄で脱毛，10 mg/kg の雌で皮膚のびらん／潰瘍，表皮の滲出物及び炎症，再生性の表皮過形成が認められた．また，投与 6

カ月には 3 mg/kg 以上の雌で皮膚のびらん／潰瘍，表皮の滲出物及び炎症，10 mg/kg の雌で脱毛が認められた．

上記の変化は，いずれも休薬による回復性が認められた．

眼科学的検査，血液学的検査及び尿検査では，binimetinib 投与による影響は認められなかった．

TK 測定では，初回及び反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h は概ね投与量に比例して増加し，反復投与により Cmax 及び AUC24h が高くなる傾向が認められた．また，いずれの投与量においても，雌の Cmax 及び AUC24h は雄よりも高い傾向を示した．

以上より，binimetinib をラットに 6 カ月間反復経口投与したとき，10 mg/kg まで binimetinib 投与に起因した死亡例及び状態悪化例は認められなかった．雄では 1 mg/kg 以上で脱毛，雌では 3 mg/kg 以上で皮膚のびらん／潰瘍や表皮の滲出物などが認められたことから，無毒性量は雄で 1 mg/kg 未満，雌で 1 mg/kg と判断した．

2.6.6.3.3 サルにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.2-3］

カニクイザル（雌雄各 5 例／群）に binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与したときの毒性を評価した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．すべての投与群について雌雄各 2 例／群を休薬動物とし，1 カ月間の休薬による回復性を検討した．評価項目として，一般状態観察（摂餌確認含む），体重測定，心電図検査，血圧測定，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学検査（トロポニン I 及び T 測定含む），尿検査，器官重量測定，剖検及び病理組織学的検査を実施した．血液学的検査及び血液生化学検査は，投与前，投与期間中（投与 14 日），投与期間終了時及び休薬期間終了時に実施した．また，血漿中 binimetinib 濃度を測定し，末梢血単核球における ERK のリン酸化阻害作用を *ex vivo* で検討した．

その結果，切迫剖検例が 10 mg/kg の雌雄各 1 例（雄：投与 28 日，雌：投与 14 日）に認められた．雄の切迫剖検例では，投与 7 日以降に水様便が認められ，投与 21 日以降に摂餌低下，円背及び嗜眠，投与 28 日にはこれらに加えて腹部膨満が認められた．また，雌の切迫剖検例では，投与 10 日以降に水様便，投与 14 日に体重減少（投与開始時に比べて約 14%の減少），脱水，粘膜の退色及び体温低下が認められた．これらの例の剖検では，水様物及びガスによる盲腸及び結腸の膨満，病理組織学的検査では，盲腸，結腸及び直腸における粘膜上皮の変性や粘膜の炎症細胞浸潤，結腸又は直腸における粘膜の潰瘍や出血，粘膜上皮の壊死及び再生性過形成などが認められた．また，これらの大腸粘膜の傷害性変化に関連して，

桿状好中球及び好中球のデーレ小体の出現及び CRP の高値，雄では更に赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値，フィブリノーゲンの高値及びアルブミンの低値が認められ，脱水に関連して，雌では糸球体濾過率の低下によると考えられる BUN，クレアチニン及び血中リンの高値が認められた．したがって，状態悪化の原因は大腸粘膜の傷害及び炎症性変化による重度の消化器症状やそれによる脱水と考えられた．

生存例の一般状態観察では，10 mg/kg の雌雄で水様便が認められたが，いずれの投与量においても，体重推移に異常は認められなかった．

血液学的検査では，10 mg/kg の雌雄で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値，網赤血球，白血球数，好中球数及び単球数の高値が認められた．

血液生化学検査では，10 mg/kg の雌雄でアルブミン及び A/G 比の低値，グロブリン及び CRP の高値が認められた．

剖検では，10 mg/kg の雄で水様物及びガスによる盲腸及び結腸の膨満が認められた．

病理組織学的検査では，10 mg/kg の雌雄で盲腸，結腸及び直腸における粘膜上皮の変性や粘膜の炎症細胞浸潤及び粘膜上皮の再生性過形成，大腸粘膜の傷害による出血に対する反応性の変化と考えられる骨髄の赤血球系細胞増加が認められた．

上記の変化は，いずれも休薬による回復性が認められた．

心電図検査，血圧測定，眼科学的検査，尿検査及び器官重量測定では，binimetinib 投与による影響は認められなかった．

TK 測定では，初回及び反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC12h は投与量未満の増加を示した．性差は認められなかったが，投与 14 日の Cmax は初回より低値傾向であった．

末梢血単核球における ERK リン酸化阻害作用の検討では，1 mg/kg 以上で binimetinib の血中濃度に応じた ERK リン酸化阻害作用が認められ，10 mg/kg では約 70％の ERK リン酸化阻害が認められた．

以上より，binimetinib をサルに 1 カ月間反復経口投与したとき，10 mg/kg で大腸粘膜の傷害性変化及び炎症細胞浸潤が認められ，これに伴い水様便，好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値などの検査値の変動や切迫剖検例も認められたことから，無毒性量は 3 mg/kg と判断した．

2.6.6.3.4 サルにおける 9 カ月間反復経口投与毒性試験

［評価資料：4.2.3.2-4］

カニクイザル（雌雄各 5～10 例／群）に binimetinib を 0.2，2 及び 5 mg/kg で 1 日 1 回 9 カ月間反復経口投与したときの毒性を評価した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体で

ある 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．投与 3 カ月に対照群，0.2 及び 5 mg/kg の雌雄各 2～3 例／群，投与 4 カ月に対照群，0.2 及び 5 mg/kg の雌雄各 2 例／群を途中剖検し，投与 9 カ月にすべての群の雌雄各 3 例／群を剖検した．また，すべての投与群について雌雄各 1～2 例／群を休薬動物とし，9 カ月間反復投与後に 3 カ月間の休薬による回復性を検討した．評価項目として，一般状態観察（摂餌確認含む），体重測定，心電図検査，血圧測定，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固系検査含む），血液生化学検査（PTH，Vit D，トロポニン I 及び T 測定含む），尿検査，器官重量測定，剖検及び病理組織学的検査を実施した．血液学的及び血液生化学検査については，投与期間中の投与 1，2，3，4，5，6，7 及び 8 カ月に途中検査を実施した．また，血漿中 binimetinib 濃度を測定し，末梢血単核球における ERK のリン酸化阻害作用を *ex vivo* で検討した．

その結果，切迫剖検例が 5 mg/kg の雌 1 例（投与 155 日）に認められた．この例では投与 133 日以降に円背，水様便，体重減少及び摂餌減少，投与 152 日以降に自発運動減少，削痩，脱水及び摂餌の廃絶が認められた．剖検では，結腸内の水様物，リンパ節（腎，腰下，腋下及び鼠径）の腫大及び胸腺の萎縮，病理組織学的検査では，盲腸，結腸及び直腸における粘膜上皮の変性や粘膜の炎症細胞浸潤，盲腸のびらんなどが認められた．また，大腸粘膜の傷害性変化に関連して，赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値，好中球数及び単球数の高値，桿状好中球の出現，アルブミン及び A/G 比の低値，グロブリンの高値及び骨髄細胞の減少が認められた．したがって，状態悪化の原因は大腸粘膜の傷害性変化による重度の消化器症状やそれに伴う脱水と考えられた．

生存例の一般状態観察では，5 mg/kg の雌雄で水様便が認められた．

体重では，5 mg/kg の雌雄で散発的な体重減少が認められた．

血液学的検査では，投与 1 カ月以降に 5 mg/kg で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値，網赤血球数の高値が認められ，これらの赤血球系パラメータの変動に伴い，MCV の高値，MCH 及び MCHC の低値が認められた．また，同投与量では血小板数，好中球数及び単球数の高値も認められた．

血液生化学検査では，投与 1 カ月以降に 2 mg/kg 以上でアルブミンの低値，5 mg/kg で A/G 比の低値，グロブリン，BUN 及びリンの高値が認められた．また，投与 1 及び 3 カ月に 2 mg/kg 以上でカルシウムの低値も認められた．

剖検では，投与 4 カ月に 5 mg/kg で結腸内の水様物が認められた．

病理組織学的検査では，2 mg/kg 以上で主に大腸に炎症性変化がみられ，投与 9 カ月に盲腸及び結腸の粘膜に炎症細胞浸潤並びに盲腸の粘膜上皮の再生性過形成が認められた．5 mg/kg では，投与 3 カ月に盲腸，結腸及び直腸の粘膜上皮の変性並びに粘膜の単核球及び好中球浸潤，盲腸の粘膜上皮の再生性過形成が認められたが，投与 4 カ月に大腸粘膜の傷害及

び炎症性変化の発現頻度は減少傾向を示し，盲腸粘膜の再生性変化の発現頻度は増加傾向を示した．また，投与 9 カ月にはこれらの病変は主に盲腸及び結腸に限局していた．その他，肝臓に炎症細胞浸潤が認められたが，肝逸脱酵素の上昇や肝臓実質の明らかな傷害性変化を伴わなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．また，赤血球パラメータの変動に伴い骨髄の赤血球系細胞増加も認められたが，適応性変化であり，毒性学的意義のない変化と判断した．

上記の変化は，いずれも休薬による回復性が認められた．

心電図検査，血圧測定，眼科学的検査，尿検査及び器官重量測定では，binimetinib 投与による影響は認められなかった．

TK 測定では，初回及び反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h は，5 mg/kg の反復投与後を除き，概ね投与量に比例して増加し，反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった．5 mg/kg では，初回投与と比較して投与 28 日で Cmax 及び AUC24h が低値を示し，それ以降は投与 28 日と同程度であった．いずれの投与量においても初回及び反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h に性差は認められなかった．

末梢血単核球における ERK リン酸化阻害作用の検討では，2 mg/kg 以上で binimetinib の投与量に応じた ERK リン酸化阻害作用が認められ，5 mg/kg では約 60%の ERK リン酸化阻害が認められた．

以上より，binimetinib をサルに 9 カ月間反復経口投与したとき，5 mg/kg で大腸粘膜の変性及び炎症細胞浸潤が認められ，これに伴い水様便，好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値などの検査値の変動や切迫剖検例が認められた．2 mg/kg でも大腸粘膜の炎症及び粘膜上皮の再生性過形成が認められたが，死亡例及び状態悪化例は認められなかった．無毒性量は 0.2 mg/kg と判断した．

2.6.6.4 遺伝毒性試験

In vitro 試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験を実施し，*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験を実施した．

2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

［評価資料：4.2.3.3.1-1］

Salmonella typhimurium TA98，TA100，TA1535，TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA* を用い，プレート法でそれぞれ代謝活性化による場合（S9mix 存在下）及び代謝活性化によらな

い場合（S9mix 非存在下）について試験を行った．Binimetinib は DMSO に溶解し，用量は 15～5000 μg/plate とした．

その結果，代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった．

以上より，binimetinib は遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断した．

2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

2.6.6.4.2.1 マウスリンフォーマ TK 試験

［評価資料：4.2.3.3.1-2］

マウスリンフォーマ TK 細胞 L5178Y（$Tk^{+/-}$）を用い，短時間処理法（S9mix 存在下／非存在下で binimetinib を 4 時間処理）及び 24 時間連続処理法（S9mix 非存在下）で試験を実施した．Binimetinib は DMSO に溶解して培養液に添加し，短時間処理法では 75～300 μg/mL，24 時間連続処理法では 50～250 μg/mL で評価した．

その結果，短時間処理法及び 24 時間連続処理法のいずれにおいても遺伝子突然変異頻度の上昇は認められなかった．

以上より，binimetinib は遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断した．

2.6.6.4.3 哺乳動物系での *in vivo* 試験

2.6.6.4.3.1 マウスにおける小核試験

［評価資料：4.2.3.3.2-1］

ICR 系マウス（雄 5 例／群）を用い，binimetinib の単回経口投与による小核試験を行った．用量設定試験では，最高投与量である 2000 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められなかったことから，本試験の投与量は 500，1000 及び 2000 mg/kg とし，陰性対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．投与容量は 20 mL/kg とした．投与の 24 あるいは 48 時間後に骨髄塗抹標本を作製し，小核を有する幼若赤血球の観察を行った．

その結果，いずれの投与量においても小核を有する幼若赤血球の出現頻度の上昇は認められなかった．なお，500 mg/kg 以上で全赤血球に対する幼若赤血球の割合が媒体対照群と比較して 10～15%減少し，骨髄細胞への影響が示唆されたことから，骨髄は binimetinib に適切に曝露されていたと考えられた．

以上より，binimetinib はマウスにおいて小核誘発性を有さないと判断した．

2.6.6.5 がん原性試験

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，がん原性試験は実施しなかった.

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いて，胚・胎児発生に関する試験を経口投与により実施した．また，幼若ラットを用いて，1 カ月間の反復投与毒性試験を経口投与により実施した.

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施せず，一般毒性試験で生殖器に対する影響を評価した．その結果，ラット及びサルの反復投与毒性試験において雌雄生殖器に対する影響は認められなかった.

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験

［評価資料：4.2.3.5.2-1］

Crl:CD(SD)系妊娠ラット（25 例／群）に binimetinib を 10，30 及び 100 mg/kg で胎児器官形成期（妊娠 6 日から 17 日）に 1 日 1 回反復経口投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．妊娠 20 日に帝王切開し，母動物の剖検及び胎児の観察を実施した.

その結果，母動物では，いずれの投与量においても一般状態に binimetinib 投与による影響は認められなかったが，30 mg/kg 以上で妊娠期間中（妊娠 6～20 日）の体重増加量の低値，100 mg/kg で妊娠 18 日及び 20 日に体重の低値が認められた．また，100 mg/kg では子宮重量及び補正体重増加量（子宮重量を差し引いた体重増加量）の低値も認められた．摂餌量はすべての投与群で低値であったが，10 mg/kg における変化は投与初期の一過性の変化であり，妊娠期間中（妊娠 6～20 日）の体重増加量に影響が認められないことから，毒性学的意義に乏しい変化と判断した．剖検では，binimetinib 投与による影響は認められなかった.

胚・胎児では，30 mg/kg 以上で体重の低値が認められた．骨格検査では，30 mg/kg 以上で胸骨分節の未骨化の発現頻度が高値を示した．胚・胎児死亡率，性比並びに胎児の外表及び内臓検査では，いずれの投与量においても binimetinib 投与の影響は認められなかった.

以上より，妊娠ラットにおいて 30 mg/kg 以上で母動物の体重増加抑制，生存胎児体重の低値及び骨化遅延が認められたことから，母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 10 mg/kg と判断した．また，催奇形性を示唆する変化は認められなかった．

2.6.6.6.2.2 ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験

［評価資料：4.2.3.5.2-2］

NZW 系妊娠ウサギ（5 例／群）に binimetinib を 3，10，30 及び 100 mg/kg で胎児器官形成期（妊娠 6 日から 18 日）に 1 日 1 回反復経口投与した．投与容量は 4 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．妊娠 29 日に帝王切開し，母動物の剖検及び胎児の観察を実施した．また，TK 測定用としてサテライト動物（binimetinib 投与各群 4 例）を設け，血漿中 binimetinib 濃度を測定した．

その結果，30 mg/kg の母動物 2 例及び 100 mg/kg の母動物全例が死亡した．これらの投与群では自発運動減少，体重及び摂餌量の減少が認められた．30 mg/kg の生存母動物では全例で流産あるいは全胚児吸収が認められたため，30 mg/kg 以上では胎児の外表検査は実施できなかった．

生存母動物では，3 mg/kg 以上で排糞量の減少，10 mg/kg 以上で摂餌量の減少が認められた．

胚・胎児では，10 mg/kg まで binimetinib 投与に起因した変化は認められなかった．

TK 測定では，初回投与（妊娠 6 日）及び反復投与後（妊娠 18 日）の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC12h は，妊娠 18 日の 100 mg/kg を除き投与量比未満の増加を示した．妊娠 18 日の 100 mg/kg の Cmax 及び AUC12h は 30 mg/kg と同程度であった．いずれの投与量においても妊娠 18 日の Cmax 及び AUC12h は妊娠 6 日よりも低値であった．

以上より，ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験の最高投与量は 30 mg/kg 未満が妥当と判断した．

2.6.6.6.2.3 ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験

［評価資料：4.2.3.5.2-3］

NZW 系妊娠ウサギ（23 例／群）に binimetinib を 2，10 及び 20 mg/kg で胎児器官形成期（妊娠 6 日から 18 日）に 1 日 1 回反復経口投与した．投与容量は 4 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．妊娠 29 日に帝王切開し，母動物の剖検及び胎児の観察を実施した．

その結果，母動物では，10 mg/kg 以上で軟便，排糞量の減少，自発運動減少，摂餌量及び体重の減少が認められた．20 mg/kg では，水様便及び継続的な摂餌の廃絶が認められ，6 例

の死亡例及び切迫剖検例が認められた．10 及び 20 mg/kg の各 1 例の母動物で流産が認められたが，これらの母動物では軟便，体重減少及び摂餌量の減少が認められた．なお，10 mg/kg でも 3 例の死亡例が認められたが，剖検において食道穿孔や赤色胸水が認められたことから，いずれも投与過誤が原因と考えられた．

胚・胎児では，10 mg/kg 以上で死亡率の高値，体重及び子宮重量の低値が認められた．内臓検査では，20 mg/kg で心室中隔欠損及び肺動脈幹狭窄の発現率が高値を示した．性比，胎児の外表及び骨格観察では，いずれの投与量においても binimetinib 投与の影響は認められなかった．

以上より，母動物において 10 mg/kg 以上で軟便，自発運動減少，体重及び摂餌量の減少並びに流産が認められ，20 mg/kg では水様便や継続的な摂餌の廃絶を伴った死亡例及び切迫剖検例も認められた．また，胚・胎児において 10 mg/kg 以上で死亡率の高値や体重の低値などが認められ，20 mg/kg では催奇形性を示唆する心室中隔欠損や肺動脈幹狭窄の内臓異常が認められた．したがって，ウサギの母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 2 mg/kg と判断した．

2.6.6.6.3 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

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった．

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

2.6.6.6.4.1 幼若ラットにおける経口投与毒性試験

［参考資料：4.2.3.5.4-1］

Crl:CD(SD)系ラット（10 日齢，雌雄各 12 例／群）に binimetinib を 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与した．用量設定試験において最高投与量の 30 mg/kg で死亡例及び状態悪化例が認められ，10 mg/kg まで忍容であったことから，本試験の投与量は 1，3 及び 10 mg/kg とした．投与容量は 2 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．また，血漿中 binimetinib 濃度を測定した．

その結果，10 mg/kg で投与 7 日以降に歩行異常，常同行動の異常，振戦，腹臥位及び自発運動減少などの一般状態の悪化を示唆する変化や体重増加抑制が認められ，雌 1 例が投与 6 日に，雄 1 例が投与 9 日に死亡あるいは切迫剖検に至った．以上より，10 mg/kg は最大耐量を超えていると判断し，投与 9～10 日に同投与量の生存例を全例途中剖検した．剖検におい

て binimetinib 投与の影響は認められなかったが，病理組織学的検査で大腿骨骨髄における造血細胞の減少が認められた．

3 mg/kg 以下では，一般状態に変化は認められなかった．

体重では，3 mg/kg の雌雄で体重増加抑制が認められた．

血液学的検査では，3 mg/kg の雌雄でリンパ球数の低値が認められた．

血液生化学検査では，3 mg/kg の雌雄で AST 及び ALP の高値，雄で ALT の高値，3 mg/kg の雄及び 1 mg/kg 以上の雌で血中リンの高値が認められた．

病理組織学的検査では，3 mg/kg の雄で心臓の血管中膜及び腺胃粘膜における鉱質沈着が認められ，血中リンの高値に関連した変化と考えられた．

器官重量測定では，binimetinib 投与による影響は認められなかった．

TK 測定では，初回及び反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h は投与量に応じて増加した．生後 18 日以内（生後 10，16 及び 18 日）の binimetinib の Cmax 及び AUC24h は，生後 25 日以降（生後 25 及び 40 日）の約 3 倍であった．また，生後 18 日以内における血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h に性差は認められなかったが，生後 25 日以降は雌が雄よりも高値傾向を示した．

以上より，binimetinib を幼若ラットに生後 10 日から 1 カ月間反復経口投与したとき，10 mg/kg では死亡例が認められたが，3 mg/kg までは忍容であった．3 mg/kg で体重増加抑制及び肝機能パラメータの高値，血中リンの高値を伴った心臓及び腺胃の鉱質沈着が認められたことから，無毒性量は 1 mg/kg と判断した．

