2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表一覧 3
略号一覧 5
1 まとめ 7
2 単回投与毒性試験 8
3 反復投与毒性試験 9
3.1 マウスを用いた 8 日間反復投与毒性試験 9
3.2 マウスを用いた 6 日間反復投与毒性試験 10
3.3 マウスを用いた 7 日間反復投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 11
3.4 ラットを用いた 9 日間反復投与毒性試験 11
3.5 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 12
3.6 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 13
3.7 カニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験 15
3.8 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 15
3.9 カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 17
4 遺伝毒性試験 17
4.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 17
4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 18
4.3 ラットを用いた小核試験 18
5 がん原性試験 18
6 生殖発生毒性試験 19
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 19
6.2 胚及び胎児発生に関する試験 19
6.2.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 19
6.2.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 20
6.2.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 20
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 21
7 局所刺激性試験 21
7.1 皮膚一次刺激性試験 21
8 その他の毒性試験 22
8.1 光安全性評価 22
8.1.1 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験 22
8.1.2 皮膚光感作性試験 22
8.2 皮膚感作性試験 23
8.3 毒性の発現機序に関する検討試験（脳及び中枢神経系） 23

8.3.1 雄ラットを用いた 4 週間反復投与による毒性発現機序検討試験 23
8.3.2 雄ラットを用いた聴覚器毒性に関する探索的試験 27
8.4 毒性の発現機序に関する探索的試験（腎臓） 28
8.4.1 赤外顕微鏡（FT-IR）検査 28
8.4.2 SEM-EDS 検査 28
8.5 代謝物の安全性評価 28
8.6 不純物の安全性試験 28
8.6.1 TOX1/INC280 の微生物を用いた復帰突然変異試験 29
8.6.2 TOX1/INC280 のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 29
8.6.3 TOX2/INC280 のラットを用いた小核試験及びコメットアッセイ 30
8.6.4 TOX1/INC280 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 31
8.6.5 不純物の安全性評価 32
8.7 新規添加物の安全性評価 33
9 考察及び結論 34
10 参考文献 36

表 一 覧

Table 1-1 主要毒性試験一覧 7
Table 2-1 単回投与毒性試験の概要 9
Table 3-1 マウスを用いた 8 日間反復投与毒性試験における TK パラメータ 10
Table 3-2 マウスを用いた 6 日間反復投与毒性試験における TK パラメータ 10
Table 3-3 ラットを用いた 9 日間反復投与毒性試験における TK パラメータ 12
Table 3-4 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 13
Table 3-5 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 15
Table 3-6 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 16
Table 3-7 カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 17
Table 6-1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ 19
Table 6-2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK パラメータ 20
Table 6-3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ 21
Table 8-1 試験デザイン 24
Table 8-2 TK パラメータ（主試験） 26
Table 8-3 血漿中薬物濃度（サテライト 1 群） 26
Table 8-4 脳中カプマチニブ濃度（サテライト 1 群） 26

Table 8-5 雄ラットを用いた聴覚器毒性に関する探索的試験における TK パラメータ 27
Table 8-6 TOX1/INC280 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ 32
Table 8-7 不純物の規格値及び毒性試験における最大含有量..... 32
Table 8-8 Polyethylene glycol 4000 の毒性試験の概要..... 33
Table 9-1 毒性試験の無毒性量とヒト臨床用量における曝露量の比較..... 35

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADI	acceptable daily intake	1 日許容摂取量
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	apartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
DNCB	1-chloro-2,4-dinitrobenzene	-
EDS	energy dispersive X-ray spectroscopy	エネルギー分散型 X 線分析装置
EEG	electroencephalogram	脳波
EMS	ethyl methanesulfonate	-
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外顕微鏡
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価
GABA	γ-aminobutyric acid	-
GFAP	glial fibrillary acidic protein	-
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
JECFA	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
Klf2	Kruppel-like factor 2	-
Klf4	Kruppel-like factor 4	-
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節測定法
LUC	large unstained cell	大型無染色細胞
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NRG1	neuronal growth factor 1	-
Nrg1	neuregulin 1	-
NTEL	no toxic effect level	無作用量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PIF	photoirritation factor	光毒性係数
RT-qPCR	Reverse Transcription quantitative polymerase chain reaction	逆転写定量ポリメラーゼ連鎖反応
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SEM	scanning electron microscopy	走査型電子顕微鏡
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A 領域
WoE	Weight of Evidence	証拠の重み

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
WT	Wild type	野生型
Zeb2	zinc finger E-box binding homeobox transcriptional repressor	-

1 まとめ

カプマチニブは MET 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であり，*MET* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬として開発された。カプマチニブの非臨床安全性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，及びその他の毒性試験（神経毒性に関する探索的試験，皮膚感作性試験，光安全性試験，不純物の毒性試験）を実施した。主要な毒性試験の一覧をTable 1-1に示す。

主要な毒性試験は，医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)ガイドライン（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。これらの試験は，ノバルティス社，Incyte 社又は受託研究機関の試験施設で実施した。