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ラットにおける単回経口投与による胃刺激性試験

［評価資料：4.2.3.6-1］

Rj/Han(SD)系ラット（雄 10 例／群）に binimetinib を 2，6 及び 20 mg/mL（投与量：10，30 及び 100 mg/kg）で単回経口投与したときの胃刺激性を評価した．投与容量は 5 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 w/v%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．陽性対照群にはアスピリンを 50 mg/mL（投与量：250 mg/kg）で単回経口投与した．投与後約 4 時間に胃粘膜病変の数及びサイズを病変の種類別（表在性粘膜病変，出血性粘膜潰瘍あるいは穿孔）に計測した．

その結果，20 mg/mL では，対照群に比べ，表在性粘膜病変及び出血性粘膜潰瘍の病変数の増加が認められたが，個々の病変サイズには明らかな変化は認められなかった．2 及び 6 mg/mL では binimetinib 投与に起因した胃粘膜病変数やサイズの増加は認められなかった．なお，陽性対照群では，胃粘膜病変数及びサイズともに増加した．

以上より，binimetinib をラットに単回経口投与したとき，20 mg/mL で胃刺激性が認められたが，6 mg/mL 以下では胃刺激性は認められなかった．

2.6.6.7.2 ウサギ皮膚刺激性試験

［評価資料：4.2.3.6-2］

NZW 系ウサギ（雄 3 例）の剃毛した胴体背部の皮膚に 0.4 mL の水に混和した 0.5 g の binimetinib を半閉塞性包帯を用いて 4 時間塗布した．塗布終了の 1，24，48 及び 72 時間後に塗布部位の肉眼的観察を行った．また，塗布終了後に一般状態観察及び体重測定を行った．

塗布部位の肉眼的観察において異常は認められなかった．また，いずれの動物においても一般状態及び体重に異常は認められなかった．

以上より，0.4 mL の水に混和した 0.5 g の binimetinib をウサギの胴体背部の皮膚に塗布したとき，皮膚刺激性は認められなかった．

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験

［評価資料：4.2.3.7.7-1］

培養ほ乳類細胞 Balb/c 3T3 を用いて *in vitro* 光毒性試験を実施した．Balb/c 3T3 細胞に UVA 照射下では 0.3906～50 μg/mL，UVA 非照射下では 3.125～400 μg/mL の各 8 濃度段階の binimetinib を添加し，NR の取り込みによる細胞生存率を求めた．

細胞生存率に対する binimetinib の IC_{50} 値は UVA 照射下で 10.67 μg/mL，非照射下では 200 μg/mL を超える濃度であった．なお，400 μg/mL は被験物質の析出により評価できなかった．PIF は 18.8 と算出され，光毒性陽性の判断基準（PIF＞5）を上回った．

以上より，binimetinib は光毒性陽性と判断した．

2.6.6.8.2 マウス光皮膚感作性試験

［評価資料：4.2.3.7.7-2］

Balb/c 系マウス（雌 6 例／群）に binimetinib を 10，30 及び 100 mg/kg で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した．各投与量に UVA 照射群及び非照射群を設定した．投与容量は 20 mL/kg とし，対照群には媒体である 0.5 vol%Tween 80 含有 1 w/v%CMC 溶液を投与した．陽性対照群にはスパルフロキサシンを 100 mg/kg で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した．投与期間中に一般状態観察，体重測定，耳介及び尾の肉眼的観察を行い，最終投与の 24 時間後に耳介重量，耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数を測定し，更に皮膚組織内の binimetinib 濃度を測

定した．また，TK 測定用としてサテライト動物（binimetinib 投与 9 例／群）を設け，血漿中 binimetinib 濃度を測定した．

その結果，UVA 照射群の 30 及び 100 mg/kg で耳介及び尾の一過性の紅斑が各 1 例に認められた．また，UVA 照射群では耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数が投与量に応じて増加し，10，30 及び 100 mg/kg の耳介リンパ節重量比はそれぞれ 0.96，1.02 及び 1.17，耳介リンパ節細胞数比はそれぞれ 1.06，1.15 及び 1.49 であった．なお，耳介重量の高値が UVA 非照射群では 100 mg/kg で，UVA 照射群では 30 mg/kg 以上でそれぞれ認められたが，UVA 照射群における変化に明らかな用量反応性は認められず，耳介の紅斑や耳介リンパ節細胞数との相関も認められなかったことから，耳介重量の高値は UVA 照射による影響ではないと判断した．なお，いずれの投与量においても一般状態及び体重に binimetinib 投与による影響は認められなかった．

TK 測定では，反復投与後の血漿中 binimetinib の Cmax 及び AUC24h は投与量比未満の増加を示した．血漿中及び皮膚組織内の binimetinib 濃度は，UVA 照射群と非照射群間で明らかな差は認められなかった．

以上より，UVA 照射群の 30 mg/kg 以上で耳介及び尾の一過性の紅斑，耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数の増加が認められたことから，binimetinib は光感作性を有すると判断した．

2.6.6.8.3 代謝物の安全性評価

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，個別の代謝物の毒性試験は実施しなかった．

なお，ヒト血漿中において binimetinib 関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は認められなかった［2.7.2.2.2.2］．

2.6.6.8.4 不純物の安全性評価

原薬及び製剤中において，ICH Q3A(R2)ガイドライン及び ICH Q3B(R2)ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物は認められないことから，不純物の安全性評価は実施しなかった．

2.6.6.8.5 Encorafenib（RAF 阻害剤）との併用投与による影響

臨床において binimetinib は RAF 阻害剤である encorafenib と併用投与される．いずれも進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づ

き，併用投与による安全性は，マウス異種移植モデルを用いた *in vivo* 薬理試験において評価した［2.6.2.2.4.1］.

ヒト悪性黒色腫由来細胞 HMEX1906 移植マウスに binimetinib（3 又は 10 mg/kg）と encorafenib（3 mg/kg）をいずれも 1 日 2 回最長 117 日間併用経口投与し，一般状態観察，体重測定，血液学的検査，剖検及び病理組織学的検査を実施した．その結果，血液学的検査において，binimetinib 及び encorafenib のいずれの単剤投与でも好中球数の増加などが認められたが，併用投与による増強はなかった．また，病理組織学的検査において，binimetinib 単剤投与で角膜縁の炎症が認められたが，併用投与による程度及び頻度の増強はなかった．一方，併用投与時にそれぞれの単剤投与では見られない肝臓小葉辺縁部への炎症細胞浸潤が認められたが，肝細胞壊死等の傷害性変化や血液学的検査値の変動を伴わないことから，重篤な毒性を示唆する変化ではないと判断した.

以上より，binimetinib 及び encorafenib の併用投与により，軽度な肝毒性が生じる可能性があるが，単剤投与時の毒性が明らかに増強する可能性は低いと考えられた.

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 急性毒性

マウスの小核試験，ラットの単回投与毒性試験の結果及びサルの 1 カ月間反復投与毒性試験の投与初期の変化に基づき，binimetinib の急性毒性を評価した.

マウスに binimetinib を単回経口投与した結果，最高投与量の 2000 mg/kg においても一般状態に変化は認められず，死亡例及び状態悪化例も認められなかった.

ラットに binimetinib を単回経口投与した結果，投与日以降に 30 mg/kg 以上で脱毛がみられ，投与翌日には，30 mg/kg 以上で血中リンの高値や AST 及び ALT の高値が認められた．また，投与後 7 日に 100 mg/kg 以上で摂餌量の低値，投与後 14 日に 100 mg/kg 以上で体重増加抑制，投与後 15 日には 30 mg/kg 以上で腺胃や卵巣の鉱質沈着が認められた．投与翌日及び投与後 7 日にそれぞれ認められた臨床検査値の変動及び摂餌量の低値は投与後 14 日には回復し，最高投与量である 300 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められなかった．腺胃及び卵巣の鉱質沈着は血中リンの増加による石灰沈着を示唆する変化であると考えられ，ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験の 10 mg/kg 以上で認められた鉱質沈着と同質の変化が 30 mg/kg の単回投与時にも認められた.

サルに binimetinib を反復経口投与した結果，投与 6 日までの投与初期には最高投与量である 10 mg/kg まで一般状態及び体重の推移に異常は認められず，死亡例及び切迫剖検例も認められなかった．なお，10 mg/kg では投与 7 日以降に水様便が認められ，雌 1 例が継続的な水様便による体重減少，脱水，粘膜の退色及び体温低下を伴って状態悪化し，投与 14 日に切

迫剖検に至った．病理組織学的検査において，盲腸，結腸及び直腸における粘膜上皮の変性や炎症細胞浸潤などが認められたことから，状態悪化の原因は反復投与により生じた大腸粘膜の傷害及び炎症性変化による重度の消化器症状やそれによる脱水と考えられた．

以上より，マウス及びラットではそれぞれの最高投与量である 2000 及び 300 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められなかったことから，単回経口投与による概略の致死量は，マウスで 2000 mg/kg を超える量，ラットで 300 mg/kg を超える量と判断した．サルでは反復投与毒性試験の投与初期において最高投与量である 10 mg/kg まで死亡例及び切迫剖検例は認められなかったことから，サルにおける単回経口投与による概略の致死量は 10 mg/kg を超える量と判断した．

2.6.6.9.2 反復投与毒性

Binimetinib の反復投与毒性試験として，ラット及びサルを用いたそれぞれ 6 カ月間及び 9 カ月間までの反復投与毒性試験を実施した．

ラットでは，主に皮膚の傷害性変化及び血中リンの高値に伴う軟部組織への鉱質沈着が認められた．1 mg/kg 以上で脱毛，3 mg/kg 以上で皮膚のびらん／潰瘍，滲出物及び炎症が認められた．10 mg/kg 以上では血中リンが高値を示し，1 カ月間の反復投与により腺胃などの軟部組織に鉱質沈着が認められた．30 mg/kg 以上では心臓，大動脈，肺及び腎臓などの主要な器官にも鉱質沈着が認められ，死亡に至る例も認められた．その他，100 mg/kg では上記変化に加えて，大腿骨骨髄の巣状壊死，成長板肥厚，骨減少症及び線維骨の増生なども認められた．6 カ月間の反復投与では最高投与量である 10 mg/kg まで死亡例及び状態悪化例，並びに鉱質沈着は認められなかった．また，回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった．

サルでは，2 mg/kg 以上で主に大腸粘膜の傷害性を示唆する変化が認められた．5 mg/kg 以上では，大腸粘膜の変性及び炎症細胞浸潤，水様便，好中球数の高値及び赤血球パラメータの低値などの臨床検査値の変動もみられ，重度の大腸粘膜の傷害により継続して水様便が認められた例は状態悪化により切迫剖検に至った．2 mg/kg でも大腸粘膜の炎症性細胞浸潤及び粘膜上皮の再生性過形成が認められたが，死亡例及び状態悪化例は認められなかった．また，回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった．

消化管，皮膚，軟部組織，骨及び骨髄で認められた影響について，以下に考察した．

2.6.6.9.2.1 消化管に対する影響

サルにおいて，2 mg/kg 以上で大腸粘膜の傷害性を示唆する変化が認められ，盲腸及び結腸の粘膜に炎症細胞浸潤及び粘膜上皮の再生性過形成が認められた．5 mg/kg 以上では消化器症状として水様便が認められ，盲腸，結腸及び直腸に粘膜上皮の変性及び粘膜の炎症細胞

浸潤が認められた．水様便が継続して認められた動物では，摂餌及び体重の減少，自発運動減少や削痩などの一般状態の悪化がみられ，切迫剖検に至る例も認められた．10 mg/kg で認められた切迫剖検例では，結腸において粘膜上皮の壊死や粘膜の潰瘍及び出血などの重度な傷害性変化も認められた．大腸での傷害性変化に伴い，5 mg/kg 以上で好中球数及び単球数の高値などの炎症を示唆する検査値の変動が認められ，傷害部位からの出血を示唆する赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値などの赤血球パラメータの低値が認められた．これらの大腸粘膜の傷害及び炎症性変化は，投与期間を 3 カ月から 9 カ月に延長しても病変の増悪はなく，休薬により消失する変化であった．

MEK は消化管における粘膜バリア機能の維持に貢献しており[1)]，MAP キナーゼ経路の異常が大腸炎の発症に関与することが報告されている[2)]．MEK 阻害剤であるトラメチニブの毒性試験においても，binimetinib と同様の大腸粘膜に対する影響が認められている[3)]．以上より，binimetinib による大腸粘膜の傷害性変化は，いずれも MEK 阻害作用に基づく可能性が考えられた．

サルの反復投与毒性試験で大腸に生じた粘膜上皮の変性や炎症細胞浸潤などの傷害性変化は，投与期間の延長により増悪するものではなく，休薬による回復性も認められたが，増悪した場合には重篤な消化管傷害に発展する可能性もあることから，臨床において消化管への影響に留意する必要があると考えられた．

2.6.6.9.2.2 皮膚に対する影響

ラットにおいて，1 mg/kg 以上で脱毛，3 mg/kg 以上で皮膚の痂皮，びらん／潰瘍及び炎症がみられ，皮膚の炎症に伴い表皮の滲出物や再生性過形成が認められた．これらの皮膚の傷害性変化は，投与量に応じて発現頻度及び程度が上昇する傾向が認められた．痂皮は，頭頸部，背部，胸部，腹部及び腰部などの全身の皮膚で認められ，高用量ほど早く発現する傾向があった．また，皮膚の炎症に伴い，好中球数及び単球数の高値などの検査値の変動も認められた．これらの皮膚における傷害性変化は，投与期間の延長によりその発現頻度及び程度が上昇したことから，投与継続により増悪するものと考えられたが，休薬により回復する変化であった．

MEK1/2 欠損マウスでは，皮膚における細胞増殖の抑制，アポトーシスの亢進及び皮膚バリア機能の障害が認められることが報告されている[4)]．MEK 阻害剤であるトラメチニブの毒性試験においても，binimetinib と同様の皮膚に対する影響が認められている[3)]．以上より，binimetinib による皮膚の傷害性変化は，いずれも MEK 阻害作用に基づく可能性が考えられた．

ラットの反復投与毒性試験で皮膚に生じたびらん／潰瘍や炎症などの傷害性変化は，休薬により回復する変化であったが，投与継続により増悪した場合には重篤な皮膚傷害に至る可能性があることから，臨床においては皮膚への影響に留意する必要があると考えられた．

2.6.6.9.2.3 軟部組織における鉱質沈着

ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験において，10 mg/kg 以上で血中リンの高値及び軟部組織の鉱質沈着が認められた．鉱質沈着は，10 mg/kg では胃，下垂体及び卵巣のみで認められたが，30 又は 100 mg/kg では心臓，大動脈，肺及び腎臓などの主要な器官にも認められ，死亡に至る例もあった．血中リンの持続的な上昇は軟部組織の鉱質沈着を誘発する[5)]ことから，ラットにおいて認められた種々の臓器の鉱質沈着は血中リンの高値に起因した変化と考えられた．また，血中リンの高値に伴う代償性反応として，副甲状腺ホルモンである PTH の低値及び血中 Ca の低値がそれぞれ 3 及び 30 mg/kg 以上で認められた．軟部組織の鉱質沈着は 1 カ月間の休薬により部分的に回復したが，完全には消失しなかった．

ラットにおける血中リンの高値を伴う鉱質沈着は，30 mg/kg の単回投与後にも認められた．一方，ラットの 6 カ月間反復投与毒性試験では，10 mg/kg 以上で血中リンの高値が認められたが，鉱質沈着は認められなかったことから，投与期間の延長に伴い増悪する変化ではないと考えられた．なお，10 mg/kg ではラットの 1 カ月間反復投与毒性試験のみで鉱質沈着が認められたが，当該試験の 10 mg/kg 投与群では投与初期に 30 mg/kg が 3 日間反復投与されており，30 mg/kg では単回投与時でも血中リンの高値を伴う鉱質沈着が生じることから，投与初期の一時的な高曝露により生じた鉱質沈着であった可能性が考えられた．

MEK1/2 シグナル伝達経路の上流に位置する FGFR のリガンド（FGF-23）を欠損させたマウスでは，血中リンの上昇に伴って種々の臓器の軟部組織の鉱質沈着が生じることが報告されている[6)]．MEK 阻害剤であるトラメチニブ，GEN-A 及び PD-901 の毒性試験においても，binimetinib と同様に，ラットで血中リンの高値及び軟部組織の鉱質沈着が認められることが報告されており，PTH の分泌抑制も認められている[3) 7) 8)]．したがって，ラットで認められた軟部組織の鉱質沈着は，binimetinib の MEK 阻害作用に基づく可能性が考えられた．

Binimetinib による血中リンの高値を伴う軟部組織の鉱質沈着は，ラットのみで認められた変化であり，サルではいずれの投与量においても認められなかった．サルでも切迫剖検例で血中リンの高値は認められたが，状態悪化に伴う二次的変化の可能性が考えられ，鉱質沈着を示唆する変化は認められなかった．MEK 阻害剤による軟部組織の鉱質沈着は，ラット特異的に生じる変化である可能性が報告されている[7)]．MEK 阻害剤であるトラメチニブ，GEN-A 及び PD-901 の毒性試験においても血中リンの高値を伴う軟部組織の鉱質沈着はラットのみで認められ，イヌ及びサルでは認められていない[3) 7) 8)]．また，これらの MEK 阻害剤

の臨床試験では血中リンの恒常性に影響は認められていない [3) 8)] ことから，binimetinib による軟部組織の鉱質沈着はラット特異的な変化である可能性が考えられた．

2.6.6.9.2.4 骨に対する影響

ラットにおいて，死亡用量である 100 mg/kg で大腿骨の成長板肥厚，骨減少症及び線維骨の増生が認められた．これらの変化は，骨代謝に関わる骨芽細胞や破骨細胞の変化を伴っていないことからも，成長板での軟骨内骨形成の抑制を示唆する変化と考えられ，骨形成が抑制されたことにより骨減少症が生じ，代償性反応として線維骨が増生したと考えられた．大腿骨の変化は，休薬により回復する変化であった．

MEK1/2 シグナル伝達系の上流に位置する FGFR-3 の欠損マウスや FGFR 阻害剤を投薬したラットでは大腿骨の成長板肥厚が認められており，FGF シグナル伝達経路の阻害による軟骨内骨形成への影響に関連した変化と考えられている [9) 10)]．MEK 阻害剤であるトラメチニブや PD-901 でも同様の変化がラット及びマウスで認められている [3) 11)]．したがって，ラットの大腿骨で認められた変化は，binimetinib の MEK 阻害作用に関連する可能性が考えられた．骨に対する影響が認められなかった最大投与量は 30 mg/kg であり，そのときの血中 binimetinib 曝露量（AUC）は，臨床用量（45 mg/person b.i.d.）の 10 倍以上（表 2.6.6.9.2.6-1）であったことから，臨床において骨に対する影響が生じる可能性は低いと考えられた．

2.6.6.9.2.5 骨髄に対する影響

ラットにおいて，死亡用量である 100 mg/kg で大腿骨骨髄の巣状壊死が認められた．血液学的検査では，皮膚の炎症に伴う好中球数や単球数の高値が認められたが，骨髄抑制を示唆する血球系パラメータの変動は認められなかった．大腿骨骨髄の変化は，休薬により回復する変化であった．MEK 阻害剤であるトラメチニブの毒性試験でも，ラット及びイヌにおいて骨髄細胞の壊死及び減少が認められている [3)] ことから，大腿骨骨髄で認められた変化は binimetinib の MEK 阻害作用に関連する可能性が考えられた．骨髄に対する影響が認められなかった最大投与量は 30 mg/kg であり，そのときの血中 binimetinib 曝露量（AUC）は，臨床用量（45 mg/person b.i.d.）の 10 倍以上（表 2.6.6.9.2.6-1）であったことから，臨床において骨髄に対する影響が生じる可能性は低いと考えられた．

2.6.6.9.2.6 反復投与毒性試験と臨床の用法・用量における binimetinib の曝露比について

ラット及びサルの反復経口投与毒性試験における初回投与時及び投与終了時における血漿中 binimetinib の AUC 並びにヒトの AUC との比を表 2.6.6.9.2.6-1 に示した．ラットの 6 カ月

間反復投与毒性試験の無毒性量は 1 mg/kg 未満（雌では 1 mg/kg），サルの 9 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量は 0.2 mg/kg であった．これらの投与量におけるラット及びサル血漿中 binimetinib の AUC24h はそれぞれ 6.20～11.0 μg·h/mL 未満及び 0.202 μg·h/mL であり，臨床用量（45 mg/person b.i.d.）でのヒト曝露量との比はラットで 0.84～1.5 倍未満，サルで 1 倍未満であった．臨床用量での曝露量付近から認められた毒性変化は，ラットでは皮膚毒性，サルでは消化管毒性であったが，いずれも回復性が確認されており，それぞれ皮膚症状及び消化器症状でモニター可能と考えられる変化であった．最大耐量の観点では，ラットでは 30 mg/kg 以上（臨床用量との曝露比：10～11 倍以上）で死亡例が認められ，10 mg/kg まで忍容であった．このときの血漿中 binimetinib の AUC24h は 60.4～83.2 μg·h/mL であり，臨床用量との曝露比は 8.2～11 倍であった．サルでは 5 mg/kg 以上（臨床用量との曝露比：0.37 倍）で切迫剖検例が認められ，2 mg/kg まで忍容であった．このときの血漿中 binimetinib の AUC24h は 1.60 μg·h/mL であり，臨床用量との曝露比は 1 倍未満であった．

以上より，binimetinib の毒性試験において，臨床用量における血中曝露量付近から皮膚及び消化管に対する毒性が認められた．これらの毒性変化についてはいずれも回復性が確認されたが，臨床では消化管の粘膜傷害及びそれに起因した消化器症状（下痢や血便など），皮膚傷害に留意する必要があると考えられた．

表 2.6.6.9.2.6-1　主要な毒性試験における曝露量及びヒトとの曝露量比

種	投与量（mg/kg）	性	AUC（μg·h/mL）		動物／ヒト曝露比 [e]
			投与 1 日	投与終了時	
ラット [a]（1 カ月間）	30/10#	雄 雌	70.0 127	32.1 56.5	4.4 7.7
	100/30	雄 雌	142 196	79.9 76.6	11 10
	300/100	雄 雌	183 348	128 142	17 19
ラット [b]（6 カ月間）	1 [f]	雄 雌	3.34 5.35	6.20 11.0	0.84 1.5
	3	雄 雌	9.89 18.0	15.2 29.7	2.1 4.0
	10#	雄 雌	39.9 70.4	60.4 83.2	8.2 11
サル [c]（1 カ月間）	1	雄 雌	0.843 0.936	0.587 0.948	0.08 0.13
	3#	雄 雌	2.02 1.72	1.85 1.12	0.25 0.15
	10	雄 雌	2.98 3.65	2.85 2.20	0.39 0.30
サル [d]（9 カ月間）	0.2	雄 雌	0.233	0.202	0.028
	2#	雄 雌	1.93	1.60	0.22
	5	雄 雌	4.47	2.75	0.37

下線：無毒性量，#：忍容性が確認された最大投与量
a：ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験における投与 1 日及び投与 27 日の binimetinib の AUC24h［2.6.7.8A］なお，当該試験における投与量は，投与 3 日までは 30，100 及び 300 mg/kg，投与 4 日以降はそれぞれを 10，30 及び 100 mg/kg に減量した.
b：ラットの 6 カ月間反復投与毒性試験における投与 1 日及び投与 180 日の binimetinib の AUC24h［2.6.7.8B］
c：サルの 1 カ月間反復投与毒性試験における投与 1 日及び投与 28 日の binimetinib の AUC12h［2.6.7.8C］
d：サルの 9 カ月間反復投与毒性試験における投与 1 日及び投与 270 日の binimetinib の AUC24h（雌雄の平均値）［2.6.7.8D］
e：日本人がん患者に binimetinib を 45 mg/person で 1 日 2 回 28 日間経口投与したときの投与 15 日の binimetinib の AUC12h（3.67 μg·h/mL）（CMEK162X1101 試験）［2.7.2.2.2.2］から計算した AUC24h（7.34 μg·h/mL）と毒性試験における投与終了時の AUC24h との比較
f：雌の無毒性量は 1 mg/kg，雄の無毒性量は 1 mg/kg 未満

2.6.6.9.3 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験を実施した結果，いずれも陰性であった．

したがって，binimetinib は遺伝毒性を有さないと判断した．

2.6.6.9.4 生殖発生毒性

ラット及びウサギを用いて胚・胎児発生への影響を評価した結果，ウサギにおいて催奇形性を示唆する心室中隔欠損などの内臓異常が認められた．

ラットでは，母動物において 30 mg/kg 以上で体重増加抑制が認められた．胚・胎児では，同用量で体重の低値及びその二次的な変化と考えられる胸骨分節の未骨化がみられたが，催奇形性を示唆する変化は認められなかった．ラットにおける母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は，いずれも 10 mg/kg であった．

一方，ウサギでは，母動物において 10 mg/kg 以上で軟便，自発運動減少，体重及び摂餌量の減少並びに流産が認められ，20 mg/kg では水様便や継続的な摂餌の廃絶を伴った死亡例及び切迫剖検例が認められた．胚・胎児では，10 mg/kg 以上で死亡率の高値や体重の低値などがみられ，20 mg/kg では催奇形性を示唆する心室中隔欠損や肺動脈幹狭窄の内臓異常が認められた．ウサギにおける母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は，いずれも 2 mg/kg であった．

胚・胎児に対する無毒性量と臨床用量における血中曝露量（AUC）に基づく安全域は，ラットで 7.7 倍，ウサギで 1 倍未満であった．また，ウサギで催奇形性が認められない投与量と臨床用量における AUC に対する乖離幅は 1.4 倍（表 2.6.6.9.4-1）であった．ウサギにおいて催奇形性が認められていることから，臨床において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられた．

表 2.6.6.9.4-1 胚・胎児試験における曝露量及びヒトとの曝露量比

試験	投与量 (mg/kg)	AUC (μg·h/mL)	動物／ヒト 曝露比[c]
ラット[a]	10#	56.5	7.7
	30	76.6	10
	100	142	19
ウサギ[b]	2#	5.26[d]	0.72
	3[b]	5.90	0.80
	10[b]	10.4	1.4
	20	13.7[e]	1.9
	30[b]	17.0	2.3

下線：胚・胎児の無毒性量，#：母体の無毒性量

a：ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験における雌投与 27 日の binimetinib の AUC24h［2.6.7.8A］
b：ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験における投与 13 日（妊娠 18 日）の binimetinib の AUC12h［2.6.7.12A］
c：日本人がん患者に binimetinib を 45 mg/person で 1 日 2 回 28 日間経口投与したときの投与 15 日の binimetinib の AUC12h（3.67 μg·h/mL）（CMEK162X1101 試験）［2.7.2.2.2.2］から計算した AUC24h（7.34 μg·h/mL）と毒性試験における投与終了時の AUC との比較.
d：ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験における妊娠ウサギ投与 13 日（妊娠 18 日）の 3 及び 10 mg/kg における binimetinib の AUC12h［2.6.7.12A］から比例計算により算出した.
e：ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験における妊娠ウサギ投与 13 日（妊娠 18 日）の 10 及び 30 mg/kg における binimetinib の AUC12h［2.6.7.12A］から比例計算により算出した.

なお，binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施せず，一般毒性試験で生殖器に対する影響を評価した．その結果，ラット及びサルの雌雄生殖器に binimetinib の影響は認められず，binimetinib が雌雄の受胎能に明らかな影響を示す可能性は低いと考えられた.

2.6.6.9.5 幼若動物に対する毒性

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験の結果，最高投与量である 10 mg/kg で投与 7 日以降に歩行異常，常同行動の異常，振戦，腹臥位及び自発運動減少などの一般状態変化の悪化を示唆する変化や体重増加抑制が認められ，雌 1 例が投与 6 日に，雄 1 例が投与 9 日に死亡あるいは切迫剖検に至った．これらの例の病理組織学的検査では，大腿骨骨髄における造血細胞の減少が認められた．3 mg/kg 以下の生存例では，3 mg/kg で体重増加抑制，リンパ球数の低値，肝機能パラメータの高値，血中リンの高値を伴う心臓及び腺胃の鉱質沈着が認められたことから，無毒性量は 1 mg/kg と判断した．また，10 mg/kg で死亡例及び状態悪化例が認められ，3 mg/kg まで忍容であった.

幼若ラットの心臓及び腺胃で認められた鉱質沈着は，binimetinib を投与した成体ラットで認められた変化と類似しており，血中リンの高値と関連した変化と考えられた．成獣ラットでは 10 mg/kg 以上で臓器の鉱質沈着が認められたのに対し，幼若ラットでは 3 mg/kg 以上で鉱質沈着が認められたが，幼若ラット（10 日齢（投与 1 日））の血漿中 binimetinib 曝露量が成獣に比べて高い（表 2.6.6.9.2.6-1，表 2.6.6.9.5-1）ことがその主因と考えられた.

表 2.6.6.9.5-1　幼若ラット毒性試験における曝露量

試験	投与量 (mg/kg)	性	AUC24h[a] (μg·h/mL)		
			投与 1 日（10 日齢）	投与 9 日（18 日齢）	投与 31 日（40 日齢）
幼若ラット毒性試験	1	雄 雌	NE	NE	6.19 10.5
	3#	雄 雌	56.1 58.2	NE	13.7 22.4
	10	雄 雌	202 184	212 182	NE

下線：無毒性量，#：忍容性が確認された最大投与量，NE：Not examined
a：幼若ラットの毒性試験における投与 1 日，9 日及び 31 日（それぞれ 10 日齢，18 日齢及び 40 日齢）の binimetinib の AUC24h［2.6.7.16A］

2.6.6.9.6　局所刺激性

ラットの胃刺激性試験において，20 mg/mL（投与量：100 mg/kg）で胃刺激性が認められたが，6 mg/mL（投与量：30 mg/kg）以下では胃刺激性は認められなかった.

ウサギの皮膚刺激性試験において，ウサギの胴体背部の皮膚に 0.4 mL の水に混和した 0.5 g の binimetinib を塗布した結果，皮膚刺激性は認められなかった.

2.6.6.9.7　光毒性

Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験において，PIF は 18.8 と算出され，光毒性陽性の判断基準（PIF＞5）を上回ったことから，binimetinib は光毒性陽性と判断した.

マウスを用いた光皮膚感作性試験において，30 mg/kg 以上で UVA 照射により耳介及び尾の一過性の紅斑，耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数の増加が認められたことから，binimetinib は光感作性を有すると判断した．光感作性が認められた 30 mg/kg における血漿中 binimetinib の AUC24h は 32.3 μg·h/mL であり，臨床用量との曝露比は約 4 倍であった．また，光感作性が認められなかった 10 mg/kg における血漿中 binimetinib の AUC24h は 16.0 μg·h/mL であり，臨床用量との曝露比は約 2 倍であった.

臨床試験における光線過敏症の発現頻度及び発現率は，国際共同第 III 相試験の Combo 450 投与群で 9/192 例（4.7%）であった［2.7.4.2.1.5］．したがって，encorafenib の光毒性試験の結果は陽性であったが，臨床試験における光線過敏症の発現頻度は低いことから，臨床使用により重篤な光毒性が発現するリスクは低いと考えられた.

2.6.6.9.8 代謝物の安全性評価

Binimetinib は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，個別の代謝物の毒性試験は実施しなかった.

なお，ヒト血漿中において binimetinib 関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は認められなかった［2.7.2.2.2.2］ことから，代謝物の安全性評価は不要と判断した.

2.6.6.9.9 不純物の安全性評価

原薬及び製剤中において，ICH Q3A(R2)ガイドライン及び ICH Q3B(R2)ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定された原薬及び製剤中の不純物は認められないことから，不純物の安全性評価は実施しなかった.

2.6.6.9.10 Encorafenib（RAF 阻害剤）との併用投与時の安全性評価

臨床において binimetinib は RAF 阻害剤である encorafenib と併用投与されることから，ICH S9 ガイドラインに基づき，*in vivo* 薬理試験において併用投与による安全性を評価した． また，binimetinib と encorafenib の単剤投与時の毒性標的臓器の重複性やそれぞれの毒性発現機序から，併用投与時の安全性を考察した.

併用投与による *in vivo* 薬理試験では，併用投与時にそれぞれの単剤投与では認められない肝臓小葉辺縁部の炎症細胞浸潤が認められたが，肝細胞壊死などの傷害性変化や血液学的検査値の変動を伴わないことから，重篤な毒性を示唆する変化ではないと判断した.

Binimetinib 及び encorafenib の単剤投与時の毒性標的臓器を踏まえると，併用投与時に皮膚及び消化管に対する毒性が重複すると考えられた．また，それぞれの毒性発現機序から，併用投与時に消化管及び網膜に対する影響が増強する可能性があると考えられた.

以下に，併用投与時の皮膚，消化管及び網膜に対する影響についての考察を示す.

2.6.6.9.10.1 皮膚への影響

Encorafenib のラット反復投与毒性試験において，6 mg/kg 以上で足底部の皮膚の乾燥，鱗屑，肥厚を含む皮膚病変が認められ，病理組織学的には皮膚の扁平上皮過形成，過角化及び炎症性細胞浸潤であった [12) 13)]．Binimetinib のラット反復投与毒性試験では，1 mg/kg 以上で脱毛，3 mg/kg 以上で皮膚の痂皮，びらん／潰瘍及び炎症がみられ，皮膚傷害に対する反応性の変化としての再生性過形成が認められたが，扁平上皮に対する直接的な細胞増殖亢進作用を示唆する変化は認められなかった．したがって，encorafenib による皮膚の過形成性変化が binimetinib との併用により増強される可能性は低いと考えられた.

臨床では，RAF 阻害剤であるダブラフェニブと MEK 阻害剤であるトラメチニブとの併用により，ダブラフェニブでみられる皮膚の過形成性変化の発現頻度が低下している [14]．RAF 阻害剤による皮膚の過形成性変化には，RAF 阻害作用によるパラドキシカルな MAP キナーゼ経路の活性化 [15] [16] が関与しており，過形成性変化の発現頻度の低下は RAF の下流に位置する MEK に対する阻害剤の併用により，MAP キナーゼ経路の活性化が抑制されたためと考察される．したがって，encorafenib による皮膚の過形成性変化は，binimetinib との併用により軽減する可能性があると考えられた．

2.6.6.9.10.2 消化管への影響

Binimetinib のサル反復投与毒性試験において，2 mg/kg 以上で大腸粘膜の傷害性を示唆する変化として，盲腸及び結腸の粘膜に炎症細胞浸潤及び粘膜上皮の再生性過形成などが認められた．MEK は消化管における粘膜バリア機能の維持に貢献しており [1]，MAP キナーゼ経路の異常が大腸炎の発症に関与することが報告されている [2]．また，MEK 阻害剤であるトラメチニブの毒性試験においても，binimetinib と同様の大腸粘膜に対する影響が認められている [3]．以上より，binimetinib による大腸粘膜の傷害性変化は，いずれも MEK 阻害作用に基づく可能性が考えられる．Encorafenib のサル反復投与毒性試験では，60 mg/kg 以上で嘔吐，100 mg/kg では軟便，下痢及び血便が認められ [17] [18]，RAF 阻害作用に基づく変化である可能性が考えられる．したがって，RAF 及び MEK が同じ MAP キナーゼ経路にあることも併せて考察すると，binimetinib と encorafenib の併用投与時に消化管に対する影響が増強する可能性が考えられる．しかし，臨床試験では，併用群とそれぞれの単剤群における消化管障害の発現率及び重篤度に明らかな差は認められない［2.7.4.2］ことから，臨床使用において encorafenib と binimetinib の併用により消化管障害が増悪する可能性は低いと考えられた．

2.6.6.9.10.3 網膜への影響

Binimetinib の反復投与毒性試験において，網膜に対する影響は認められていないが，臨床試験において滲出性の網膜剥離が認められており，MEK 阻害作用に関連した変化と考えられている［2.7.4.2.1.5］．Encorafenib のサル反復投与毒性試験では，眼科学的検査及び病理組織学的検査で 60 mg/kg の雌雄各 1 例に黄斑部における滲出性の網膜剥離を示唆する変化が認められている [18]．

Encorafenib による滲出性の網膜剥離を示唆する変化は，RAF の下流にある MEK を阻害するトラメチニブの臨床で認められた中心性漿液性網膜症 [19] と類似していることから，MAP キナーゼ経路の阻害に関連して発現した可能性が考えられる．したがって，RAF 及び MEK が同じ MAP キナーゼ経路にあることも併せて考察すると，併用投与時に網膜に対する影響

が増強する可能性が考えられる．網膜への影響が増悪した場合には視覚に重篤な影響を及ぼす可能性があることから，臨床において網膜への影響に留意する必要があると考えられた．

2.6.6.9.11 結論

Binimetinib による主要な毒性として，消化管毒性（大腸の粘膜上皮の変性及び炎症細胞浸潤など），皮膚毒性（脱毛，表皮のびらん／潰瘍及び炎症），血中リンの増加による軟部組織の鉱質沈着，骨毒性及び骨髄毒性が認められた．いずれも類薬の MEK 阻害剤においても認められることから，MEK 阻害に関連して発現したものと考えられた．また，ウサギにおいて催奇形性が認められたことから，臨床では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられる．

Encorafenib との併用時には皮膚の過形成性変化が軽減する可能性があるが，encorafenib による網膜毒性については増強する可能性があると考えられた．また，binimetinib 及び encorafenib の単剤投与時に認められた毒性変化はいずれも回復性が確認されているが，臨床用量に対する安全域はいずれも 1 倍未満であることから，臨床での併用時には網膜に対する影響に留意する必要があると考えられた．

以上の非臨床毒性試験成績より，binimetinib は BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として忍容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた．

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した．

2.6.6.11 参考文献

1） Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. Tissue Barriers. 2015;3(1-2):e982426.

2） Yang L, Yan Y. Protein kinases are potential targets to treat inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014;5(4):209-17.

3） メキニスト錠 0.5 mg，同錠 2 mg 申請資料概要 2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表.

4） Scholl FA，Dumesic PA，Barragan DI, Harada K, Bissonauth V, Charron J, et al. Mek1/2 MAPK kinases are essential for Mammalian development, homeostasis, and Raf-induced hyperplasia. Dev Cell. 2007;12:615-29.

5） Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;74(2):148-57.

6） Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice. Matrix Biol. 2004;23(7):421-32.

7） Diaz D, Allamneni K, Tarrant JM, Lewin-Koh SC, Pai R, Dhawan P, et al. Phosphorous dysregulation induced by MEK small molecule inhibitors in the rat involves blockade of FGF-23 signaling in the kidney. Toxicol Sci. 2012;125(1):187-95.

8） Brown AP. Development of serum calcium and phosphorous as clinical biomarkers for drug-induced systemic mineralization: Case study with a MEK inhibitor. In Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing. Shayne C. Gad, Eds., 15:1–22, 2010;John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

9） Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. Cell. 1996; 84: 911-21.

10） Brown AP, Courtney CL, King LM, Groom SC, Graziano MJ Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33:449-55.

11） El-Hoss J, Kolind M, Jackson MT, Deo N, Mikulec K, McDonald MM, et al. Modulation of endochondral ossification by MEK inhibitors PD0325901 and AZD6244 (Selumetinib). Bone. 2014;59:151-61.

12） 社内資料：4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period. 最終報告書, [redacted]70180

13） 社内資料：A 13-week oral (gavage) toxicity study with a 4-week recovery period in rat. 最終報告書, 8000058

14） Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877-88.

15） Carnahan J, Beltran PJ, Babij C, Le Q, Rose MJ, Vonderfecht S. et al. Selective and potent Raf inhibitors paradoxically stimulate normal cell proliferation and tumor growth. Mol Cancer Ther. 2010;9(8):2399-410.

16） Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R. et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature. 2010;464:431-5.

17） 社内資料：4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period 最終報告書, [redacted]70179

18） 社内資料：13-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 10-week recovery period. 最終報告書, [redacted]70471

19） Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL. Ocular toxicity of targeted therapies. J Clin Oncol. 2012;30:3277-86.

2.6.7 毒性試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.7 Toxicology tabulated summary 3
2.6.7.1 Toxicology: Overview 3
2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview 6
2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data 7
2.6.7.4 Toxicology: Drug Substance 17
2.6.7.5 Single-Dose Toxicity 19
2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies 21
2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity: Overview of Pivotal Studies 22
2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies 27
2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro* 45
2.6.7.10 Genotoxicity: *In Vivo* 51
2.6.7.11 Carcinogenicity 52
2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies 53
2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development to Implantation 55
2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development 56
2.6.7.15 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre-And Postnatal Development, Including Maternal Function 61
2.6.7.16 Studies in Juvenile Animals: Non-Pivotal Studies 62
2.6.7.17 Local Tolerance 65
2.6.7.18 Other Toxicity Studies 66

2.6.7 Toxicology tabulated summary

2.6.7.1 Toxicology: Overview

Test article：Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311, ARRY-438162 (MEK162)

Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses[a,b] (mg/kg/day)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	1 day	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted]	1140-006	4.2.3.1-1
Repeated-Dose Toxicity	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	1 month	0, 10, 30, 100, 300[c]	Yes	[redacted]	1140-007	4.2.3.2-1
	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	6 months	0, 1[d], 3, 10	Yes	[redacted]	1140-029	4.2.3.2-2
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	1 month	0, 1, 3, 10	Yes	[redacted]	[redacted]00028	4.2.3.2-3
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	9 months	0, 0.2, 2, 5	Yes	[redacted]	[redacted]00117	4.2.3.2-4

Admin.: Administration
a: All dose levels refer to active compound. For repeated-dose toxicity study, the NOAEL is underlined.
b: Doses are in units of mg/kg unless otherwise specified.
c: Due to an error in the protocol, rats were dosed at 30, 100, and 300 mg/kg for the first three days of this study. Dose levels were rectified on Day 4. NOAEL was not determined.
d: NOAELs were determined to be 1 mg/kg for female rats, while not determined for male rats.