毒性試験には，毒性試験の供試動物として一般的なマウス，ラット，ウサギ及びカニクイザルを使用した。いずれの動物種においてもカプマチニブの薬理作用が認められ，これらの動物におけるカプマチニブの薬物動態及び代謝はヒトと類似していることが確認されている。投与経路には，予定されている臨床投与経路である経口投与を選択した。

Table 1-1 主要毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性試験	経口	マウス，ラット，カニクイザル
反復投与毒性試験		
用量設定（6～9 日間）	経口	マウス，ラット，カニクイザル
4 週間	経口	ラット，カニクイザル
13 週間	経口	ラット，カニクイザル
遺伝毒性試験		
復帰突然変異	*In vitro*	ネズミチフス菌
染色体異常	*In vitro*	ヒト末梢血リンパ球
小核	経口	ラット
生殖発生毒性試験		
胚・胎児発生	経口	ラット，ウサギ
その他の毒性試験		
光毒性	*In vitro*	マウス線維芽細胞株
	経口	マウス
皮膚感作性	経皮	マウス
神経毒性（毒性機序検討）	経口	ラット
腎毒性（毒性機序検討）	経口	カニクイザル
聴覚器毒性	経口	ラット

試験の種類及び期間		投与経路	動物種
不純物安全性	復帰突然変異	*In vitro*	ネズミチフス菌
	染色体異常	*In vitro*	ヒト末梢血リンパ球
	小核・コメットアッセイ	経口	ラット
	4 週間反復投与	経口	ラット

単回投与毒性試験における概略の致死量は，マウス及びサルでは 600 mg/kg 超，ラットでは 50～300 mg/kg と考えられた。マウス，ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，肝臓，膵臓及び中枢神経系が毒性標的器官であり，腎臓も毒性標的器官である可能性が考えられた。*In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において，カプマチニブの遺伝毒性を示唆する変化は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，本薬の薬理作用である MET 阻害作用に関連した催奇形性が認められた。*In vitro* 及び *in vivo* 光安全性試験から，本薬の光感作性の可能性が示唆された。マウスを用いた皮膚感作性試験では，皮膚感作性を示唆する反応は認められなかった。ラットを用いた脳病変に関する毒性機序検討試験では，発作リスクの増加に関連した脳波の変化は認められなかった。カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験で認められた腎臓の両染性物質について検討した結果，カプマチニブ由来物質ではなくカルシウム及びリンを含む無機成分である可能性が示唆された。

不純物の安全性確認として，*in vitro* 復帰突然変異試験，*in vitro* 染色体異常試験，ラットを用いた小核・コメットアッセイ，並びにラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した。試験の結果，不純物特異的な毒性は認められず，規格値までの安全性が確認された。

2 単回投与毒性試験

カプマチニブのマウス，ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験を実施した。単回投与毒性試験の概要をTable 2-1に示す。

マウスを用いた試験 [Table 2.6.7.5A-T07-11-12] では，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0，100，300 及び 600 mg/kg の用量で 1 群雌雄各 10 例のマウスに経口投与した。本試験では死亡は認められなかった。300 mg/kg 以上の群で一過性の活動性低下がみられ，600 mg/kg 群で摂餌量の低下が認められた。概略の致死量は 600 mg/kg 超と考えられた。

ラットを用いた試験 [Table 2.6.7.5A-503089] では，propylene glycol に懸濁したカプマチニブを 0，50，300 及び 2000 mg/kg の用量で 1 群雌 3 例のラットに経口投与した。300 mg/kg 群では試験 2 日に全例に瀕死又は死亡がみられ，2000 mg/kg 群では試験 2 及び 3 日に全例が死亡した。すべての投薬群で円背位，立毛がみられ，300 mg/kg 以上の群で嗜眠，努力性呼吸，眼瞼下垂等が認められた。概略の致死量は 50～300 mg/kg と考えられた。

カニクイザルを用いた試験 [Table 2.6.7.5A-T07-11-13] では，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 20，50，150 及び 600 mg/kg の用量で雌雄各 2 例（20 及び 150 mg/kg，50 及び 600 mg/kg を雌雄各 2 例ずつに 3 日間以上の間隔で用量漸増投与）のカニクイザルに経口投与

した。いずれの用量においても死亡はみられず，明らかな毒性徴候は認められなかった。概略の致死量は 600 mg/kg 超と考えられた。

Table 2-1 単回投与毒性試験の概要

試験系	動物数/群	投与経路	用量 (mg/kg)	概略の致死量	試験番号
マウス	雄 10，雌 10	経口	0, 100, 300, 600	> 600 mg/kg	T07-11-12
ラット	雌 3/6 [a]	経口	50, 300, 2000	50-300 mg/kg	503089
カニクイザル	雄 2，雌 2	経口	20→150 又は 150→600	> 600 mg/kg	T07-11-13

a: 50 mg/kg 群のみ雌 6 例

3 反復投与毒性試験

マウス（8，6 及び 7 日間），ラット（9 日間，4 及び 13 週間）及びサル（7 日間，4 及び 13 週間）を用いて，1 日 1 回経口投与による反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス（Toxicokinetics，TK）試験を実施した。各試験の概要を以下に示す。

3.1 マウスを用いた 8 日間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6A-T07-12-02] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 10 又は 15 例（対照群，高用量群は 15 例）の CD-1(ICR) 系マウスに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），100，300 及び 600 mg/kg/日の用量で 8 日間反復経口投与した。

本薬投与に関連した死亡が 600 mg/kg/日群の雌 8 例（試験 4～8 日）でみられ，一般状態悪化のため雌 2 例を安楽死処分した。一般状態の変化として，300 mg/kg/日以上の群で下腹部被毛の湿潤／汚れ，嗜眠，体温低下，粗毛，身震い，600 mg/kg/日群では顔面，眼，口周囲被毛の湿潤／汚れ，閉眼／半眼，糞量減少／無便が認められた。体重増加の抑制が 300 mg/kg/日以上の群の雄，600 mg/kg/日群の雌で認められた。摂餌量の低下が 300 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で認められた。

血液学的検査では，100 mg/kg/日以上の群で白血球数，リンパ球数，好酸球数の低下，300 mg/kg/日以上の群で網状赤血球数の低下が認められた。血液生化学的検査では，100 mg/kg/日以上の群で AST，ALT，SDH，ALP，ビリルビンの上昇，300 mg/kg/日以上の群でクレアチニンの増加及び総蛋白の低下が認められた。

剖検では，すべての投薬群で胃腸管に黄色物質の貯留が認められた。器官重量の変化として，100 mg/kg/日以上の群で脾臓重量の低下，300 mg/kg/日以上の群で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，100 mg/kg/日以上の群で膵臓の腺房細胞の空胞化及びアポトーシス，300 mg/kg/日以上の群でリンパ系器官のアポトーシス，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上のとおり，本試験では無毒性量を設定できなかった。

Table 3-1 マウスを用いた 8 日間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量	試験日	AUC0-24h (μM·h)		Cmax (μM)	
		雄	雌	雄	雌
100	1	144	406	55.3	75.8
	7	124	475	63.8	75.9
300	1	543	847	124	96.6
	7	594	1010	71.1	107
600	1	700	1840 [b]	136	145
	7	1770 [a]	1160 [c]	140	207

Source: Table 2.6.7.6 A-T07-12-02

a = AUC0-7h 値: 707 μM·h

b = AUC0-7h 値: 670 μM·h

c = AUC0-7h 値を示す（24 h 試料欠損）

3.2 マウスを用いた 6 日間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6A-T08-02-16] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 15 例（1 群雌雄各 5 例は試験 2 日の臨床検査用採血に使用）の CD-1 系マウスに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），20, 40 及び 80 mg/kg/日の用量で 6 日間反復経口投与した。さらに，高用量（150 mg/kg）を 1 群雌雄各 5 例のマウスに単回経口投与し，試験 2 日に採血した。

本薬投与に関連した瀕死・死亡例は認められなかった。一般状態の変化として，すべての投薬群の雄で粗毛が認められた。体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

血液学的検査では投薬の影響は認められなかった。血液生化学的検査では，試験 2 日に 80 mg/kg/日以上の群の雄及び 40 mg/kg/日以上の群の雌で AST，ALT 及び SDH の上昇がみられ，試験 7 日には 20 mg/kg/日以上の群の雄及び 40 mg/kg/日以上の群の雌で AST，ALT 及び SDH の上昇，80 mg/kg/日群で ALP の上昇が認められた。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。

TK では AUC の雌雄差が認められ，雌の曝露量は雄の約 2 倍であった。

以上のことから，本試験の無毒性量は雄で 40 mg/kg/日，雌で 20 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-2 マウスを用いた 6 日間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量	試験日	AUC0-24h (μM·h)		Cmax (μM)	
		雄	雌	雄	雌
20	1	15.3	33.0	8.53	16.4
40	1	60.9	133 [a]	24.7	49.5
80	1	118	218	47.2	83.1

Source: Table 2.6.7.6A-T08-02-16

a = AUC0-7h 値: 99.6 μM·h

3.3 マウスを用いた 7 日間反復投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.6A-T08-03-04] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 12 例の CD-1 系マウスに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），20，40 及び 80 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与した。試験 2 日又は試験 8 日に 1 群雌雄各 5 例について採血，採尿及び剖検を行い，対照群及び高用量群の残りの動物を試験 22 日に採血，採尿及び剖検し回復性を検討した。病理組織学的検査では，すべての群の試験 2 及び 8 日の膵臓及び肝臓，80 mg/kg/日群の胸腺，脾臓及び腸間膜リンパ節について評価した。

本薬投与に関連した瀕死・死亡例はみられず，一般状態の変化も認められなかった。投薬に関連した体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

試験 8 日の血液生化学的検査では，40 mg/kg/日以上の群で AST，ALT 及び SDH の上昇が認められた。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。病理組織学的検査では，80 mg/kg/日群の膵臓でチモーゲン顆粒の低下を伴う腺房細胞の空胞化，胸腺で胸腺皮質のリンパ球のアポトーシスの増加が認められた。胸腺皮質の変化は，ストレスに関連した二次的変化と考えられた。いずれの群においても，肝臓，脾臓及び腸間膜リンパ節に異常は認められなかった。