2.6.7.1 Toxicology: Overview (continued)

Test article : Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Genotoxicity								
In vitro								
Bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium* /TA98, TA100, TA1535 and TA1537 *Escherichia coli* /WP2 *uvr*A	*In vitro*	NA	Initial toxicity mutation assay: 0.015-5000 μ g/plate (±S9; all strains) Confirmatory assays: 15-5000 μ g/plate (±S9; all strains)	Yes	[redacted]	[redacted]14[redacted]503[redacted]	4.2.3.3.1-1
L5178Y/TK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay	Mouse, L5178Y	*In vitro*	4 h treatment (±S9) 24 h treatment (-S9)	Experiment 1: 75-300 μ g/mL (±S9) Experiment 2: 50-250 μ g/mL (-S9)	Yes	[redacted]	[redacted]14[redacted].704[redacted]	4.2.3.3.1-2
In vivo								
Micronucleus test	Mouse, ICR	Oral (gavage)	1 day	0, 500, 1000 and 2000	Yes	[redacted]	[redacted]14[redacted]123[redacted]	4.2.3.3.2-1

Admin.: Administration, NA: Not applicable
a: Doses are in units of mg/kg unless otherwise specified.

2.6.7.1 Toxicology: Overview (continued)

Test article : Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311, ARRY-438162 (MEK162)

Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity								
Embryofetal development	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	pc6-pc17	0, 10 [b,c], 30 and 100	Yes	[redacted]	1140-026	4.2.3.5.2-1
	Rabbit/ NZW	Oral (gavage)	pc6-pc18	0, 3, 10, 30, 100	Yes	[redacted]	1140-022	4.2.3.5.2-2
	Rabbit/ NZW	Oral (gavage)	pc6-pc18	0, 2 [b,c], 10, 20	Yes	[redacted]	1140-023	4.2.3.5.2-3
Juvenile toxicity	Rat/ Sprague-Dawley (juvenile)	Oral (gavage)	Dose-range finding: PND10-16 Main study: PND10-40	Dose-range finding: 0, 3, 10 and 30 Main study: 0, 1, 3and 10	No	[redacted]	9000303	4.2.3.5.4-1
Local Tolerance								
GI irritation	Rat/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	1 day	0, 10, 30, 100 (0, 2, 6, 20 mg/mL)	Yes	[redacted]	[redacted]30230	4.2.3.6-1
Skin irritation	Rabbit/ NZW	Topical	4 h semi-occlusion	500 mg per application	Yes	[redacted]	502321	4.2.3.6-2
Other Toxicity								
Phototoxicity- Neutral red uptake	Balb/c 3T3 fibroblasts	*In vitro*	Incubation: 20 h	With UVA: 0.3906-50 μg/mL Without UVA: 3.125-400 μg/mL	Yes	[redacted]	8248555	4.2.3.7.7-1
Phototoxicity - local lymph node assay -	Mouse, Balb/c	Oral (gavage)	3 days	0, 10, 30 and 100	Yes	[redacted]	[redacted]38063	4.2.3.7.7-2

Admin.: Administration, pc: post-coitum day, PND: Postnatal day, NZW: New Zealand White
a: Doses are in units of mg/kg unless otherwise specified. For reproductive and developmental toxicity, the NOAEL is underlined.
b: NOAEL for maternal toxicity.
c: NOAEL for embryofetal development.

2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview

Test article：Binimetinib Array BioPharma internal code names: ARRY-215311, ARRY-438162 (MEK162)

Type of Study	Test System	Method of Admin.	Doses (mg/kg) [a]	GLP Compliance	Location in CTD
Single-dose toxicity [b]	Rat/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0, 30, 100, 300	Yes [c,d]	4.2.3.1-1
1-month repeat-dose toxicity [b]	Rat/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100, 300	Yes [c,d]	4.2.3.2-1
6-month repeat-dose toxicity [b]	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10	Yes [c,d]	4.2.3.2-2
1-month repeat-dose toxicity [b]	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10	Yes [c,d]	4.2.3.2-3
9-month repeat-dose toxicity [b]	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.2, 2, 5	Yes [c,d]	4.2.3.2-4
Range-finding for embryo-fetal development toxicity	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30, 100	Yes [d,e]	4.2.3.5.2-2
Juvenile animal toxicity	Rat/ Sprague-Dawley (Juvenile)	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10	No	4.2.3.5.4-1

Admin.: Administration, NZW: New Zealand White
a: All dose levels refer to active substance.
b: These studies were performed in accordance with Good Laboratory Practices (GLPs; 21CFR§58) at study sites listed in Section 2.6.7.1.
c: The study for the determination of plasma concentration of binimetinib was performed in accordance with GLPs at [redacted]
d: The study for the analysis of toxicokinetic parameters was not performed in accordance with GLPs.
e: The study for the determination of plasma concentration of binimetinib was not performed in accordance with GLPs.

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Test article: Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

	Report Title: Pharmacokinetic analysis of the study entitled "Acute oral toxicity study of ARRY-215311[1] in rats" **Study No.:** 1140-006/ DM[redacted]-051/ [redacted] **Species and strain:** Rat, Crl:CD(SD) **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** 1 day						
	Location in CTD: 4.2.3.1-1						
Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Dose (mg/kg)						**Human** [#]
	Female			Male			45 mg/person b.i.d
	30	100	300	30	100	300	
Cmax (μ g/mL)	13.8	26.6	35.5	10.0	12.7	24.2	0.805
Tmax (h)	1.0	2.0	4.0	2.0	2.0	4.0	-
AUCinf (μ g·h/mL) [b]	176	325	576	81.0	142	282	7.34
AUCinf/Dose (μ g·h/mL)/(mg/kg)	5.88	3.25	1.92	2.70	1.42	0.939	-

a Mean values are listed (N = 3 males, N = 3 females).
b Area under the plasma concentration-time curve (AUCinf) for a dosing interval from time 0 extrapolated to infinity.
[1]: During nonclinical drug development, binimetinib (MEK162) was referred to as ARRY-215311. For clinical drug development, ARRY-215311 was assigned a new Array BioPharma compound number ARRY-438162. This was solely an administrative change, and there were no changes to the chemistry or method of manufacture and controls of the compound
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

Report Title: Pharmacokinetic analysis of the study entitled "28 day repeat-dose oral toxicity study of ARRY-215311 in rats followed by a 4-week recovery"
Study No.: 1140-007/ DM[redacted]-052/[redacted]
Species and strain: Rat, Crl:CD(SD)
Method of administration: Oral gavage
Duration of dosing: 28 days
Duration of recovery: 28 days
Location in CTD: 4.2.3.2-1

Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Time Period (Day)	Daily dose (mg/kg)								**Human [#]**
		Female				Male				45 mg/person b.i.d
		10	30	100	300	10	30	100	300	
Cmax(μ g/mL)	1	NA[b]	11	17.8	22.6	NA	7.93	16.6	15.6	0.805
	27	6.05	11.2	14.6	NA	4.55	8.00	12.9	NA	
Tmax (h)	1	NA	0.5	2.0	4.0	NA	1.0	1.0	4.0	-
	27	0.5	0.5	0.5	NA	0.5	4.0	4.0	NA	-
AUCtau (μ g·h/mL) [c]	1	NA	127	196	348	NA	70	142	183	7.34
	27	56.5	76.6	142	NA	32.1	79.9	128	NA	
AUCt/Dose (μ g·h/mL)/(mg/kg)	1	NA	4.24	1.96	1.16	NA	2.33	1.42	0.611	-
	27	5.65	2.55	1.42	NA	3.21	2.66	1.28	NA	-
t1/2 (h)	1	NA	10.1	62.5	47.0	NA	7.92	5.58	44.4	-
	27	7.25	8.17	13.9	NA	4.79	5.72	4.84	NA	-

a: Mean values are listed (N = 3 males, N = 3 females).
b: Not applicable (NA) because rats did not receive the indicated dose on the indicated day. Due to an error in the protocol, rats were dosed at 30, 100, and 300 mg/kg for the first three days of this study. Dose administration levels were rectified on Day 4.
c: Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval (AUCtau) is from the time of dosing ARRY-438162 to 24 hours postdose.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-438162 (MEK162)

Report Title: Toxicokinetic analysis of the study entitled "26-week repeat-dose oral toxicity study of ARRY-438162 in rats followed by a 4-week recovery"
Study No.: 1140-029/ DM[redacted]-016 / [redacted]
Species and strain: Rat, Crl:CD(SD)
Method of administration: Oral gavage
Duration of dosing: 13 weeks/26 weeks
Duration of recovery: 4 weeks/4 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-2

Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Time period (Day)	Daily dose (mg/kg)									**Human [#]**
		Female			Male			Female + Male			45 mg/person b.i.d
		1	3	10	1	3	10	1	3	10	
Cmax (μg/mL)	1	0.77	3.33	8.32	0.48	1.74	4.19	0.62	2.53	6.26	0.805
	27	1.08	5.05	9.60	0.75	2.02	5.85	0.92	3.54	7.72	
	90	1.43	6.11	12.4	1.16	2.78	11.6	1.30	4.45	12.0	
	180	2.00	7.24	14.5	1.37	2.93	6.35	1.68	5.09	10.4	
Tmax (h)	1	0.50	0.50	2.00	1.00	1.00	0.50	0.75	0.75	1.25	-
	27	0.50	0.50	2.00	1.00	1.00	1.00	0.75	0.75	1.50	-
	90	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	4.00	0.50	0.75	2.50	-
	180	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	2.00	0.50	0.75	1.50	-
AUCtau (μg·h/mL) [b]	1	5.35	18.0	70.4	3.34	9.89	39.9	4.35	13.9	55.1	7.34
	27	7.51	23.9	67.5	4.60	10.8	39.0	6.05	17.4	53.2	
	90	11.4	29.5	86.7	6.74	15.9	77.9	9.06	22.7	82.3	
	180	11.0	29.7	83.2	6.20	15.2	60.4	8.61	22.5	71.8	
AUCtau/Dose (μg·h/mL)/(mg/kg)	1	5.35	6.00	7.04	3.34	3.30	3.99	4.35	4.65	5.51	-
	27	7.51	7.97	6.75	4.60	3.60	3.90	6.05	5.79	5.32	-
	90	11.4	9.83	8.67	6.74	5.31	7.79	9.06	7.57	8.23	-
	180	11.0	9.89	8.32	6.20	5.08	6.04	8.61	7.48	7.18	-
t1/2 (h)	1	4.17	6.31	3.81	4.16	3.63	3.53	4.17	4.97	3.67	-
	27	4.86	5.61	4.32	5.10	5.92	4.21	4.98	5.77	4.27	-
	90	5.32	6.81	5.38	4.22	4.98	4.18	4.77	5.90	4.78	-
	180	5.50	5.42	3.09	3.83	3.56	6.12	4.67	4.49	4.61	-

a: Mean values are listed (N = 3 males, N = 3 females).
b: Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval (AUCtau) is from the time of dosing ARRY-438162 to 24 hours postdose.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-438162 (MEK162)

		Report Title: Toxicokinetic analysis of the study entitled "26-week repeat-dose oral toxicity study of ARRY-438162 in rats followed by a 4-week recovery" **Study No.:** 1140-029/ DM[redacted]-016 / [redacted] **Species and strain:** Rat, Crl:CD(SD) **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** 13 weeks/26 weeks **Duration of recovery:** 4 weeks/4 weeks									
		Location in CTD: 4.2.3.2-2								
Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Time period (Day)	Daily dose (mg/kg)								**Human [#]**
		Female			Male			Female + Male			45 mg/person b.i.d
		1	3	10	1	3	10	1	3	10	
MRT (h)	1	6.18	5.89	6.14	4.32	5.81	5.96	5.25	5.85	6.05	-
	27	6.06	5.64	5.95	3.81	5.74	5.35	4.94	5.69	5.65	-
	90	6.38	6.09	6.54	5.25	5.49	5.47	5.82	5.79	6.01	-
	180	4.09	3.81	3.04	3.88	3.92	3.56	3.99	3.87	3.30	-

a: Mean values are listed (N = 3 males, N = 3 females).
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: MEK162

		Report title: An oral (gavage) range-finding toxicity study in the juvenile rat - Determination and toxicokinetics of MEK162 in male and female rat plasma - **Study No.:** 9000303/ DMPK R[redacted]70611 **Species and strain:** Rat, Crl:CD(SD) **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** 1 month (from PND10-40)						
		Location in CTD: 4.2.3.5.4-1						**Human** [#]
Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Time Period (PND)	Phase I (Dose range finding study)						45 mg/person b.i.d
		Daily dose (mg/kg)						
		Female			Male			
		3 [b]	10	30 [c]	3 [b]	10	30 [c]	
Cmax (ng/mL)	10	5100	12800	18700	5010	13700	21600	805
	16	7280	12600	-	6300	10900	-	
	18	-	14700	-	-	16400	-	
Tmax (h)	10	3	3	7	3	3	7	-
	16	3	3	-	3	3	-	-
	18	-	3	-	-	3	-	-
AUCtau (ng·h/mL) [d]	10	58200	184000	338000	56100	202000	382000	7340
	16	90400	197000	-	69300	174000	-	
	18	-	182000	-	-	212000	-	
AUCtau/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)	10	19400	18400	11300	18700	20200	12700	-
	16	30100	19700	-	23100	17400	-	-
	18	-	18200	-	-	21200	-	-

PND: Postnatal day
a: Mean values are listed;:N = 10 males, N = 10 females in each Phase for TK.
b: No TK samples were taken on Day 18 for this group.
c: Due to early termination of this group, TK data only available for Day 10.
d: Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval (AUCtau) is from the time of dosing ARRY-438162 to 24 hours post-dose.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: MEK162

		Report title: An oral (gavage) range-finding toxicity study in the juvenile rat - Determination and toxicokinetics of MEK162 in male and female rat plasma - **Study No.:** 9000303/ DMPK R[redacted]70611 **Species and strain:** Rat, Crl:CD(SD) **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** 1 month (from PND10-40)						
		Location in CTD: 4.2.3.5.4-1						
Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Time Period (PND)	Phase II (Main study)						**Human [#]**
		Daily dose (mg/kg)						45 mg/person b.i.d
		Female			Male			
		1	3	10 [e]	1	3	10 [e]	
Cmax (ng/mL)	25	1100	3040	-	694	2690	-	805
	40	1270	3560	-	822	2350	-	
Tmax (h)	25	3	3	-	3	3	-	-
	40	1	1	-	1	1	-	-
AUCtau (ng·h/mL) [d]	25	9760	24400	-	8020	20200	-	7340
	40	10500	22400	-	6190	13700	-	
AUCtau/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)	25	9760	8140	-	8020	6730	-	-
	40	10500	7470	-	6190	4570	-	-

PND: Postnatal day
a: Mean values are listed;:N = 10 males, N = 10 females in each Phase for TK.
d: Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval (AUCtau) is from the time of dosing ARRY-438162 to 24 hours post-dose.
e: Due to early termination of this group on Day 18, no TK data was obtained.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

	Report title: Toxicokinetic analysis of ARRY-215311 and its amide metabolite (AR00426618) from the study entitled "Range-finding study for effects on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits" **Study No.:** 1140-022/ DM[redacted]-027 **Species and strain:** Rabbit, New Zealand White **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** pc6-pc18
	Location in CTD: 4.2.3.5.2-2

Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]						
Parameters	Time Period (pc)	Daily dose (mg/kg)				**Human [#]**
		3	10	30	100	45 mg/person b.i.d
Cmax (μg/mL)	6	1.84	7.73	10.6	19.9	0.805
	18	1.64	1.89	2.70	2.57	
Tmax (h)	6	1.38	1.50	1.25	2.25	-
	18	0.50	1.38	1.50	1.00	-
AUC0-12h (μg·h/mL)	6	6.68	24.9	46.1	112	7.34
	18	5.90	10.4	17.0	14.2	
AUC0-12h/Dose (μg·h/mL)/(mg/kg)	6	2.23	2.49	1.54	1.12	-
	18	1.97	1.04	0.57	0.14	-
MRT (h)	6	3.19	3.62	3.68	8.93	-
	18	5.63	4.75	8.95	3.59	-
Toxicokinetic Parameters for AR00426618 (amide)						
Cmax (μg/mL)	6	NA [b]	NA	0.207	0.678	-
	18	0.549	0.629	4.02	1.65	-
Tmax (h)	6	NA	NA	1.00	5.00	-
	18	4.00	5.00	5.63	12.0	-
AUC0-12h (μg·h/mL)	6	NA	NA	1.15	6.10	-
	18	2.43	6.22	33.6	12.4	-

pc: post-coitum day
a: Mean values are listed (N = 4 per group, except N = 1 per group for the 100 mg/kg dose on GD 18).
b: Not applicable (NA) as the values could not be accurately assessed due to the low concentrations of AR00426618.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

	Report Title: Pharmacokinetic analysis of the study entitled "A 4-week toxicity study of ARRY-215311 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus monkeys, with a 4-week recovery period" **Study No.:** [redacted]00028/ DM[redacted]-053/ [redacted] **Species and strain:** Monkey, Cynomolgus **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** 28 days **Duration of Recovery**: 28 days
	Location in CTD: 4.2.3.2-3

Toxicokinetic Parameters for ARRY-438162 [a]	Time Period (Day)	Daily dose (mg/kg)									**Human** [#]
		Female			Male			Female + Male			45 mg/person b.i.d
		1	3	10	1	3	10	1	3	10	
Cmax (μ g/mL)	1	0.222	0.395	0.999	0.212	0.406	0.780	0.217	0.400	0.889	0.805
	14	0.226	0.246	0.581	0.121	0.325	0.464	0.173	0.286	0.522	
	28	0.242	0.265	0.632	0.140	0.319	0.711	0.191	0.292	0.672	
Tmax (h)	1	1.6	1.0	1.0	1.4	1.6	1.0	1.5	1.3	1.0	-
	14	1.0	1.0	1.4	3.0	1.2	2.0	2.0	1.1	1.7	-
	28	1.2	1.2	1.0	1.4	1.4	1.5	1.3	1.3	1.3	-
AUC0-12h (μ g·h/mL) [b]	1	0.936	1.72	3.65	0.843	2.02	2.98	0.890	1.87	3.31	7.34
	14	1.09	1.52	2.23	0.710	1.90	3.13	0.898	1.71	2.68	
	28	0.948	1.12	2.20	0.587	1.85	2.85	0.767	1.48	2.52	
AUC0-12h/Dose (μ g·h/mL)/(mg/kg/day)	1	0.936	0.573	0.365	0.843	0.675	0.298	0.890	0.624	0.331	-
	14	1.09	0.507	0.223	0.710	0.633	0.313	0.898	0.570	0.268	-
	28	0.948	0.373	0.220	0.587	0.617	0.285	0.767	0.495	0.252	-
t1/2 (h)	1	5.01	8.17	13.5	4.35	6.43	15.7	4.68	7.30	14.6	-
	14	3.81	8.49	4.23	4.60	8.30	13.5	4.21	8.40	9.37	-
	28	4.80	8.26	8.17	9.06	12.2	5.61	6.93	10.2	6.89	-

a: Mean values are listed for females (N = 5), males (N = 5) and the average for both sexes (female + male, N = 10).
b: Area under the plasma concentration-time curve is from time 0 to 12 hours.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-438162 (MEK162)

	Report Title: Toxicokinetic analysis of the study entitled "A 9-month toxicity study of ARRY-438162 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus monkeys, with a 3-month recovery period" **Study No.:** [redacted]00117/ DM[redacted]-017/[redacted] **Species and strain:** Monkey, Cynomolgus **Method of administration:** Oral gavage **Duration of dosing:** 3 (interim) to 9 (terminal) months, **Duration of Recovery:** 3 months
	Location in CTD: 4.2.3.2-4