投与期間終了時にみられたいずれの変化においても，14 日間の休薬により回復性が認められた。

以上のことから，本試験の無毒性量は 80 mg/kg/日と考えられた。

3.4 ラットを用いた 9 日間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6A-T08-02-12] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 6 例の SD 系ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），20，40 及び 80 mg/kg/日の用量で 9 日間反復経口投与した。雄には 1 群 6 例を追加し，200 mg/kg の用量で 9 日間反復経口投与した。

本薬投与に関連した死亡が，200 mg/kg/日群の雄 2 例（試験 4 日），80 mg/kg/日群の雌 1 例（試験 5 日）に認められ，両群の生存例（200 mg/kg/日群の雄 4 例及び 80 mg/kg/日群の雌 5 例）を一般状態悪化のため安楽死処分した。一般状態の変化として，40 mg/kg/日以上の群の雄で鎮静，200 mg/kg/日群の雄で痙攣，80 mg/kg/日群の雌で立毛，嗜眠，失調性歩行，扇形に開いた後肢が認められた。体重及び摂餌量の低下が 200 mg/kg/日群の雄及び 80 mg/kg/日群の雌で認められた。

血液学的検査では投薬に関連した変動は認められなかった。血液生化学的検査では，80 mg/kg/日群の雌雄で AST，ALT，SDH の上昇が認められた。

剖検及び器官重量に本薬投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，40 mg/kg/日以上の群の雄及び 80 mg/kg/日群の雌で膵臓の腺房細胞の空胞化及びアポトーシス，80 mg/kg/日群の雌雄で腎臓の近位尿細管上皮の変性，200 mg/kg/日群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，胸腺皮質及び脾臓のリンパ球のアポトーシスが認められた。

TK 試験では曝露量に雌雄差が認められ，雄の曝露量は同用量の雌の 30%～50%程度であった。以上のことから，本試験の無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-3 ラットを用いた 9 日間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量	試験日	AUC0-24h (μM·h)		Cmax (μM)	
		雄	雌	雄	雌
20	1	25.3	85.4	6.59	19.4
	8	18.3	66.0	4.52	8.81
40	1	61.3	153	9.53	26.6
	8	65.6	142	6.08	23.6
80	1	138	285	19.8	38.5
	8	141	NA	15.9	NA
200	1	269	NA	18.1	NA

Source: Table 2.6.7.6A-T08-02-12

3.5 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7A-T08-04-11] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを雄では 0（媒体），20，60 及び 120 mg/kg/日，雌では 0（媒体），10，30 及び 60 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 5 例を回復性試験群として設定し，投与期間終了後，4 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

本薬投与に関連した瀕死又は死亡が，120 mg/kg/日群の雄 15 例中 12 例，60 mg/kg/日群の雌 15 例中 8 例に試験 4～28 日に認められたため，両群の回復性試験は中止しすべての生存例を投与期間終了時に剖検した。瀕死又は死亡例の一般状態の変化として，120 mg/kg/日群の雄では黄色／赤色透明物質の被毛への付着，皮膚緊張低下，削痩，持続性振戦及び痙攣，60 mg/kg/日群の雌では黄色／赤色透明物質の被毛への付着及び赤色鼻汁が認められた。

生存例の一般状態の変化として，60 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日以上の群の雌で口腔周囲に透明物質付着が認められた。120 mg/kg/日群の雄及び 60 mg/kg/日群の雌で体重及び摂餌量の低下が認められた。眼科学的検査では本薬投与の影響は認められなかった。

血液学的検査では，120 mg/kg/日の雄で赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリットの増加，網状赤血球数の減少，60 mg/kg/日群の雌で白血球数の増加，単球数，好塩基球数の増加が認められた。本薬投与による凝固系への影響は認められなかった。血液生化学的検査では，20 及び 60 mg/kg/日群の雄でアルブミン，総蛋白及びグロブリンの低下，30 mg/kg 以上の群の雌でアルブミン及び総蛋白の低下が認められた。60 mg/kg/日以上の群の雄，30 mg/kg/日以上の群の雌でビリルビンの増加，20 mg/kg/日以上の群の雄，30 mg/kg/日以上の群の雌で ALP の上昇，20 mg/kg/日以上の群の雄，10 mg/kg/日以上の群の雌で ALT の上昇，60 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日以上の群の雌で AST の上昇がみられ肝臓への影響が示唆されたが，関連する病理組織学的変

化は認められなかった。120 mg/kg/日群の雄，60 mg/kg/日群の雌でアミラーゼ，グルコース，リンの増加，30 mg/kg/日以上の群の雌でコレステロール，トリグリセリドの増加，120 mg/kg/日群の雄でコレステロールの増加がみられた。120 mg/kg/日群の雄でみられたアルブミン，尿素窒素及びクレアチニンの増加は血液濃縮の影響と考えられた。尿検査では本薬投与に関連した変動は認められなかった。

剖検及び器官重量に本薬投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，120 mg/kg/日群の雄及び 60 mg/kg/日群の雌で脳（視床）白質の空胞化，60 mg/kg/日以上の群の雄，30 mg/kg/日以上の群の雌で膵臓の腺房細胞の空胞化及びアポトーシスが認められた。60 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で認められた膵臓の変化は低頻度であり，この変化に伴うアミラーゼの上昇はみられず，炎症も認められなかった。

回復性試験では，雄のビリルビンの増加を除き，いずれの変化においても休薬による回復又は回復傾向が認められた。20 及び 60 mg/kg/日群の雄のビリルビン増加は，明らかな用量反応性がみられず，投与期間終了時検査では 20 mg/kg/日群に変化が認められていないことから，毒性学的意義は不明であった。

TK 試験では，AUC の用量比例的な増加がみられたが，Cmax は用量比を下回る増加を示した。

以上のことから，本試験の無毒性量は雄で 60 mg/kg/日，雌で 30 mg/kg/日と考えられた。

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

パラメータ	試験日	雄 (mg/kg/日)			雌 (mg/kg/日)		
		20	60	120	10	30	60
AUC0-24h (μM·h)	1	31.0	140	234	37.2	183	253
	28	40.2	143	272	37.6	145	214
Cmax (μM)	1	6.36	14.4	20.5	8.77	21.0	35.2
	28	6.26	19.1	27.2	10.1	22.6	20.7

Source：2.6.7.7A-T08-04-11

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

本試験 [Table 2.6.7.7B-T10-02-02] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 15 例の SD 系ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを雄では 0（媒体），20，40，60 及び 90 mg/kg/日，雌では 0（媒体），10，20，30 及び 45 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 8 例を回復性試験群として設定し，投与期間終了後，13 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。なお，本薬投与に関連した瀕死又は死亡が高用量群（90 mg/kg/日群の雄，45 mg/kg/日群の雌）で認められたため，雄は試験 4 週，雌は試験 8 週に投与を中止し，約半数（各群 8 例以下）の生存例を剖検し，残りの生存例を 13 週間の休薬期間後（雄：試験 17 週，雌：試験 21 週）に剖検した。

本薬投与に関連した死亡が，90 mg/kg/日群の雄 23 例中 8 例，45 mg/kg/日群の雌 23 例中 8 例，60 mg/kg/日群の雄 23 例中 2 例，30 mg/kg/日群の雌 23 例中 1 例に認められた。この他に，回復性試験の剖検日に 30 mg/kg/日群の雌 1 例に操作過誤による死亡がみられ，試験 6 週に 20 mg/kg/日群の雄 1 例の死亡が認められた。20 mg/kg/日群の死亡例については，病理組織学的検査により死因が特定できなかったが，40 mg/kg 群では死亡が認められていないことから，本薬投与との関連性はないものと考えられた。

一般状態の変化として，90 mg/kg/日群の雄及び 45 mg/kg/日群の雌で間歇性又は持続性の振戦又は痙攣が投与後 3～5 時間に認められた。これらの動物においては，いずれも翌日までに死亡が確認された。40 mg/kg/日以上の群の雄，20 mg/kg/日以上の群の雌で口腔周囲に透明物質付着が用量依存的に認められた。90 mg/kg/日群の雄及び 45 mg/kg/日群の雌で体重増加量の低下がみられ，体重の低値が認められた。摂餌量に本薬投与の影響は認められなかった。機能観察総合評価（FOB）法による評価では，40 mg/kg/日以上の群の雄，20 mg/kg/日以上の群の雌でハンドリング観察時に軽度又は高度の流涎が認められた以外に，ホームケージ内観察，オープンフィールド内観察，刺激反応性，神経・筋の観察，身体的観察において，本薬投与の影響は認められなかった。自発運動検査では，60 mg/kg/日以上の群の雄で自発運動の軽度の低下が認められた。眼科学的検査では，本薬投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査では，60 mg/kg/日群の雄で単球数及び大型無染色細胞（LUC）数の増加，40 mg/kg/日以上の群の雄で白血球数及びリンパ球数の増加，30 mg/kg/日群の雌で白血球数の増加が認められた。本薬投与による凝固系への影響は認められなかった。血液生化学的検査では，60 mg/kg/日以上の群の雄，20 及び 30 mg/kg/日群の雌でカリウムの低下，60 mg/kg/日群の雄でアミラーゼの増加が認められた。尿検査では本薬投与に関連した変動は認められなかった。

剖検及び器官重量に本薬投与の影響は認められなかった。死亡例の病理組織学的検査では，60 mg/kg/日以上の群の雄及び 45 mg/kg/日群の雌で脳白質又は線条体（尾状核，被殻）白質の空胞化，60 mg/kg/日以上の群の雄及び 45 mg/kg/日群の雌で膵腺房細胞のアポトーシス，60 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日以上の群の雌で膵腺房細胞の空胞化が認められた。高用量群の投与期間終了時検査（雄：試験 4 週，雌：試験 8 週）では，雌雄で膵臓の腺房細胞のアポトーシス及び空胞化が認められた。投与期間終了時の検査（試験 13 週）では，60 mg/kg/日群の雄で脳（視床）の変性及び白質空胞化，線条体（尾状核，被殻）白質空胞化，膵臓の腺房細胞アポトーシスが認められた。なお，他の投薬群における腺房細胞の軽微なアポトーシスは，回復性試験の対照群でもみられる少数細胞の変化であり，アミラーゼ又はリパーゼの変動を伴っていないことから，本薬投与との関連性はないものと考えた。