Toxicokinetic Parameters (Standard Deviation) for ARRY-438162 [a]	Time Period (Day)	Daily dose (mg/kg)			**Human [#]**
		Female + Male			45 mg/person b.i.d
		0.2	2	5	
Cmax (μ g/mL)	1	0.025 (0.021)	0.296 (0.153)	0.581 (0.343)	0.805
	28	0.027 (0.009)	0.259 (0.053)	0.377 (0.143)	
	90	0.017 (0.005)	0.207 (0.073)	0.322 (0.131)	
	180	0.023 (0.012)	0.322 (0.173)	0.342 (0.139)	
	270	0.015 (0.004)	0.215 (0.106)	0.354 (0.236)	
Tmax (h)	1	3.06 (2.29)	1.70 (2.21)	2.70 (2.72)	-
	28	1.55 (0.94)	1.00 (0.00)	1.60 (1.10)	-
	90	1.50 (0.76)	1.20 (0.42)	1.45 (0.94)	-
	180	1.80 (1.23)	1.30 (0.95)	1.56 (1.01)	-
	270	2.33 (1.58)	1.20 (0.42)	1.67 (1.32)	-
AUCtau (μ g·h/mL) [b]	1	0.233 (0.073)	1.93 (0.38)	4.47 (0.91)	7.34
	28	0.175 (0.057)	1.69 (0.38)	2.61 (0.76)	
	90	0.208 (0.070)	1.52 (0.43)	2.66 (0.90)	
	180	0.259 (0.074)	1.80 (0.42)	2.50 (0.58)	
	270	0.202 (0.042)	1.60 (0.72)	2.75 (1.08)	

a: Mean values (± standard deviation) are listed. At the 0.2 and 5 mg/kg dose levels, N = 10 for Days 1, 28 and 90, and N = 5 for Days 180 and 270, except for females at the 5 mg/kg dose on Days 180 and 270 where N = 4. At 2 mg/kg, N = 5 for all days and gender.
b: Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval (AUCtau) is from the time of dosing ARRY-438162 to 24 hours postdose. The plasma concentration for pre-dose time points were used also as the 24 hour (trough) concentration for modeling.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) [2.7.2.2.2.2]

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-438162 (MEK162)

	Report Title: Toxicokinetic analysis of the study entitled "A 9-month toxicity study of ARRY-438162 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus monkeys, with a 3-month recovery period" **Study No.:** [redacted]00117/ DM[redacted]-017/[redacted] **Species and strain:** Monkey, Cynomolgus **Method of administration:** Oral gavage, **Duration of dosing:** 3 (interim) to 9 (terminal) months, **Duration of Recovery:** 3 months
	Location in CTD: 4.2.3.2-4

Toxicokinetic Parameters (Standard Deviation) for ARRY-438162 [a]	Time Period (Day)	Daily dose (mg/kg)			**Human [#]**
		Female + Male			45 mg/person b.i.d
		0.2	2	5	
AUCtau/D (μ g·h/mL) [b]/(mg/kg)	1	1.16 (0.365)	0.964 (0.190)	0.893 (0.182)	-
	28	0.88 (0.285)	0.847 (0.190)	0.523 (0.152)	-
	90	1.04 (0.35)	0.762 (0.215)	0.531 (0.180)	-
	180	1.30 (0.37)	0.901 (0.210)	0.499 (0.116)	-
	270	1.01 (0.21)	0.800 (0.360)	0.549 (0.216)	-
t1/2 (h)	1	NA [c] (NA)	6.15 (1.32)	15.8 (40.4)	-
	28	NA (NA)	12.2 (15.1)	8.20 (3.81)	-
	90	NA (NA)	9.24 (3.85)	10.7 (9.4)	-
	180	NA (NA)	7.81 (1.87)	10.1 (8.2)	-
	270	NA (NA)	6.96 (2.40)	7.20 (2.74)	-
MRT (h)	1	NA (NA)	4.78 (0.78)	5.10 (0.70)	-
	28	NA (NA)	6.48 (1.39)	7.00 (1.41)	-
	90	NA (NA)	6.80 (1.51)	7.38 (1.55)	-
	180	NA (NA)	6.21 (1.23)	6.98 (0.95)	-
	270	NA (NA)	6.69 (1.49)	6.61 (1.17)	-

a: Mean values (± standard deviation) are listed. At the 0.2 and 5 mg/kg dose levels, N = 10 for Days 1, 28 and 90, and N= 5 for Days 180 and 270, except for females at the 5 mg/kg dose on Days 180 and 270 where N = 4. At 2 mg/kg, N = 5 for all days and gender.
b: Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval (AUCtau) is from the time of dosing ARRY-438162 to 24 hours postdose. The plasma concentration for pre-dose time points were used also as the 24 hour (trough) concentration for modeling.
c: NA: Not applicable. The t1/2 and MRT values could not be accurately assessed due to the low concentrations of ARRY-438162.
#: Mean Cmax and estimated AUC0-24h of binimetinib at Day 15 achieved in the adult Japanese patients with advanced solid tumors after administration of binimetinib at the dose of 45 mg/person b.i.d. for 28 days. (Study No.: CMEK162X1101) ［2.7.2.2.2.2］

2.6.7.4 Toxicology: Drug Substance

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311, ARRY-438162 (MEK162)

Batch No.	Puritiy (%)	Impurities (Area %)								Study Number	Type of Study
		513-12	524-12	528-12	514-12	516-12	525-12	527-12	071-11		
Regulatory specification	Drug substnace			[redacted]			[redacted]				
	Drug pruduct				[redacted]						
ARRY-215311-10 [a]	99.4	0.20	ND	0.10	0.12	ND				1140-006	Single-Dose Toxicity, Rat
										1140-007	Repeat-Dose Toxicity, Rat, 1 month
										[redacted]00028	Repeat-Dose Toxicity, Monkey, 1 month
										[redacted]14[redacted].503.	Genotoxicity (Ames)
										[redacted]14[redacted].704.	Genotoxicity (Mouse lymphoma TK assay)
										[redacted]14[redacted].123	Genotoxicity (Mouse micronucleus)
										[redacted]30230	Local Tolerance (Gastric irritation test in rats)
ARRY-438162-00-03 [b]	98.0	0.19	0.16	0.35	0.21	ND				1140-029	Repeat-Dose Toxicity, Rat, 6 months
										[redacted]00117	Repeat-Dose Toxicity, Monkey, 9 months

ND: Not detected.

a: This drug substance lot is identified as ARRY-215311 and AR00215311-10. These multiple identifications are solely administrative changes, and there have been no changes to the chemistry, manufacturing and controls of the drug substance lot.

b: This drug substance lot is identified as ARRY-438162-00-03 and AR00438162-02. These multiple identifications are solely administrative changes, and there have been no changes to the chemistry, manufacturing and controls of the drug substance lot.

2.6.7.4 Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

Batch No.	Puritiy (%)	Impuritie (Area %)								Study Number	Type of Study
		513-12	524-12	528-12	514-12	516-12	525-12	527-12	071-11		
Regulatory specification	Drug substnace	[redacted]									
	Drug pruduct	[redacted]									
L-ARR05-168-01	99.4	0.21	0.12	ND	0.19	0.06				1140-026	Reproductive and Developmental Toxicity (rat Seg II)
										1140-022	An oral gavage dose range finding study of embryo-fetal development in the rabbit
										1140-023	Reproductive and Developmental Toxicity (rabbit Seg II)
1010000502	100.0					<0.05	<0.05	<0.05	0.09	9000303	Juvenile Toxicity (Dose-finding study in juvenilerats)
111301	98.0									502321	Primary skin irritation/corrosion study in rabbits
L-ARR08-133	100.1	<0.02	0.08	<0.02	<0.05	<0.02				8248555	*In vitro* NRU phototoxicity study
L-ARR08-137	99.1	0.08	<0.05	<0.02	0.11	<0.02				[redacted]38063	Photosensitizing potential with the murine LLNA

ND: Not detected
NRU: Neutral Red Uptake
LLNA: Local Lymph Node Assay

2.6.7.5 Single-Dose Toxicity

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg/day)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number	Location in CTD
Rat/ Sprague-Dawley	Gavage (1.0 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween80 in water/ suspension)	0, 30, 100, 300	10M/10F per toxicology group; 6M/6F per toxicokinetic group	300	>300	• No test article related mortalities were observed at any doses. • 30 mg/kg: o Males only: increase in ALT o Females only: mineralizations of glandular stomach and ovaries, sparse hair on abdomen o Increases in phosphorous and AST, decrease in chloride • 100 mg/kg: o Males only: slight decrease in body weight gain; significant decrease in food consumption; mild increase in neutrophils (~2 fold) o Females only: increases in AST and ALT o Increase in phosphorous, decreases in sodium and chloride o Mineralizations of glandular stomach and ovaries	1140-006	4.2.3.1-1

2.6.7.5 Single-Dose Toxicity (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg/day)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number	Location in CTD
Rat/ Sprague-Dawley	Gavage (1.0 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween80 in water/ suspension)	0, 30, 100, 300	10M/10F per toxicology group; 6M/6F per toxicokinetic group	300	>300	• 300 mg/kg: o Males only: slight decrease in body weight gain; significant decrease in food consumption; decrease in sodium o Mineralization of glandular stomach and mineralization of ovaries o Mild increases in neutrophils (2-3 fold) o Increases in ALT AST and phosphorous, decrease in chloride • Sparse hair on abdomen noted in females ; not dose-related • No meaningful differences in clinical chemistry parameters at termination • No test article-related changes in organ weight, ophthalmoscopic and macroscopic examinations • Higher exposure in female rats (Cmax = 13.8, 26.6, and 35.5 μ g/mL versus dose) than male rats (Cmax = 10.0, 12.7, and 24.2 μ g/mL). • Mean AUCinf value for females was 2.2-fold higher than for males. Mean Tmax increased from 1.5 to 4.0 hours with increasing dose; no sex-related differences in Tmax.	1140-006 (continued)	4.2.3.1-1

2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies

No non-pivotal general toxicology studies were performed.

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity: Overview of Pivotal Studies

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-438162 (MEK162)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL or NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/Sprague-Dawley	PO (1.0 w/v% CMC and 0.5 vol% Tween 80 in water/ suspension)	28 days	0, 10, 30, 100, 300 [a]	15M/15F per toxicology group; 6M/6F per toxicokinetic group	NOAEL: could not be determined	• Some mid-dose (4/15) and most high dose (9/15) females had marked hair loss on dorsal neck and head areas. • Dose related increase in neutrophils and monocytes and decrease in lymphocytes in low dose females and both sexes at the high dose. • Mild (<2X), dose-related increases in ALT, AST, BUN and phosphorus and slight decreases in calcium and albumin and A/G ratio were seen in males and females on Days 14 and/or 29. • Possible ARRY-438162-related decrease in absolute and/or relative heart, pituitary, thymus and spleen weights with increases in lung/body weight and absolute and/or relative adrenal weights was seen sporadically in the mid and high-dose groups. All resolved at recovery. • Microscopic histopathology: o Dose-related tissue mineralization glandular stomach, Harderian glands, heart, kidneys, lung; sporadic instances in aorta, lung, tongue, adrenal, intestines pituitary, pancreas, prostate and ovaries. o Skin erosion, inflammation and ulceration in female rats at primary necropsy; dose-related with respect to frequency and severity; seen in high dose males only on Day 29. o Minimal to mild bone marrow changes (e.g., osteopenia, fibro-osseous proliferation, focal necrosis, increases femoral growth) in high dose with male predominance. • No test article-related changes in body weight, food consumption, ophthalmoscopic examinations and urinalysis	1140-007

a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg/day was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg/day, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity: Overview of Pivotal Studies (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311, ARRY-438162 (MEK162)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL or NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/Sprague-Dawley	PO (1.0 w/v% CMC and 0.5 vol% Tween 80 in water/ suspension)	28 days	0, 10, 30, 100, 300 [a]	15M/15F per toxicology group; 6M/6F per toxicokinetic group	NOAEL: could not be determined	• All clinical pathology, macroscopic observations and microscopic findings in skin and bone marrow were reversible on Day 56. Tissue mineralization was still present in a subset of organs on Day 56: thus, this finding was only partially reversible. • Exposure was higher in female rats than male rats (1.5-fold based on AUCtau). • Tmax increased from 0.5 to 4.0 hours with increasing dose. • No trend in increasing or decreasing exposure for a given dose during the 28-day period for males or females. Exposure increased in a less than proportional manner with dose in both males and females.	1140-007 (continued)
Rat/Sprague-Dawley	PO (1.0 w/v% CMC and 0.5 vol% Tween 80/ suspension)	6 months (interim sacrifice at 3 months for all dose groups)	0, 1, 3, 10	30M/30F per toxicology group; 10M/10F per toxicokinetic group ; 5M/5F for control group	NOAEL: Male rats: could not be determined Female rats:1	• Dose-related scabbing in various areas of the body (face, shoulder, dorsal surface, thoracic, abdominal, sacral, lumbar, and cervical regions) in both sexes; greater frequency and at a lower dose in female rats compared to male rats. Complete recovery of this finding in male rats and partial recovery in female rats. • There were significant decreases in PTH with variable changes in vitamin D in the high dose animals. • Primary histopathology findings were dose-related skin abnormalities including exudates, erosions, inflammation with near complete resolution of these findings in recovery animals. • No test article-related changes in body weight, food consumption, ophthalmoscopic examinations, blood and urine tests • Exposure was higher in female rats than male rats (1.7-fold based on AUCtau). • Trend of increasing Cmax value from Day-1 to Day-180, and an increasing AUCtau value from Day-1 to Day-90 • Mean dose-normalized AUCtau values were approximately equivalent with dose, but increased with day.	1140-029

a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg/day was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg/day, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity: Overview of Pivotal Studies (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311 (MEK162)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL or NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	PO (1.0 w/v% CMC and 0.5 vol% Tween 80/ suspension)	28 days	0, 1, 3, 10	5M/5F per group	NOAEL:3	• Well tolerated at 1 and 3 mg/kg/day. • Watery stool at 10 mg/kg/day from Day 7. • Morbidity in 2/10 high-dose animals requiring humane sacrifice on Days 14 and 28. Clinical pathology, macro- and microscopic changes consistent with moderate to severe inflammation of the large intestine in these two animals. • Remaining high-dose animals showed microscopic changes in the large intestine consistent with inflammation and bone marrow erythroid hypercellularity. All findings were absent in the recovery animals. • No test article-related changes were noted in body and organ weights, ECG, blood pressure, ophthalmoscopic examinations, urinalysis • Generally equivalent exposure in male and female monkeys (higher exposure in females at 1 mg/kg/day on Day 1). • There was a trend of decreasing Cmax value versus day for all doses between Days 1 and 14, however the Cmax and AUC0-12h values increased versus dose	[redacted]00028

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity: Overview of Pivotal Studies (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-438162 (MEK162)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL or NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number

Monkey/ Cynomolgus	PO (1.0 w/v% CMC and 0.5 vol% Tween 80/ suspension)	9 months (interim sacrifice at 3 and 4 months for control, and low and high dose groups)	0, 0.2, 2, 5	10M/10F per group (except 2 mg/kg group which had 5M/5F per group)
				
				35M/35F total
					NOAEL: 0.2	• Well tolerated at 0.2 and 2 mg/kg/day.
						• Pronounced watery feces at 5 mg/kg/day with some body weight loss. Resolved during recovery.
						• Morbidity in 1/20 high-dose animals requiring humane sacrifice on Day 155. Clinical pathology, macro- and microscopic changes consistent with mild to moderate inflammation of the large intestine in this animal.
						• Clinical Pathology:
						  • No effects at 0.2 mg/kg/day
						  • At 2 mg/kg/day, decreased albumin
						  • At 5 mg/kg/day, increased BUN, phosphorus and globulin and decreased albumin and A:G; most prominent at Day 28 minimal to mild hematology changes including decreased red blood cell mass (RBC count, Hct, and Hb concentrations); increased reticulocyte counts; increased mean corpuscular volume; decreased mean corpuscular hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin concentration; increased platelet counts; and increased monocyte and neutrophil counts.
						  • All changes resolved during recovery
						• Macroscopic pathology:
						  • At 5 mg/kg/day, watery contents of colon (only at Day 120)
							[redacted]00117

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity: Overview of Pivotal Studies (continued)

Test Article: Binimetinib; Array BioPharma internal code names: ARRY-215311, ARRY-438162 (MEK162)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL or NOEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	PO (1.0 w/v% CMC and 0.5 vol% Tween 80/ suspension)	9 months (interim sacrifice at 3 and 4 months for control, and low and high dose groups)	0, 0.2, 2, 5	10M/10F per group (except 2 mg/kg group which had 5M/5F per group) 35M/35F total	NOAEL: 0.2	• Microscopic pathology: ○ Target organs were large intestine, liver and bone marrow (most prominent and with greater severity in 5 mg/kg/day group with sporadic occurrence in other dose groups) ○ Large intestine: minimal to mild degeneration of the luminal epithelium, increased mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates and mucosal hyperplasia in the cecum, colon, and/or rectum Liver: Minimal to mild mixed cell infiltrates in the parenchyma of the liver (suggests low-grade inflammation secondary to ARRY-438162-associated alterations in gastrointestinal mucosal integrity). ○ Bone marrow (only at Day 92): erythroid hypercellularity • No test article-related changes were noted in ECG, blood pressure, ophthalmoscopic examinations, urinalysis, organ weights • All changes resolved during recovery • Equivalent exposure in male and female; C_{max} and AUC_{tau} values increased versus dose; mean T_{max} value for all days, doses and sexes was 1.76 hours. • Dose proportionality and consistency in exposure was maintained on subsequent days at the 0.2 and 2 mg/kg/day dose levels. At 5 mg/kg/day, on Day 28 compared to Day 1, there was a statistically significant ($p < 0.001$) decrease in mean C_{max} and AUCtau values. The decrease in AUCtau of ~40% was maintained on subsequent days.	[redacted]00117 (continued)

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies

2.6.7.8A 1-month repeated dose toxicity study in rats

Report Title: 28-day repeat-dose oral toxicity study of ARRY-215311 in rats followed by a 4-week recovery		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** 28 days	**Study No.:** 1140-007
Initial Age: 6 weeks of age	**Recovery period:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2-1
Date of First Dose: 24 August 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	
	Vehicle/Formulation: 1.0 w/v%CMC and 0.5 vol% Tween 80 in water/ suspension	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: Not determined		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		10 [a]		30 [a]		100 [a]		300 [a]	
Number of Animals		M:15	F:15	M: 15	F: 15	M: 15	F:15	M: 15	F:15	M: 15	F:15
Toxicokinetics [b]		M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
AUC0-24h (μg·h/mL)	Day 1	-	-	ND	ND	70	127	142	196	183	348
	Day 27	-	-	32.1	56.5	79.9	76.6	128	142	ND	ND
Cmax (μg/mL)	Day 1	-	-	ND	ND	7.93	11	16.6	17.8	15.6	22.6
	Day 27	-	-	4.55	6.05	8.00	11.2	12.9	14.6	ND	ND
Noteworthy Findings											
Died or Sacrificed Moribund [c]		0	1	0	0	1	0	1	1	-	-
Clinical Observations (number of observations)											
Hair loss		0	0	0	0	0	7	0	14	-	-

-: not evaluated
ND: Rats did not receive the indicated dose on the indicated day.
a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.
b: Mean values are listed (N = 3 males, N = 3 females).
c: Cause of death: in the control animal was gavage trauma; in mid-dose animal it was not clearly determined; in the 2 high-dose animals may have been related to administration of ARRY-215311 based on microscopic findings of moderate to severe mineralization in the heart, aorta, lungs and kidneys.