いずれの変化においても，休薬による回復性が認められた。

TK 試験では，雄における Cmax，AUC の用量依存的な増加がみられたが，線形性は認められなかった。試験 1 日に比較して，反復投与後の曝露量は高値を示した。雌では，Cmax に用量比例的増加はみられなかったが，AUC は概ね用量比例的増加を示した。

以上のことから，本試験の無毒性量は雄で 40 mg/kg/日，雌で 20 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-5 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

パラメータ	試験日	雄 (mg/kg/日)				雌 (mg/kg/日)			
		20	40	60	90	10	20	30	45
AUC0-24h (μM·h)	1	30.4	70.0	124	139	27.6	59.9	94.3	149
	56/28 [a]	48.0	96.0	127	222	44.0	75.5	176	182
Cmax (μM)	1	5.90	12.3	17.7	21.4	6.63	15.0	15.5	26.6
	56/28 [a]	9.65	17.0	21.7	34.6	8.76	15.0	18.8	33.5

Source：2.6.7.7B-T10-02-02

a = 90 mg/kg/日群は試験 28 日の測定値

3.7 カニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6A-T07-10-05] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 2 例のカニクイザルに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），100，300 及び 600 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口（経鼻胃管）投与した。

本試験では瀕死・死亡例は認められなかった。一般状態の変化として，100 mg/kg/日以上の群の雌及び 600 mg/kg/日群の雄で食欲低下，300 mg/kg/日以上の群の雌雄で緑色物質を含む糞便，すべての投薬群で明黄色尿及び嘔吐が認められた。本薬投与による体重への影響は認められなかった。

血液学的検査ではすべての投薬群の雄及び 300 mg/kg/日以上の群の雌で網状赤血球数の低下が認められた。血液生化学的検査では，すべての投薬群の雄及び 300 mg/kg/日以上の群の雌でアルブミンの低下，300 mg/kg/日以上の群の雌でビリルビンの増加，300 mg/kg/日以上の群の雌雄で ALT 及び AST の上昇傾向が認められた。尿検査では，600 mg/kg/日群の雄でクロールの増加が認められた。

心電図検査（試験 5 日）では，すべての投薬群の雌で投与前値及び対照群と比較して心拍数の軽度上昇が認められた。対照群を含むすべての投与群の雄では投与前値に比較して心拍数の軽度の上昇が認められた。この他の心電図パラメータに本薬投与の影響は認められなかった。

以上のことから，本試験の無毒性量は 600 mg/kg/日と考えられた。

3.8 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7C-T08-01-08] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 4 例のカニクイザルに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），30，75 及び 150 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口（経鼻胃管）

投与した。また，対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例を回復性試験群として設定し，投与期間終了後 4 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

本試験では，本薬投与に関連した死亡は認められなかった。試験 35 日（回復性試験 7 日）に 150 mg/kg/日群の雌 1 例が死亡し，死亡前に活動性低下，体温低下，腹部疼痛が認められた。試験 27 日の血液生化学的検査では，重度の低アルブミン血症，低ナトリウム血症，高コレステロール血症がみられた。剖検及び病理組織学的検査の結果から，死因は細菌性敗血症であり，臨床検査値の変動は本薬投与の影響ではなく健康状態の悪化に伴うものと考えられた。

一般状態の変化として，投薬群で着色尿又は異常色調便が散見された。体重推移，心電図検査，身体検査，眼科学的検査では本薬投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査では，150 mg/kg/日群でコレステロールの低下，アミラーゼの増加，75 mg/kg/日以上の群でカルシウムの低下が認められた。アミラーゼの増加を除いて，いずれも関連する病理組織学的変化がみられなかったことから，毒性学的意義は低いものと考えられた。血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査では，本薬投与の影響は認められなかった。

剖検及び器官重量に本薬投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，75 mg/kg/日以上の群で膵臓腺房細胞のアポトーシス増加，腎臓の間質又は尿細管に多核巨細胞に囲まれた両染性物質の沈着が認められた。30 mg/kg/日群における膵臓腺房細胞のアポトーシス増加については，発現率の増加がわずか（雌雄 8 例中 3 例）であり，その程度は軽度であった。また，関連する膵酵素の変動が認められていないことから，毒性変化ではないと判断した。

腎臓の両染性物質沈着を除き，いずれの変化においても休薬による回復性が認められた。

TK 試験では，Cmax は用量比を下回る増加を示し，75 mg/kg/日から 150 mg/kg/日間は軽微な増加であった。30 mg/kg/日から 75 mg/kg/日間では AUC の用量比例的な増加がみられたが，75 mg/kg/日から 150 mg/kg/日間は用量比を下回る増加を示した。

以上のことから，本試験の無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-6　　カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