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8A 1-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-007 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10 [a]		30 [a]		100 [a]		300 [a]	
Number of Animals	M:15	F:15	M: 15	F: 15	M: 15	F:15	M: 15	F:15	M: 15	F:15
Hematology [d] (Day 14; Day 29)										
Neutrophils	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	↑2.71; ↑4.14	↑1.80; ↑2.12	↑3.42; ↑4.01	-	-
Lymphocytes	NA	NA	NSC; NSC	↓27; NSC	↓32; NSC	↓33; NSC	↓33; NSC	↓32; ↓23	-	-
Monocytes	NA	NA	NSC; ↓41	NSC; NSC	NSC; NSC	↑2.09; ↑2.13	↑1.55; NSC	↑2.47; ↑2.07	-	-
Serum Chemistry [d] (Day 14; Day 29)										
AST	NA	NA	↑1.21; NSC	↑1.21; ↑1.33	↑1.38; ↑1.33	↑1.48; ↑1.58	↑1.62; ↑1.59	↑1.62; ↑1.86	-	-
ALT	NA	NA	NSC; NSC	↑1.21; ↑1.33	↑1.31; ↑1.38	↑1.32; ↑1.63	↑1.55; ↑1.68	↑1.62; ↑1.94	-	-
Total protein	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; ↓7	↓7; ↓8	-	-
Albumin	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	↓6; ↓8	↓12; ↓17	↓7; ↓12	↓18; ↓24	-	-
A/G	NA	NA	NSC; NSC	↓ 13; ↓ 17	↓ 8; NSC	↓ 16; ↓ 28	↓ 10; ↓ 12	↓ 25; ↓ 36	-	-
BUN	NA	NA	NSC; ↑1.26	NSC; NSC	NSC; ↑1.43	NSC; ↑1.38	NSC; ↑1.36	↑1.12; ↑1.52	-	-
Calcium	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; ↓5	NSC; ↓6	NSC; ↓6	-	-
Phosphorus	NA	NA	NSC; NSC	↑1.17; ↑1.14	NSC; ↑1.18	↑1.15; ↑1.20	↑1.12; ↑1.20	↑1.26; ↑1.34	-	-
Organ Weights (% [e])										
Heart	NA	NA	NSC	NSC	↓13	NSC	↓12	↓12	-	-
Pituitary	NA	NA	NSC	NSC	NSC	↓16	↓16	↓21	-	-
Lung	NA	NA	NSC	NSC	NSC	NSC	↑14	NSC	-	-
Thymus	NA	NA	NSC	NSC	NSC	NSC	NSC	↓28	-	-
Adrenals	NA	NA	NSC	NSC	NSC	↑27	↑30	↑21	-	-
Spleen	NA	NA	NSC	NSC	NSC	↓28	NSC	↓35	-	-

-: not evaluated, NSC: no significant change

a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.

d: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control. ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.

e: 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 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8A 1-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-007 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10 [a]		30 [a]		100 [a]		300 [a]	
Gross Pathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [f]										
Number of animals examined[†]	M:10	F:11(1)	M:10	F:10	M:10(1)	F:10	M:11(1)	F:10(1)	-	-
Skin										
Scab formation	0	0	0	0	0	1+++	1++	2(1)++, 2+++, 1++++	-	-
Abrasion	0	0	0	0	0	1+++	0	0	-	-
Alopecia	0	0	0	0	0	1++	0	1++	-	-
Aorta Thickening	0	0	0	0	0	0	0	1(1)++	-	-
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [f]										
Number of animals examined[†]	M:10	F:11(1)	M:10	F:10	M:10(1)	F:10	M:11(1)	F:10(1)	-	-
Skin										
Erosion/ulcer	0	0	0	0	0	2+, 1++, 1+++	1+, 1++	2+, 4++, 2(1)+++	-	-
Exudate epidermal surface	0	0	0	1+	0	3++, 1+++	1+, 1++	2+, 4(1)++, 2+++	-	-
Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	1+	0	-	-
Epidermal hyperplasia	0	0	0	2+	0	4+, 2++	1++	3+, 4(1)++	-	-
Subacute inflammation	0	0	0	0	0	1+, 1++	1+	1+, 1++	-	-
Chronic inflammation	0	0	0	0	0	1++	0	0	-	-
Stomach, glandular										
Mineralization	1+	2+	7+, 2++	4+, 5++	3+, 6++, 1(1)+++	1+, 6++, 2+++	11(1)+++	3++, 7(1)+++	-	-
Vascular mineralization	0	0	0	0	1+	0	2+	0	-	-

-: not evaluated, [†]: Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the dead animals are shown in parentheses.
a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.
f: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8A 1-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-007 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10 [a]		30 [a]		100 [a]		300 [a]	
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [f]										
Number of animals examined[†]	M:10	F:11(1)	M:10	F:10	M:10(1)	F:10	M:11(1)	F:10(1)	-	-
Duodenum										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1+	1(1)+	-	-
Vascular mineralization	0	0	0	0	0	0	1(1)+	0	-	-
Colon										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1(1)+	0	-	-
Heart										
Subacute inflammation	0	0	0	0	0	0	1(1)++	1(1)+	-	-
Myofiber mineralization	0	0	0	0	0	0	1(1)++	1(1)+	-	-
Vascular mineralization	0	0	0	0	1+	1+	1+, 1(1)++, 1+++	1+, 1(1)+++	-	-
Aorta										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1++, 1(1)+++	1(1)++++	-	-
Kidney										
Tubular mineralization	0	6+	0	6+	0	7+	3+, 1(1)++	8+, 1(1)++	-	-
Vascular mineralization	0	0	0	0	1+	0	2(1)+, 1++	1(1)++	-	-
Lungs										
Parenchymal mineralization	0	0	0	0	0	0	1(1)+++	0	-	-
Vascular mineralization	5+	4(1)+	1+	2+	4+	2+	8(1)+	7(1)+	-	-
Brain										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	1+	-	-

-: not evaluated, [†]: Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the dead animals are shown in parentheses.
a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg, for the respective dose groups until 28 days after the start of study. f: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8A 1-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-007 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10 [a]		30 [a]		100 [a]		300 [a]	
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [f]										
Number of animals examined[†]	M:10	F:11(1)	M:10	F:10	M:10(1)	F:10	M:11(1)	F:10(1)	-	-
Femur										
Increased growth plate thickness	0	0	0	0	0	0	3(1)+	0	-	-
Osteopenia	0	0	0	0	0	0	2+, 1(1)++	0	-	-
Fibro-osseous proliferation	0	0	0	0	0	0	1++	0	-	-
Femoral bone marrow										
Necrosis	0	0	0	0	0	0	1+	1++	-	-
Tongue										
Mineralization, vascular	0	0	0	0	3+	1+	9+, 1(1)++	3(1)+	-	-
Ovaries										
Mineralization	-	1+	-	2+	-	3+	-	4(1)+	-	-
Pituitary										
Mineralization	0	0	1+	1+	2+	2+	1+	1+	-	-
Pancreas										
Focal acinar cell hypertrophy	0	0	0	0	0	0	1+	0	-	-
Vascular mineralization	0	0	0	0	0	0	1+, 1(1)++	2(1)+	-	-
Harderian glands										
Mineralization	0	0	0	0	2+	0	3+	0	-	-
Salivary gland, mandibular										
Vascular mineralization	0	0	0	0	0	0	1+	1+	-	-
Adrenal glands										
Cortical hypertrophy/hyperplasia	0	0	2+, 1++	2+	0	3+, 1++	2+	2+, 2(1)++	-	-

-: not evaluated, [†]: Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the dead animals are shown in parentheses.
a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.
f: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8A 1-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-007 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10 [a]		30 [a]		100 [a]		300 [a]	
Recovery Evaluation (number of observations)										
Number of Animals	M:5	F:5	M: 5	F: 5	M: 5	F:5	M: 5	F:5	-	-
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Clinical Observations (number of observations)										
Hair loss, Scabbing, Abrasions	0	0	0	1	0	12	0	9	-	-
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [f]										
Stomach, glandular										
Mineralization	0	1+	3+	5+	1+, 2++, 1+++	3++	1+, 1++, 2+++	1+, 2++, 2+++	-	-
Heart										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	1+	-	-
Aorta										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	1+	-	-
Kidneys										
Tubular mineralization	0	0	0	3+	0	5+	0	3+	-	-
Vascular mineralization	0	0	0	0	0	1+	0	2+	-	-
Tongue										
Mineralization	0	0	1+	0	1+	3+	1+	2+	-	-
Pituitary										
Mineralization	0	0	0	0	2+	2+	2+	2+	-	-
Ovaries										
Mineralization	-	0	-	2+	-	2+	-	1+	-	-

-: not evaluated
a: Due to a protocol error, 30, 100 and 300 mg/kg was dosed for 3 days followed by 10, 30 and 100 mg/kg, for the respective dose groups until 28 days after the start of study.
f: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., “2+” means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; “4++” means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8B 6-month repeated dose toxicity study in rats

Report Title: 26-week repeat-dose oral toxicity study of ARRY-438162 in rats followed by a 4-week recovery		Test Article: Binimetinib (ARRY-438162)
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** 13 weeks/26 weeks	**Study No.:** 1140-029
Initial Age: 6 weeks of age	**Duration of Recovery:** 4 weeks/4 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2-2
Date of First Dose: 19 October 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	
	Vehicle/Formulation: 1.0 w/v%CMC and 0.5 vol% Tween 80 in water/ suspension	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: This study contained an interim 13-week toxicology sacrifice group and a 4 week non-dosing sacrifice group associated with the 13-week interim sac group. This design applied to all dose groups.		
No Observed Adverse Effect Level: not determined for males; 1 mg/kg for females.		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals (toxicology groups; Week 13, Week 26)		M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15
Number of Animals (toxicokinetic group)		M: 5	F: 5	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Toxicokinetics [a]									
AUCtau[b] (μ g·h/mL)	Day 1	-	-	3.34	5.35	9.89	18.0	39.9	70.4
	Day 27	-	-	4.60	7.51	10.8	23.9	39.0	67.5
	Day 90	-	-	6.74	11.4	15.9	29.5	77.9	86.7
	Day 180	-	-	6.20	11.0	15.2	29.7	60.4	83.2
Cmax (μ g/mL)	Day 1	-	-	0.48	0.77	1.74	3.33	4.19	8.32
	Day 27	-	-	0.75	1.08	2.02	5.05	5.85	9.60
	Day 90	-	-	1.16	1.43	2.78	6.11	11.6	12.4
	Day 180	-	-	1.37	2.00	2.93	7.24	6.35	14.5

-: Not evaluated
a: Mean values are listed (N = 3 males, N = 3 females).
b: Area-under-the-curve from the time of dosing to 24 hours of ARRY-438162.

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8B 6-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-029 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals (toxicology groups; Week 13, Week 26)	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund [c]	0	2	0	0	0	0	2	1
Clinical Observations (number of observations through Week 13 ; through Week 26)								
Skin (hair loss, scabbing, discoloration)	11; 21	33; 39	13; 13	13; 36	1; 0	34; 27	41; 16	105; 181
Serum Chemistry [d] (Week 4; Week 13 ;Week 26)								
AST	NA	NA	NSC; ↑1.36; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; ↑1.40; NSC	NSC; ↑1.41; NSC	↑1.33; ↑1.45; NSC
BUN	NA	NA	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; ↑1.22; ↑1.24	↑1.22; NSC; ↑1.22
Cholesterol	NA	NA	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	↑ 1.28; ↑ 1.32; NSC	NSC; NSC; ↓26	NSC; NSC; NSC
Phosphorus	NA	NA	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; NSC; NSC	NSC; ↑1.12; ↑1.21	↑1.19; ↑1.20; ↑1.37
Gross Pathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked; Week 13/Week 26) [e]								
Skin								
Alopecia	0/0	2++/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Scab formation, abrasion	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1++, 1+++	0/0	3++, 1+++/ 5++, 3+++

NA: Not applicatable, NSC: no significant change

c: No deaths were due to ARRY-438162 administration. Cause of death: in the 1 control animal was a malignant lymphoma in the mandibular lymph; in the 1 control animal and 2 high-dose animals were considered to be gavage trauma based on microscopic findings of hemorrhage, inflammation and/or bacterial colonies in lung and thoracic cavity. No necropsy was performed on the 1 high-dose animal in toxicokinetic group.

d: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control. ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.

e: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8B 6-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-029 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals (toxicology groups; Week 13, Week 26)	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15	M: 15, 15	F: 15, 15
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked; Week 13/Week 26) [g]								
Skin								
Alopecia, hypotrichosis	0/0	1++/0	2+/2+	0/0	2+/0	0/0	2+/0	0/1++
Erosion, ulcer	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1++, 1+++	0/0	3++, 1+++/ 3++, 4+++
Exudate epidermal surface	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1++, 1+++	0/0	4++/3++, 4+++
Epidermal hyperplasia	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3++/0
Chronic inflammation	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1++, 1+++	0/0	1+, 3++/ 3++, 4+++
Organ Weights [f] (Week 13; Week 26)								
Spleen	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	↓ 17; NSC	NSC; NSC	↓ 18; NSC	NSC; NSC
Additional Examinations [d] (Week 13; Week 26)								
Serum 1,25 OH Vitamin D	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	↓91; NSC	NSC; ↓23	↓70; ↑1.37	↑ 24.65; ↓27
Serum PTH	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; ↓63	↓61; NSC	↓76; ↓87	NSC; ↓79

NA: Not applicatable, NSC: no significant change

d: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control. ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.

f: Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

g: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8B 6-month repeated dose toxicity study in rats **Study No.: 1140-029 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Recovery Evaluations								
Number of Animals (recovery groups; Week 17, Week 30)	M: 5,5	F: 5,5	M: 5,5	F: 5,5	M: 5,5	F: 5,5	M: 5,5	F: 5,5
Died or Sacrificed Moribund (number of observations)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Clinical Observations (number of observations)								
Skin (hair loss; scabbing; discoloration)	0	0	0	0	0	5	3	15
Serum Chemistry (Week 17; Week 30)								
Phosphorus	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	↓ 14; NSC	NSC; NSC
Additional Examinations [d] (Week 17; Week 30)								
Serum 1,25 OH Vitamin D	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	↓ 7; ↓ 29	NSC: ↑ 1.69	NSC; ↓ 39	NSC; NSC
Serum PTH	NA	NA	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	NSC; NSC	↑ 4.25; NSC	NSC; ↓ 80
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked; Week 17/ Week 30) [g]								
Skin								
Alopecia, hypotrichosis	0/0	0/0	1+/0	0/0	1++/0	0/0	2+, 1++/0	1+/0
Inflammation, chronic	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1+

NA: Not applicatable; NSC: no significant change

d: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control. ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.

g: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.8C 1-month repeated dose toxicity study in monkeys

Report Title: A 4-week toxicity study of ARRY-215311 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus monkeys, with a 4-week recovery period		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 28 days	**Study No.:** [redacted]00028
Initial Age: Male: 2.5- 4.0 year, Female: 2.3- 4.7 year	**Duration of Recovery:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2-3
Date of First Dose: 29 June 20[redacted]	**Method of Administration:** Nasogastric gavage	
	Vehicle/Formulation: 1.0 w/v%CMC and 0.5 vol% Tween 80 in water/ suspension	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: Biomarker analysis of PBMC pERK		
No Observed Adverse Effect Level: 3 mg/kg for males and females.		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals		M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Toxicokinetics									
AUC0-12 (μg·h/mL)	Day 1	-	-	0.843	0.936	2.02	1.72	2.98	3.65
	Day 14	-	-	0.710	1.09	1.90	1.52	3.13	2.23
	Day 28	-	-	0.587	0.948	1.85	1.12	2.85	2.20
Cmax (μg/mL)	Day 1	-	-	0.212	0.222	0.406	0.395	0.780	0.999
	Day 14	-	-	0.121	0.226	0.325	0.246	0.464	0.581
	Day 28	-	-	0.140	0.242	0.319	0.265	0.711	0.632
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund [a]		0	0	0	0	0	0	1	1
Clinical Observations (number of observations/number of animals)									
Stools (watery, abnormal, mucoid)		0/0	1/1	7/1	4/1	2/1	3/1	51/5	17/5
Lethargy		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/1	2/1
Emesis		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1
Hypothermia		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
Pale mucous membranes		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
Dehydration		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
Disuse of hind limb/hunched appearance		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	6/1	1/1

-: Not determined

a: 1 male and 1 female were sacrificed moribund on day 28 and day 14, respectively. Test article-related. Cause of death was considered to be severe gastrointestinal symptoms and dehydration following the inflammation and degeneration of the absorptive mucosal epithelial cells in the large intestine. Clinical signs observed before moribund; lethargy, watery stool, disuse of hind limb/hunched posture, enlarged abdomen, pale mucous membranes, hypothermia and dehydration. Decreases in food consumption and body weight.
Gross pathology; distention of the large intestine with gas and fluid. Histopathology; mixed cell inflammation and degeneration of the absorptive epithelial cells in the mucosa of the cecum, colon and rectum, ulceration, hemorrhage and necrosis in the colon.

2.6.7.8C 1-month repeated dose toxicity study in monkeys Study No.: [redacted]00028 (continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5(1)	F: 5(1)
Hematology (Day 14; Day 28) [b]								
RBC	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 1; ↓ 14	
Hb	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 4; ↓ 16	
Hct	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 3; ↓ 13	
Reticulocytes	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 16; ↑ 1.35	
Neutrophils	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↑ 2.41; ↑ 3.15	
Lymphocytes	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 1.07; ↓ 3	
Monocytes	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↑ 2.29; ↑ 1.34	
Serum Chemistry (Day 14; Day 28) [b]								
Albumin	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 7; ↓ 20	
Globulin	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↑ 1.13; ↑ 1.07	
A:G	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↓ 16; ↓ 27	
CRP	NA		NSC; NSC		NSC; NSC		↑ 12.00; ↑ 5.75	
Gross Pathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [c]								
Cecum (Abnormal watery contents/gas distention)	0	0	0	0	0	0	2(1)++++	0
Colon (Abnormal watery contents/gas distention)	0	0	0	0	0	0	2(1)++++	1(1)+++
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [c]								
Cecum								
Degeneration of mucosal epithelium	0	0	0	0	0	0	1+, 2(1)++	1+, 1(1)++
Mixed cell infiltrates	0	0	0	0	0	0	1+, 1++	1+, 1(1)++
Mucosal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	1+, 2(1)++	2(1)++

NA: Not applicable; NSC: no significant change, ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.

b: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control.

c: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity). Data include the findings of moribund animals at 10 mg/kg. Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the moribund animals with the findings are shown in parentheses.

2.6.7.8 Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies (continued)

2.6.7.8C 1-month repeated dose toxicity study in monkeys Study No.: [redacted]00028 (continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5(1)	F: 5(1)
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [c]								
Colon								
Degeneration of mucosal epithelium	0	0	1+	0	0	0	1++, 1(1)+++	1+, 2(1)++
Mixed cell infiltrates	0	0	0	0	0	0	1++	1(1)++
Mucosal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	2(1)++	1(1)+
Hemorrhage	0	1+	0	0	0	0	1(1)++	1+
Ulcer	0	0	0	0	0	0	1(1)++	0
Firosis	0	0	0	0	0	0	1(1)+++	0
Rectum								
Degeneration of mucosal epithelium	0	0	0	0	0	0	1+, 1(1)++	1+, 2(1)++
Mixed cell infiltrates	0	0	0	0	0	0	1++	1(1)++
Mucosal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	1(1)+++	1(1)++
Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	1(1)+	0
Bone marrow								
Erythroid hypercellularity	0	0	0	0	0	0	1+, 1++	1+, 1++

c: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity). Data include the findings of moribund animals at 10 mg/kg. Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the moribund animals with the findings are shown in parentheses.

2.6.7.8D 9-month repeated dose toxicity study in monkeys

Report Title: A 9-month toxicity study of ARRY-438162 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus monkeys, with a 3-month recovery period		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-438162)
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 3 and 4 (interim) to 9 (terminal) months	**Study No.:** [redacted]00117
Initial Age: 1.5 to 4.5 years	**Duration of Recovery:** 3 (terminal) months	**Location in CTD:** 4.2.3.2-4
Date of First Dose: 16-19 Oct 20[redacted]	**Method of Administration:** Nasogastric gavage	
	Vehicle/Formulation: 1.0 w/v%CMC and 0.5 vol% Tween 80 in water/ suspension	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: Biomarker analysis of PBMC pERK was performed.		
No Observed Adverse Effect Level: 0.2 mg/kg		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		0.2		2		5	
Number of Animals (toxicology group)		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 5	F: 5	M: 10	F: 10
Toxicokinetics [a] [Male + Female combined; Mean (SD)]									
AUCtau (μ g·h/mL) [b]	Day 1	-		0.233 (0.073)		1.93 (0.38)		4.47 (0.91)	
	Day 28	-		0.175 (0.057)		1.69 (0.38)		2.61 (0.76)	
	Day 90	-		0.208 (0.070)		1.52 (0.43)		2.66 (0.90)	
	Day 180	-		0.259 (0.074)		1.80 (0.42)		2.50 (0.58)	
	Day 270	-		0.202 (0.042)		1.60 (0.72)		2.75 (1.08)	
Cmax (μ g/mL)	Day 1	-		0.025 (0.021)		0.296 (0.153)		0.581 (0.343)	
	Day 28	-		0.027 (0.009)		0.259 (0.053)		0.377 (0.143)	
	Day 90	-		0.017 (0.005)		0.207 (0.073)		0.322 (0.131)	
	Day 180	-		0.023 (0.012)		0.322 (0.173)		0.342 (0.139)	
	Day 270	-		0.015 (0.004)		0.215 (0.106)		0.354 (0.236)	

-: Not determined
a: Mean values (±Standard deviation) are listed (At 0.2 and 5 mg/kg, N=10 for Days 1, 28 and 90, and N=5 for Days 180 and 270, except for females at 5 mg/kg on Days 180 and 270 where N=4. At 2 mg/kg, N=5 for all days and gender).
b: Area-under-the-curve from the time of dosing to 24 hours postdose. The plasma concentration for pre-dose time points were used also as the 24 hour (trough) concentration for modeling.

2.6.7.8D 9-month repeated dose toxicity study in monkeys Study No.: [redacted]00117 (continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		2		5	
Number of Animals (toxicology group)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 5	F: 5	M: 10	F: 10
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	1[1]	0	0	0	0	0	0	1[1]
Clinical Observations [number of observations (number of animals /days observed)]								
Watery feces	112[2] (7/-7 to 249)	40 (7/-7 to 264)	35 (9/-1 to 250)	21 (8/1 to 97)	39 (4/5 to 269)	53 (5/4 to 266)	342 (9/-6 to 275)	243 (10/-5 to 261)
Hematology [c] (Day 84/112/252)								
RBC	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 9/ ↓ 9/ ↓ 7	↓ 7/ ↓ 6/ ↓ 4
Hct	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 5/ ↓ 7/ ↓ 5	↓ 4/ ↓ 3/ ↓ 5
Hb	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 11/ ↓ 12/ ↓ 9	↓ 8/ ↓ 7/ ↓ 8
Reticulocytes	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.82/ ↑ 1.30/ ↑ 1.32	↑ 1.45/ ↑ 1.28/ NSC
MCHC	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 6/ ↓ 5/ ↓ 4	↓ 4/ ↓ 4/ ↓ 4
MCV	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.04/ ↑ 1.02/ ↑ 1.01	↑ 1.04/ ↑ 1.03/NSC
MCH	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 2/ ↓ 3/ ↓ 2	↓ 1/ ↓ 1/ ↓ 4
Monocytes	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.41/ ↑ 1.19/ ↑ 1.69	NSC/ ↑ 1.30/ ↑ 1.20
Neutrophils	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 2.61/ ↑ 2.44/ ↑ 2.99	↑ 2.13/ ↑ 1.44/ ↑ 2.75
Platelets	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.14/ ↑ 1.03/NSC	↑ 1.32/ ↑ 1.44/ ↑ 1.14

NA: not applicable, NSC: no significant change, ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.

[1]: Two animals died/were euthanized on study: one control male and one high dose (5 mg/kg) female. The latter animal was humanely euthanized due to ARRY-438162-ascribed severe GI effects. Cause of moribundity of latter animal was considered to be severe gastrointestinal symptoms following the inflammation and degeneration of the absorptive mucosal epithelial cells in the large intestine. Clinical sign; hunched appearance, decreased activity. Decreased food consumption. Gross pathology; abnormal contents (watery) in the colon, increased size of multiple lymph nodes, and a decrease in the size of the thymus. Histologic findings; minimal to moderate mixed cell (lymphocytes, plasma cells, and neutrophils) or neutrophilic inflammation in the large intestine (cecum, colon, and rectum), with mild to moderate degeneration of the luminal mucosal epithelium in the cecum and colon and multiple mucosal erosions confined to the cecum, minimal myeloid hypocellularity in the bone marrow (likely redistribution from the marrow to the site of intestinal inflammation), and hyper-eosinophilia of the adrenal cortex, degranulation of the pancreatic acinar cells and thymic hypocellularity (common finding with moribundity/stress).

[2]: High number of observations attributed to one monkey (#1003)

c: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control.

2.6.7.8D 9-month repeated dose toxicity study in monkeys Study No.: [redacted]00117 (continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		2		5	
Number of Animals (toxicology group)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 5	F: 5	M: 10	F: 10
Serum Chemistry [c] (Day 84/112/252)								
Albumin	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 7/↓ 6/↓ 10	↓ 3/↓ 7/↓ 9	↓ 14/↓ 14/↓ 13	↓ 16/↓ 17/↓ 21
Globulin	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.25/↑ 1.15/ ↑ 1.22	↑ 1.12/↑ 1.13/ ↑ 1.21
A:G	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 31/↓ 28/↓ 27	↓ 25/↓ 23/↓ 28
Phosphorus	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.24/↑ 1.14/ ↑ 1.13	↑ 1.11/NSC/ ↑ 1.19
Calcium	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 1/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↓ 2/NSC/NSC	↓ 5/NSC/NSC
BUN	NA	NA	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	NSC/NSC/NSC	↑ 1.24/↑ 1.32/ ↑ 1.37	↑ 1.14/↑ 1.24/ ↑ 1.20
Gross Pathology (number of animals; Day 92/120 [d] /274/ 155[f])								
Watery contents of colon	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	0/1/0	0/2/0/1
Histopathology [e] (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked; Day 92/120 [d] /274/ 155[f])								
Cecum								
Luminal epithelial degeneration	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	2+/0/2++	1+, 1++/1++/ 1+, 1++/1+++
Mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates	0/0/1++	0/0/0	0/1+/0	0/0/2++	-/-/2++	-/-/2++	3++/1+, 1++ /3++	1+, 2++/1+, 1++/2++/1+++
Neutrophilic inflammation	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	1+/0/0	1+/0/0/0
Mucosal hyperplasia	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/1++	-/-/1++	1++/1++/2++	0/2++/1++/0

-: not evaluated, NA: Not applicable. NSC: no significant change, ↑ and ↓ indicate increase and decrease, respectively.
c: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control.
d: Data collected for pathology on Day 92 and 120 are derived from an interim sacrifice of animals at 0, 0.2 and 5 mg/kg.
e: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).
f: The day of moribund necropsy of one female animal dosed at 5 mg/kg.

2.6.7.8D 9-month repeated dose toxicity study in monkeys **Study No.: [redacted]00117 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		2		5	
Number of Animals (toxicology group)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 5	F: 5	M: 10	F: 10
Histopathology [e] (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked; Day 92/120 [d] /274/ 155[f])								
Colon								
Luminal epithelial degeneration	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	1+, 1++/0/1++	1+, 2++/ 1+, 1++/ 1++/1++
Mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates	0/0/0	1+/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/1++	2+/1++/2+, 1++	2+, 1++/ 2++/1++/ 1++
Neutrophilic inflammation	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	1+/0/0	0/1+/0/0
Rectum								
Luminal epithelial degeneration	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	1+, 2++/0/0	1++/1++/0/0
Mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates	0/0/0	1+/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	1+, 2++/0/1+	2++/2+/1++/0
Neutrophilic inflammation	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	1++/0/0	1+, 1++/0/0/1+
Liver								
Mixed cell infiltrates in parenchyma	0/1+/0	1+/0/0	2+/1+, 1++/0	1+/1++/0	-/-/1++	-/-/1+	2+/1+/0	1++/1+/0/0
Bone marrow								
Increased erythroid hypercellularity	0/1++/2+	0/1+/3+	2+, 1++/0/1+	2+/1+/0	-/-/2+	-/-/0	1+, 2++/1++/ 2+, 1++	0/0/2+/0
Hypocellular myeloid	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	-/-/0	-/-/0	0/0/0	0/0/0/1+

-: not evaluated
d: Data collected for pathology on Day 92 and 120 are derived from an interim sacrifice of animals at 0, 0.2 and 5 mg/kg.
e: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).
f: The day of moribund necropsy of one female animal dosed at 5 mg/kg.

2.6.7.8D 9-month repeated dose toxicity study in monkeys Study No.: [redacted]00117 (continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		2		5	
Recovery Evaluation								
Number of Animals	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 1
Histopathology [e] (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked; Day 365)								
Cecum								
Luminal epithelial degeneration	0	1++	0	0	0	0	0	0
Mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates	0	2++	0	0	0	1++	0	0
Neutrophilic inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal hyperplasia	0	1++	0	0	0	0	0	0
Colon								
Luminal epithelial degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates	0	0	1+	0	1++	0	0	0
Neutrophilic inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectum								
Luminal epithelial degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal mononuclear or mixed cell infiltrates	0	0	1++	0	0	1++	0	0
Neutrophilic inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver								
Mixed cell infiltrates in parenchyma	0	0	0	0	0	0	0	0

e: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro*

2.6.7.9A Bacterial Reverse Mutation Assay

Report Title : Bacterial reverse mutation assay		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Test for Induction of: His or Trp Independent Revertants	**No. of Independent Assays:** 2	**Study No.:** [redacted]14[redacted]503[redacted]
Strains: *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 and TA1537), *Escherichia coli* (tryptophan auxotroph WP2 *uvrA*)	**No. of Replicate Cultures:** 2-3	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1-1
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9	**No. of Cells Analyzed/Culture:** Revertants from seeding of 0.9 to 2.6 X 10^8 cells/plate	**GLP Compliance:** Yes
Vehicles: For Test Article: DMSO **For Positive Controls:** DMSO or water (sodium azide)		
Treatment: 0.015-5000 μ g per plate	**Date of Treatment:** 13 July 20[redacted]	
Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level (µg/plate)	Assay # 1 Revertant colony counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	Vehicle (DMSO)	-	19 ± 0	154 ± 18	18 ± 1	9 ± 1	25 ± 1
	ARRY-215311	0.015	23 ± 4	141 ± 23	21 ± 4	6 ± 1	22 ± 11
		0.050	22 ± 11	140 ± 1	19 ± 6	5 ± 1	28 ± 3
		0.150	20 ± 0	143 ± 7	14 ± 3	6 ± 1	13 ± 1
		0.5	18 ± 4	164 ± 17	23 ± 4	3 ± 1	23 ± 6
		1.5	11 ± 0	140 ± 18	20 ± 5	6 ± 1	22 ± 1
		5.0	17 ± 4	159 ± 15	15 ± 5	5 ± 1	26 ± 5
		15	17 ± 6	133 ± 3	17 ± 1	5 ± 2	26 ± 9
		50	14 ± 0	146 ± 10	15 ± 2	7 ± 2	22 ± 3
		150	22 ± 6	152 ± 6	21 ± 10	7 ± 0	21 ± 6
		500	18 ± 2	140 + 8	19 ± 6	10 ± 4	27 ± 2
		1500*	15 ± 4	136 ± 3	18 ± 5	3 ± 1	24 ± 3
		5000*	15 ± 2	124 ± 18	12 ± --	4 ± 1	14 ± 3
	2-nitrofluorene	1	139 ± 10				
	Sodium azide	1		489 ± 1	264 ± 83		
	9-aminoacridine	75				571 ± 28	
	Methyl methanesulfonate	1000					103 ± 33

*: precipitate observed

2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro* (continued)

2.6.7.9A Bacterial Reverse Mutation Assay **Study No.: [redacted]14[redacted].503.[redacted] (continued)**

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level (µg/plate)	Assay # 1 Revertant colony counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation	Vehicle (DMSO)	-	31 ± 0	168 ± 40	10 ± 1	7 ± 1	25 ± 8
	ARRY-215311	0.015	24 ± 1	151 ± 27	13 ± 1	7 ± 1	25 ± 4
		0.050	29 ± 8	162 ± 11	9 ± 6	8 ± 1	30 ± 8
		0.150	30 ± 6	122 ± 1	12 ± 2	6 ± 1	31 ± 7
		0.5	27 ± 6	142 ± 21	15 ± 1	6 ± 1	19 ± 4
		1.5	31 ± 6	152 ± 6	14 ± 7	6 ± 0	20 ± 5
		5	30 ± 2	177 ± 2	17 ± 1	9 ± 4	26 ± 6
		15	30 ± 1	154 ± 23	14 ± 4	7 ± 1	22 ± 1
		50	31 ± 6	152 ± 5	11 ± 1	7 ± 3	18 ± 10
		150	34 ± 1	170 ± 6	16 ± 2	12 ± 1	27 ± 4
		500	36 ± 5	143 ± 3	14 ± 2	6 ± 0	28 ± 1
		1500*	31 ± 6	171 ± 8	15 ± 4	10 ± 0	22 ± 1
		5000*	43 ± 3	157 ± 17	10 ± 1	9 ± 1	17 ± 1
	2-aminoanthracene	1	506 ± 60	598 ± 6	106 ± 4	75 ± 5	
	2-aminoanthracene	10					410 ± 49
Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level (µg/plate)	Assay # 2 Revertant colony counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	Vehicle (DMSO)	-	11 ± 3	160 ± 18	11 ± 4	6 ± 3	13 ± 3
	ARRY-215311	15	11 ± 3	173 ± 16	13 ± 2	4 ± 1	18 ± 2
		50	17 ± 4	171 ± 8	13 ± 5	6 ± 2	12 ± 4
		150	15 ± 5	160 ± 15	14 ± 6	7 ± 5	12 ± 3
		500	16 ± 1	162 ± 9	13 ± 4	7 ± 3	16 ±2
		1500*	15 ± 4	175 ± 9	18 ± 3	7 ± 1	14 ± 2
		5000*	10 ± 2	177 ± 12	11 ± 3	5 ± 3	11 ± 4
	2-Nitrofluorene	1	178 ± 28				
	Sodium azide	1		484 ± 39	302 ± 59		
	9-aminoacridine	75				927 ± 204	
	Methyl methanesulfonate	1000					141 ± 13

*: precipitate observed

2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro* (continued)

2.6.7.9A Bacterial Reverse Mutation Assay **Study No.: [redacted]14[redacted].503.[redacted] (continued)**

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level (µg/plate)	Assay # 2				
			Revertant colony counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation	Vehicle (DMSO)	-	23 ± 2	187 ± 1	11 ± 2	6 ± 2	14 ± 6
	ARRY-215311	15	22 ± 2	196 ± 18	13 ± 2	8 ± 1	12 ± 4
		50	25 ± 3	194 ± 20	12 ± 1	8 ± 2	16 ± 6
		150	20 ± 4	200 ± 16	10 ± 5	7 ± 1	18 ± 4
		500	24 ± 6	200 ± 22	16 ± 2	10 ± 4	11 ± 3
		1500*	25 ± 3	189 ± 28	10 ± 3	7 ±4	15 ± 5
		5000*	33 ± 2	186 ± 13	11 ± 2	4 ± 2	11 ± 5
	2-aminoanthracene	1	429 ± 9	747 ± 27	73 ± 10	68 ± 15	
	2-aminoanthracene	10					528 ± 21

*: precipitate observed

2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro* (continued)

2.6.7.9B Mouse Lymphoma TK Assay

Report Title: *In vitro* mammalian cell gene mutation test (L5178YTK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay)		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Test for Induction of: Forward mutations in L5178Y/TK$^{+/-}$ mouse lymphoma cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Study No.:** [redacted]14[redacted]704[redacted]
	No. of Replicate Cultures: 2	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1-2
Strains: Mouse, L5178Y		
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9	**No. of Cells Analyzed/Culture:** Surviving colonies from trifluorothymidine- (1 x 10^6 cells/plate) and vehicle-treated (200 cells/plate)	**GLP Compliance:** Yes
Vehicle: For Test Article: DMSO, For Positive Controls: DMSO		
Treatment: 0.5 to 2250 µg/mL		**Date of Treatment:** 18 July 20[redacted]
Cytotoxic Effects: Suspension growth of ≤ 50% at ≥ 500 µg/mL with 4 hr exposure; and at ≥ 150 µg/mL with 24 hr exposure		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μ g/mL)	4-hour Exposure				
			TFT Colonies (mean ± SEM)	VC Colonies (mean ± SEM)	Mutant Freq.	Induced Mutant Freq.	% Total Growth
Without Activation	Solvent 1	-	62 ± 9	196 ± 9	63		
	Solvent 2	-	48 ± 5	182 ± 12	53		
	ARRY-215311	75 (A)	68 ± 8	165 ± 12	82	24	85
		75 (B)	61 ± 14	187 ± 28	65	7	98
		100 (A)	88 ± 9	191 ± 19	92	34	101
		100 (B)	69 ± 8	192 ± 9	71	13	98
		150 (A)	69 ± 8	201 ± 18	69	10	98
		150 (B)	70 ± 7	178 ± 6	78	20	90
		200 (A)	81 ± 0	176 ± 15	91	33	72
		200 (B)	70 ± 14	149 ± 13	93	35	46
		300*(A)	48 ± 4	193 ± 2	49	-9	37
		300*(B)	44 ± 7	207 ± 3	43	-15	54
	Methyl methanesulfonate	15	156 ± 13	77 ± 8	406	348	25
		20	146 ± 7	45 ± 3	652	594	12

*: precipitate observed

2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro* (continued)

2.6.7.9B Mouse Lymphoma TK Assay **Study No.: [redacted]14[redacted].704.[redacted] (continued)**

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μg/mL)	4-hour Exposure				
			TFT Colonies (mean ± SEM)	VC Colonies (mean ± SEM)	Mutant Freq.	Induced Mutant Freq.	% Total Growth
With Activation	Solvent 1	-	48 ± 6	168 ± 9	57		
	Solvent 2	-	34 ± 5	162 ± 17	42		
	ARRY-215311	75 (A)	66 ± 4	177 ± 12	75	25	121
		75 (B)	59 ± 9	198 ± 16	60	10	138
		100 (A)	57 ± 7	145 ± 1	79	29	103
		100 (B)	57 ± 12	161 ± 3	71	21	104
		150 (A)	68 ± 8	172 ± 6	80	30	96
		150 (B)	48 ± 13	173 ± 9	56	6	118
		200 (A)	49 ± 8	193 ± 15	51	1	91
		200 (B)	31 ± 1	183 ± 10	34	-16	87
		300*(A)	80 ± 10	177 ± 13	91	41	37
		300*(B)	75 ± 17	191 ± 25	78	28	43
	7, 12 dimethylbenz(a) anthracene	2.5	176 ± 7	174 ± 13	202	152	85
		4	212 ± 8	166 ± 13	256	206	73

*: precipitate observed

2.6.7.9 Genotoxicity: *In Vitro* (continued)

2.6.7.9B Mouse Lymphoma TK Assay **Study No.: [redacted]14[redacted].704.[redacted] (continued)**

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μg/mL)	24-hour Exposure				
			TFT Colonies (mean ± SEM)	VC Colonies (mean ± SEM)	Mutant Freq.	Induced Mutant Freq.	% Total Growth
Without Activation	Solvent 1	-	36 ± 9	209 ± 10	34		
	Solvent 2	-	45 ± 7	194 ± 14	46		
	ARRY-215311	50 (A)	27 ± 2	187 ± 16	29	-11	90
		50(B)	32 ± 12	208 ± 32	31	-9	111
		100 (A)	28 ± 4	186 ± 10	30	-10	85
		100 (B)	42 ± 12	211 ± 17	40	0	90
		125 (A)	42 ± 13	193 ± 7	44	3	77
		125(B)	32 ± 4	180 ± 19	36	-4	70
		150 (A)	44 ± 8	211 ± 2	41	1	67
		150 (B)	45 ± 5	225 ± 16	40	-1	66
		250*(A)	48 ±2	227 ± 2	42	2	37
		250*(B)	+	+			
	Methyl methanesulfonate	5	198 ± 27	125 ± 18	316	276	46
		7.5	211 ± 1	79 ± 13	533	493	23

*: precipitate observed, +: culture lost due to contamination

2.6.7.10 Genotoxicity: *In Vivo*

2.6.7.10A Micronucleus Test in Mice

Report Title: Mammalian erythrocyte micronucleus test		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Test for Induction of: Micronuclei	**Treatment Schedule:** Single-dose	**Study No.:** [redacted]14[redacted]123[redacted]
Species/Strains: Mouse, ICR	**Sampling Time:** 24 and 48 hours	**Location in CTD:** 4.2.3.3.2-1
Age: 6-8 weeks	**Method of Administration:** Oral gavage	
Cells Evaluated: Bone marrow (polychromatic and normochromatic erythrocytes)	**Vehicle/Formulation :** 1 w/v % carboxymethyl cellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween 80 in water	**GLP Compliance:** Yes
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000 polychromatic erythrocytes and 1000 erythrocytes		**Date of Dosing:** 02 August 20[redacted]
Special Features: None		
Toxic/Cytotoxic Effects: No mortalities and effects on clinical sign at any doses of ARRY-215311.		
Genotoxic Effects: None		

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Sex	Time (h)	PCE/Total Erythrocytes (Mean +/- SD)	Change from Control (%)	MN/1000 PCEs (Mean +/- SD)	%MN PCEs [1]
Control (vehicle)	0	5	M	24	0.503 ± 0.02	-	0.1 ± 0.22	1/10000
ARRY-215311	500	5	M	24	0.434 ± 0.05	-14	0.1 ± 0.22	1/10000
	1000	5	M	24	0.455 ± 0.03	-10	0.3 ± 0.27	3/10000
	2000	5	M	24	0.426 ± 0.11	-15	0.5 ± 0.35	5/10000
Cyclophosphamide	50	5	M	24	0.307 ± 0.05	-39	18.3 ± 3.80	*183/10000
Control (vehicle)	0	5	M	48	0.449 ± 0.04	-	0.2 ± 0.27	2/10000
ARRY-215311	2000	5	M	48	0.467 ± 0.06	4	0.3 ± 0.45	3/10000

[1]: *: Statistically significant, p≤ 0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables)

2.6.7.11 Carcinogenicity

No study available.