パラメータ	試験日	雄 (mg/kg/日)			雌 (mg/kg/日)		
		30	75	150	30	75	150
AUC0-24h (μM·h)	1	101	260	308	118	216	169
	27	96.7	220	350	111	263	334
Cmax (μM)	1	37.7	59.4	59.8	37.1	57.2	44.2
	27	34.8	52.7	51.8	34.1	56.6	49.7

Source：2.6.7.7C-T08-01-08

3.9 カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7D-1070417] は，カプマチニブの反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 4 例のカニクイザルに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），10，30 及び 75 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。また，対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例を回復性試験群として設定し，投与期間終了後 8 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

本試験では，瀕死・死亡例は認められなかった。一般状態の変化として，75 mg/kg/日群で流涎が認められた。体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査では本薬投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では，75 mg/kg/日群の一部の動物でアルブミン及び総蛋白の低下，アミラーゼ及びリパーゼの増加が認められた。いずれの変化においても関連する病理組織学的変化がみられなかったことから，毒性学的意義は不明であった。血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査では，本薬投与の影響は認められなかった。

剖検及び器官重量に本薬投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，75 mg/kg/日群の雄で肝臓の単細胞壊死を伴う軽微から軽度の好中球浸潤が認められた。

いずれの変化についても休薬による回復性が認められた。

TK 試験では，概ね用量比例的な曝露量の増加が認められた。曝露量に雌雄差は認められなかった。

以上のことから，本試験の無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

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

パラメータ	試験日	雄 (mg/kg/日)			雌 (mg/kg/日)		
		10	30	75	10	30	75
AUC0-24h (ng.h/mL)	1	8770	32600	107000	5510	21400	74300
	87	7100	42300	119000	7310	23400	79300
Cmax (ng/mL)	1	1940	7360	19000	2430	7790	14500
	87	1560	7200	18600	2210	5430	15100

Source：2.6.7.7D-1070417

4 遺伝毒性試験

4.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8A-1070233] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA102 及び TA97a）を用いた復帰突然変異試験によりカプマチニブの遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

用量設定試験の結果から本試験の適用濃度には，実験 1（プレート法）では代謝活性化系非存在下及び存在下で 1.6～5000 µg/plate，実験 2 では代謝活性化系非存在下（プレート法）及び存在下（プレインキュベーション法）で 78.13～5000 µg/plate を設定した。

本試験では，すべての菌株においてカプマチニブの 2500 µg/plate 以上の濃度で析出が認められた。試験の結果，いずれの菌株においても，カプマチニブ適用による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

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

4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

本試験 [Table 2.6.7.8B-1070418] は，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験によりカプマチニブの染色体異常誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度は，実験 1 では代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 50～100 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復），実験 2 では代謝活性化系非存在下で 75～150 µg/mL（20 時間処理），代謝活性化系存在下で 60～100 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復）と設定した。

いずれの実験においても，カプマチニブ適用による染色体異常細胞数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下においてカプマチニブに染色体異常誘発性はないものと考えられた。

4.3 ラットを用いた小核試験

本試験 [Table 2.6.7.9A-1170161] は，ラットの骨髄を用いた小核試験によりカプマチニブの小核誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 6 例の SD 系ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを雄では 0（媒体），50，100 及び 200 mg/kg の用量で，雌では 0（媒体），17.5，35 及び 70 mg/kg の用量で 1 日 1 回 2 日間経口投与した。陽性対照群の雌雄各 6 例には，シクロホスファミドを 20 mg/kg の用量で単回経口投与した。骨髄試料の採取は投与 24 時間後に実施した。

試験 3 日の剖検前に 200 mg/kg 群の雄 2 例に死亡が認められた。いずれの群においても，一般状態の変化は認められなかった。本薬投与に関連した用量依存的な体重増加の抑制がみられ，高用量群の雌雄で明らかであった。小核誘発性に関しては，高用量群においても統計学的に有意な小核を有する多染性赤血球数の増加はみられなかった。

以上のことから，カプマチニブに小核誘発性はないものと考えられた。

5 がん原性試験

該当資料なし。

6 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能への影響に関する試験は実施していない。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の病理組織学的検査において，雌雄生殖器への影響は認められなかった。

6.2 胚及び胎児発生に関する試験

6.2.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.13A-1170160] は，カプマチニブを妊娠ラットに経口投与し，胚・胎児発生への影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した。1 群 24 例の SD 系妊娠ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），1，10 及び 30 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 17 日に経口投与した。妊娠 21 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態の変化は認められなかった。母動物では用量依存的な体重増加の抑制及び摂餌量の低下がみられ，胎児体重の低下に起因した変化であり，30 mg/kg/日群の体重増加量及び摂餌量の有意な低下は毒性変化と考えられた。母動物の剖検で異常はみられず，黄体数，着床数，生存胎児数，死亡胎児数，吸収胚数，性比，並びに着床前及び着床後胚死亡率に本薬投与の影響は認められなかった。