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies

2.6.7.12A Range-finding for Embryo-fetal toxicity study in rabbits

Report Title: Range-finding study for effects on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White	**Duration of Dosing:** 13 days (pc6-pc18)	**Study No.:** 1140-022
Initial Age: 6.5 months	**Day of Mating:** pc0	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2-2
Date of First Dose: 19 July 20[redacted]	**Day of C-Section :** pc29	
	Method of Administration: Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: Dose-range finding study to set doses for definitive study and to perform TK evaluation. TK animals (n=16) were not examined for doe or fetal abnormalities. Visceral and skeletal exams were not performed.	**Vehicle/Formulation:** 1 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween 80 in water	
No Observed Adverse Effect Level: 10 mg/kg/day for embryotoxicity		
F_0 Females: 41 (25 main study; 16 TK animals), F_1 Litters: 13		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	10	30	100
Dams/Does:	**Toxicokinetics (number of animals)**	0	4	4	4	4
	AUC0-12h (μ g·h/mL) (parent; metabolite) :pc6	NE	6.68; -	24.9; -	46.1; 1.15	112; 6.1
	AUC0-12h (μ g·h/mL) (parent; metabolite) :pc18	NE	5.90; 2.43	10.4; 6.22	17.0; 33.6	14.2; 12.4
	No. Pregnant	5	5	5	5	5
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	2	5
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	1	3	0
	Clinical Observations (number of observations/number of animals)					
	Behavior (decreased activity)	0/0	0/0	0/0	1/1	10/3
	Excretion [Feces(few, absent soft), brown/red material in pan)	0/0	32/4	50/5	61/5	46/5
	External appearance (thinness)	0/0	0/0	0/0	14/3	12/4
	Skin/Pelage (hair sparse or discolored; ungroomed)	6/1	0/0	43/4	32/3	12/2
	Necropsy Observations (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [a †]					
	Fluid in thoracic cavity	0	0	0	1(1)++	1(1)++, 1(1)+++
	Red discoloration of glandular stomach	0	0	0	0	1(1)++
	Black focus/foci in glandular stomach	0	0	0	0	1(1)++
	Red focus/foci in glandular stomach	0	0	0	0	1(1)+

-: Not applicable as the values could not be accurately assessed due to the low concentrations of AR00426618 which is metabolite of binimetinib.
pc: post-coitum day, NE: not examined.
a: Data is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).
†: Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the dead animals with the findings are shown in parentheses.

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies (continued)

2.6.7.12A Range-finding for Embryo-fetal toxicity study in rabbits **Study No.: 1140-022 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	10	30	100
Dams/Does:	Body Weight Gain pc6-19 (kg)	0.098	-0.040	-0.306**	-0.548**	NA
	Food Consumption (% [b]) (based on mean g/animal/day)	116 g	↓ 38	↓ 61**	↓ 89**	↓ 95
	Mean No. Corpora Lutea	8.0	9.8	9.8	NA	NA
	Mean No. Implantations	7.2	8.4	9.5	10	NA
Litters:	No. Litters Evaluated	4	5	4	0	NA
	No. Live Fetuses (mean per animal)	4.6	7.6	8.0	0.0	NA
	Mean No. Resorptions/animal	2.6	0.8	1.5	10.0	NA
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	NA
	Mean % Postimplantation Loss	36.06	10.23	16.39	100	NA
	Mean Fetal Body Weight (g); M + F	45.77	37.78	34.60	NA	NA
	Fetal Sex Ratios	NR	NR	NR	NR	NR
	Fetal Anomalies					
	Gross External: Malformations; Variations (no. fetuses/no. litters)	0/0; 0/0	0/0; 0/0	1/1; 1/1	NA	NA
	Total Affected –Fetuses [c] (no. fetuses evaluated)	0 (23)	0 (38)	2 (32)	NA	NA

pc: post-coitum day, Significantly different from control (Dunnett's test (**: p<0.01)).
b: At end of dosing period. 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).
c: Reported as total number of observations; more than one observation per fetus is likely.
NA: not available due to mortality of does
NR: not reported

2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

No study available.

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development

2.6.7.14A Embryo-fetal development toxicity study in rats

Report Title: Study for effects of ARRY-215311 on embryo-fetal development in rats		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Species/Strain: Rat/Sprague Dawley	**Duration of Dosing**: 12 days (pc6-pc17)	**Study No.:** 1140-026
Initial Age: 8-10 wks at pc0	**Day of Mating:** pc0	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2-1
Date of First Dose: 11 July 20[redacted]	**Day of C-Section :** pc20	
	Method of Administration: Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None	**Vehicle/Formulation:** 1 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween 80 in water	
No Observed Adverse Effect Level: 10 mg/kg/day for embryo toxicity, maternal toxicity and embryo-fetal development		
F_0 Females: 100, F_1 Litters: 98		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100
Dams/Does:	No. Pregnant	24	25	25	24
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	1	0
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Clinical Observations (number of observations/number of animals)				
	Behavior (vocalization)	0/0	0/0	0/0	7/1
	External appearance (postural changes, lacrimation, porphyrin around nose)	0/0	3/3	0/0	7/5
	Skin/Pelage (abrasion, hair loss, piloerection, scabbing)	67/14	135/22	102/17	117/25
	Necropsy Observations (number of animals):				
	Lung discoloration, spleen nodule	2	0	0	0
	Died due to dosing error (perforated pharynx).	0	0	1	0
	Skin scab	0	0	0	1
	Body Weight pc18 (% [a])	337.2 g	↓ 2	↓ 3	↓ 5*
	Body Weight pc20 (% [a])	368.7g	↓ 2	↓ 3	↓ 5*
	Body Weight Gain pc6-20 (% [a])	119.8 g	↓ 5	↓ 9*	↓ 15**
	Adjusted Body Weight Gain (% [†])	95.3 g	↓ 6	↓ 8	↓ 13**
	Food Consumption pc20 (%) (based on mean g/animal/day)	24 g	↓ 5*	↓ 6*	↓ 9**
	Mean No. Corpora Lutea	14.1	14.5	13.9	13.8
	Mean No. Implantations	12.4	12.5	12.5	12.3
	Mean % Pre-implantation Loss	11.35	12.99	9.40	9.81
	Gravid Uterine Wt (% [†])	69.6 g	↓ 2	↓ 3	↓ 10*

pc: post-coitum day, 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).

[†]: At the end of study. 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). Significantly different from control (Dunnett's test (*: $p<0.05$, **: $p<0.01$)).

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (continued)

2.6.7.14A Embryo-fetal development toxicity study in rats **Study No.: 1140-026 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100
Litters:	No. Litters Evaluated	24	25	24	24
	No. Live Fetuses (mean per animal)	11.5	11.5	11.9	11
	Mean No. Resorptions/animal	0.8	1.0	0.6	1.3
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Post-implantation Loss/animal	6.63	7.91	4.83	10.84
	Mean Fetal Body Weight (g); M + F	4.00	3.91	3.67**	3.54**
	Fetal Sex Ratios (%males/animal)	45.3	48.9	52.5	49.9
	Fetal Anomalies				
	Gross External				
	Malformations (number of fetuses/number of litters)	0/0	0/0	0/0	0/0
	Variations (number of fetuses/number of litters)	0/0	0/0	0/0	0/0
	Visceral Anomalies				
	Malformations (number of fetuses/number of litters)	0/0	1/1	2/2	0/0
	Variations (number of fetuses/number of litters)	5/5	1/1	3/3	1/1
	Skeletal Anomalies				
	Malformations (number of fetuses/number of litters)	0/0	2/1	0/0	0/0
	Variations (number of fetuses/number of litters)	43/19	71/23	83/24*[c]	90/24*[c]
	Total Affected -Fetuses[b] (no. fetuses evaluated)	48 (277)	75 (287)	88 (285)	91 (264)

**: Significantly different from control (Dunnett's test ($p<0.01$)).
*: Significantly different from control (Fisher's Exact Test ($p<0.05$)).
b: Reported as total number of observations; more than one observation per fetus is likely.
c: Increase in unossified sternebra(e)

2.6.7.14B Embryo-fetal development toxicity study in rabbits

Report Title: Study for effects of ARRY-215311 on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits		**Test Article:** Binimetinib (ARRY-215311)
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White	**Duration of Dosing**: 13 days (pc6-pc18)	**Study No.:** 1140-023
Initial Age: 6.0 months	**Day of Mating:** pc0	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2-3
Date of First Dose: 1 October 20[redacted]	**Day of C-Section:** pc29	
	Method of Administration: Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None	**Vehicle/Formulation:** 1 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween 80 in water	
No Observed Adverse-Effect Level: 2 mg/kg/day for embryo toxicity, maternal toxicity and embryo-fetal development		
F_0 Females: 92, F_1 Litters: 79		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	2	10	20
Dams/Does:	No. Pregnant	23	23	23	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	3 [#]	6
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter or delivered early	0	0	1	1
	Clinical Observations (number of observations/number of animals)				
	Behavior (decreased activity; prostration; tremors)	0/0	0/0	12/3	76/15
	Excretion [Feces(few, absent, soft, watery), red material in pan; red urine]	19/5	45/13	238/31	328/36
	External appearance (discharge around eye/anu; red or yellow material around eyes, nose and mouth; thinness)	0/0	0/0	46/4	48/11
	Skin/Pelage (hair sparse or discolored; ungroomed; skin cold to touch)	66/8	9/3	45/6	178/21
	Respiration [a]				
	Breathing difficult [§]	0/0	0/0	1/1	2/1
	Breathing rapid [§]	0/0	0/0	0/0	1/1
	Breathing slow [§]	0/0	0/0	1/1	0/0

pc: post-coitum day, [§]: Findings observed only in the dead or moribund animals. [#]: Deaths due to dosing errors were indicated based on the perforation and red fluid in the esophagus.
a: In these animals, soft feces, decreases in body weight and food consumption were also observed.

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (continued)

2.6.7.14B Embryo-fetal development toxicity study in rabbits **Study No.: 1140-023 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	2	10	20
Dams/Does:	Necropsy Observations (number of animals examined) [#]	23	23	23(3)	23(6)
	Cavity, thoracic, fluid, red	0	0	1(1)	1(1)
	Cavity, thoracic, fluid, yellow	0	0	1(1)	0
	Cavity, thoracic, fluid, clear	0	0	0	1(1)
	Cavity, thoracic, foreign material	0	0	0	1(1)
	Trachea, discoloration, red	0	0	0	1(1)
	Trachea, thickened	0	0	0	1(1)
	Esophagus, fluid, red	0	0	1(1)	0
	Esophagus, perforation	0	0	2(2)	0
	Stomach discoloration, tan	0	0	0	1(1)
	Stomach irregular surface	0	0	0	1(1)
	Cecum, discoloration, tan	0	0	0	1(1)
	Cecum, irregular surface	0	0	0	1(1)
	Colon, discoloration, tan	0	0	0	1(1)
	Colon, irregular surface	0	0	0	1(1)
	Lung, discoloration, red	0	0	0	1(1)
	Uterus with cervix, prolapse	0	0	0	1(1)
	Body Weight Gain pc6-19 (kg)	0.115	0.048	-0.172**	-0.479**
	Food Consumption (% [b]) (based on mean g/animal/day)	125.2	↓ 22**	↓ 61**	↓ 78**
	Mean No. Corpora Lutea	10.5	10.5	9.9	10.4
	Mean No. Implantations	9.8	9.3	9.4	9.3
	Mean % Preimplantation Loss	6.04	10.65	5.26	11.09
	Gravid Uterine Wt (kg) (% [†])	0.522	↓ 11*	↓ 26**	↓ 39**

pc: post-coitum day, Significantly different from control (Dunnett's test (*: $p<0.05$, **: $p<0.01$))

[#]: Total numbers of animals with findings are shown. The numbers of the dead or moribund animals with the findings are shown in parentheses.

b: At the end of dosing period. 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).

[†]: At end of study. 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).

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (continued)

2.6.7.14B Embryo-fetal development toxicity study in rabbits Study No.: 1140-023 (continued)

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	2	10	20
Litters:	No. Litters Evaluated	23	23	19	14
	No. Live Fetuses (mean per animal)	9.4	8.7	7.9*	6.5**
	Mean No. Resorptions/animal	0.4	0.7	1.5*	2.8*
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	3.67	6.41	15.40*	27.84**
	Mean Fetal Body Weight (g); M + F	39.9	37.95	32.67**	30.04**
	Fetal Sex Ratios (%males/animal)	54.7	52.8	45.9	49.9
	Fetal Anomalies				
	Gross External				
	Malformations (no. fetuses/no. litters)	0/0	0/0	1/1	1/1
	Variations (no. fetuses/no. litters)	0/0	0/0	0/0	0/0
	Visceral Anomalies				
	Malformations (no. fetuses/no. litters)	2/2	1/1	4/4	11/7 [c]
	Variations (no. fetuses/no. litters)	20/10	20/11	16/9	11/8
	Skeletal Anomalies				
	Malformations (no. fetuses/no. litters)	6/6	3/3	5/3	6/6
	Variations (no. fetuses/no. litters)	84/22	83/22	75/19	36/13
	Total Affected -Fetuses [d] (no. fetuses evaluated)	112 (217)	107 (199)	101 (151)	65 (91)

Significantly different from control (Dunnett's test (*: $p<0.05$, **: $p<0.01$))
c: Increase in vascular abnormalities including aortic arch, pulmonary trunk ductus arteriosus and ventricular septal malformations
d: Reported as total number of observations; more than one observation per fetus is likely

2.6.7.15 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre-And Postnatal Development, Including Maternal Function

No study available.

2.6.7.16 Studies in Juvenile Animals: Non-Pivotal Studies

2.6.7.16A Juvenile toxicity study in rats

Report Title: An oral (gavage) range-finding toxicity study in the juvenile rat		**Test Article:** Binimetinib (MEK162)
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing**: Phase 1: 7 days (PND10 to PND16) Phase 2: 31 days (PND10 to PND40)	**Study No.:** 9000303
Initial Age: 10 days	**Duration of Postdose:** none	**Location in CTD:** 4.2.3.5.4-1
Date of First Dose: N/A	**Method of Administration:** Oral gavage	
		GLP Compliance: No
Special Features: Dose-range finding study in juvenile rats: Only data from Phase 2 portion of the study is summarized below	**Vehicle/Formulation:** 1 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween 80 in water	
No Observed Adverse-Effect Level: 1 mg/kg from Phase 2 portion of study		

Daily Dose (mg/kg) [a]		0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals (toxicology groups)		F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12
Number of Animals (toxicokinetic group)		F:2	M:2	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Toxicokinetics [b]									
AUC0-24h (ng·h/mL)	PND10	-	-	-	-	58200	56100	184000	202000
	PND16	-	-	-	-	90400	69300	197000	174000
	PND18	-	-	-	-	-	-	182000	212000
	PND25	-	-	9760	8020	24400	20200	-	-
	PND40	-	-	10500	6190	22400	13700	-	-
Cmax (ng/mL)	PND10	-	-	-	-	5100	5010	12800	13700
	PND16	-	-	-	-	7280	6300	12600	10900
	PND18	-	-	-	-	-	-	14700	16400
	PND25	-	-	1100	694	3040	2690	-	-
	PND40	-	-	1270	822	3560	2350	-	-

PND: Postnatal day, -: not evaluated
a: Doses were selected based on the mortality at 30 mg/kg/day in the dose-range finding study
b: Mean values are listed.

2.6.7.16 Studies in Juvenile Animals: Non-Pivotal Studies (continued)

2.6.7.16A Juvenile toxicity study in rats **Study No.: 9000303 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals (toxicology groups)	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund [c]	0	0	0	0	0	0	12	12
Body weight	NA	NA	NSC	NSC	NSC	↓ 10%	↓ 12%	↓ 18%
Body weight gain	NA	NA	NSC	NSC	↓ 29% (PND12 and PND14 only)	↓ 34%	↓ 45%	↓ 76%
Clinical Observations (number of observations)								
Abnormal gait, tremors, decreased activity, prostration, decreased limb usage	NSC	NSC	NSC	NSC	NSC	NSC	23 [c]	23 [c]
Hematology [d] (PND41)								
Lymphocyte	NA	NA	NSC	NSC	↓ 10	↓ 10	-	-
Hematochemistry [d] (PND41)								
AST	NA	NA	NSC	NSC	↑ 1.2x	↑ 1.1x	-	-
ALT	NA	NA	NSC	NSC	NSC	↑ 1.2x	-	-
ALP	NA	NA	NSC	NSC	↑ 1.2x	↑ 1.2x	-	-
Phosphorus	NA	NA	↑ 1.1x	NSC	↑ 1.1x	↑ 1.2x	-	-

PND: Postnatal day, NA: not applicable, -: not evaluated, NSC: no significant change, ↑ and ↓ indicate significant increase and decrease, respectively (Dunnett's test ($p<0.05$)).
c: One female found dead on PND15 and one male euthanized in poor condition on PND18. Due to clinical signs in all animals in this group, remaining main study animals were euthanized by PND19.
d: Clinical pathology values differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent (XX%) decrease or "x.xx" fold increase relative to vehicle control.

2.6.7.16 Studies in Juvenile Animals: Non-Pivotal Studies (continued)

2.6.7.16A Juvenile toxicity study in rats **Study No.: 9000303 (continued)**

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10	
Number of Animals (toxicology groups)	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12
Organ Weights (%)	NA	NA	NSC	NSC	NSC	NSC	-	-
Gross Pathology (number of animals)	NA	NA	NSC	NSC	NSC	NSC	-	-
Histopathology (+ minimal, ++ mild, +++ moderate, ++++ marked) [e]								
Stomach, glandular								
Mucosal mineralization	0	0	0	0	0	5+; 1++	0	0
Heart								
Vascular mineralization, tunica media	0	0	0	0	0	1++; 1+++	0	0
Femoral bone marrow								
Decreased cellularity	0	0	0	0	0	0	0	1+; 2++

NSC: no significant change, NA: not applicable, -: not evaluated

e: Data describing severity is represented as number of animals with the findings with an indication of severity (e.g., "2+" means the finding was observed/found in 2 animals with minimal severity; "4++" means the finding was observed/found in four animals with mild severity).

2.6.7.17 Local Tolerance

2.6.7.17A Rat, GI Irritation — GLP Compliance: Yes — Test Article: Binimetinib (ARRY-215311)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	Location in CTD
Rat/Sprague-Dawley	PO (1.0 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 w/v% Tween80 in water/ suspension)	0, 10, 30, 100 (0, 2, 6, 20 mg/mL)	10M	・10 and 30 mg/kg : None ・100 mg/kg: increased incidence of superficial mucosal lesions (10 of 10 animals) and hemorrhagic ulcers (9 of 10 animals).	[redacted]30230	4.2.3.6-1

2.6.7.17B Rabbit, Topical, 4 hr semi-occlusive patch — GLP Compliance: Yes — Test Article: Binimetinib (MEK-162)

Species/Strain	Method of Administration	Doses (mg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	Location in CTD
Rabbit/NZW	topical	500	3M	Observation points: 1, 24, 48 and 72 hours ・No irritation, corrosion, discoloration of the skin ・No systemic toxicity ・Based on these results, MEK162 does not have to be classified and has no obligatory labelling requirement for skin irritation	502321	4.2.3.6-2

2.6.7.18 Other Toxicity Studies

2.6.7.18A *In Vitro* Phototoxicity (Using the Neutral Red Uptake Assay) GLP Compliance:Yes Test Article: Binimetinib(ARRY-438162)

Species/Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	Location in CTD
Balb/c, 3T3 Fibroblast	*In vitro*	Up to 1000 μ g/mL	NA	・A minimal decrease in cell survival, in the absence of UV-vis light. In the presence of UV-vis light, cytotoxicity was observed at the highest three concentrations analyzed (12.5 to 50 μg/mL). ・IC_{50} for cytotoxicity were determined to be over 200 μ g/mL in the absence of UV-vis light, 10.67 μ g/mL in the presence of UV-vis light. ・Cytotoxicity could not be evaluated at the concentrations of 400 μ g/mL due to precipitation. ・The theoretical PIF was estimated, based on the highest concentration analyzed (200 μg/mL) to be 18.8 ・Conclusion: positive for phototoxicity	8248555	4.2.3.7.7-1

NA: not applicable
PIF: Photo-irritation Factor

2.6.7.18B Local Lymph Node Assay in Mouse GLP Compliance: Yes Test Article: Binimetinib (MEK-162)

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
Mouse/Balb/c	PO (1.0 w/v% carboxymethylcellulose (CMC) and 0.5 vol% Tween80 in water/ suspension)	3 days	0, 10, 30, 100	6F (Tox); 9F (TK)	・Dose−dependent increase in lymph node weight and lymph node cell count in irradiated groups ・Transient erythema or auricular lymph node hyperplasia was observed in individual mice treated with MEK162 plus irradiation. ・Therefore, there is weak evidence of photosensitizing potential of MEK162	[redacted]38063[redacted]	4.2.3.7.7-2