10 mg/kg/日以上の群で胎児体重の低下がみられ，胎児検査では異常胎児の発現率の増加が認められた。外表異常として，10 mg/kg/日以上の群で内反手／足，異常屈曲手／足，全長にわたり細い前肢／後肢，上腕骨・尺骨関節屈曲欠如／低下，30 mg/kg/日群で小舌／舌の狭小がみられ，骨格異常として 30 mg/kg/日群で腓骨異常骨化が認められた。外表検査及び内臓検査では変異の発現頻度の増加はみられなかったが，骨格変異として，10 mg/kg/日以上の群で舌骨及び頭頂間骨の不完全骨化，第 1～4 胸骨分節又は第 5 胸骨分節及び剣状突起の変異（未骨化，不完全／異常骨化，半二分骨化／二分骨化）の発現頻度の増加が認められた。

TK 試験では，カプマチニブの用量比例的な曝露の増加が認められた。

以上のことから，本試験における母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日，及び胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。カプマチニブのラットにおける催奇形性が認められた。

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

試験日	用量 (mg/kg/日)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
妊娠 17 日	1	1810	167
	10	22700	2460
	30	56300	5330

Source：Table 2.6.7.13A-1170160

6.2.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

本試験 [Table 2.6.7.11-1170158] は，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 6 例の妊娠ニュージーランドホワイト（New Zealand White，NZW）ウサギに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブ を 0（媒体），5，20，60 及び 120 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 20 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量の変化，並びに剖検及び生殖パラメータの異常は認められなかった。120 mg/kg/日群で胎児体重の低下が認められた。胎児検査では，外表異常としてすべての投薬群で小舌／舌形態異常，20 mg/kg/日以上の群で異常回転肢，又は過屈曲肢／過伸展肢，120 mg/kg/日群の 1 例で口蓋裂がみられ，外表変異として 60 mg/kg/日以上の群で眼部隆起膨大が認められた。内臓異常として，20 mg/kg/日以上の群で肺小型，四肢筋肉量低下，120 mg/kg/日群の 1 例で腎臓欠損及び尿管欠損が認められた。いずれの投薬群においても内臓変異は認められなかった。なお，5 mg/kg/日以上の群で胆嚢欠損及び胆嚢小型がみられたが，用量依存性が認められず，ウサギでは比較的一般的な異常及び変異であるため，偶発的変化と判断した。骨格検査では，統計学的に有意な異常及び変異の発現頻度の増加は認められなかった。

TK 試験では，用量比を上回る曝露量の増加が認められた。

以上のことから，本試験における母動物に対する無毒性量は 120 mg/kg/日であり，胎児に対する無作用量は 5 mg/kg/日未満と考えられた。カプマチニブのウサギにおける催奇形性が認められた。

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

試験日	用量 (mg/kg/日)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
妊娠 20 日	5	300	141
	20	7000	3130
	60	37000	13700
	120	135000	23700

Source：Table 2.6.7.11-1170158

6.2.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.13B-1170159] は，カプマチニブ を妊娠ウサギに経口投与し，胚・胎児発生への影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した。1 群 20 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブ を 0（媒体），1，5 及び 60 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 20 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量の変化，並びに剖検及び生殖パラメータの異常は認められなかった。

60 mg/kg/日群では胎児体重の低下が認められた。胎児検査では，60 mg/kg/日群で異常胎児の発現頻度の増加が認められた。外表異常として，小舌／舌の狭小，異常屈曲足，内反手／足，外反手，全長にわたり細い前肢／後肢，上腕骨・尺骨関節屈曲欠如／低下，内臓異常として，肺分葉小型，骨格異常として，尺骨異常骨化，尺骨配列異常，腓骨異常骨化，外表変異として異常屈曲手，骨格変異として舌骨不完全骨化，第 1~6 胸骨分節変異（未骨化，不完全骨化，半二分骨化，二分骨化），頸肋の発現頻度の増加が認められた。内臓検査では，5 mg/kg/日群の 1 例に肺分葉小型・癒合が認められた。この内臓異常は試験施設の背景値の範囲内の頻度であったが，60 mg/kg/日群における肺の変化を考慮すると，本薬投与との関連性は完全に否定できないと考えられた。

TK 試験では，用量比を上回る曝露量の増加が認められた。胎児血漿中にカプマチニブは検出されなかったが，催奇形性が認められたことから胎児に対する直接作用が確認された。

以上のことから，本試験の母動物に対する無毒性量は 60 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。カプマチニブのウサギにおける催奇形性が認められた。

Table 6-3　　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

試験日	用量 (mg/kg/日)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
妊娠 20 日	1	48.6	29.0
	5	630	331
	60	59400	21200

Source：Table 2.6.7.13B-1170159

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

該当資料なし。

7　局所刺激性試験

7.1　皮膚一次刺激性試験

皮膚一次刺激性試験の実施に先立ち，経済協力開発機構（OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン（OECD Guidelines for Testing of Chemicals, TG404）に従い，証拠の重み（WoE）分析により *in vivo* 刺激性試験実施の妥当性について検討した。1% カプマチニブ水溶液は pH1.9～1.8 であり，構造活性相関による皮膚刺激性評価では，カプマチニブの構造アラートが認められている [Table 2.6.7.16–503090]。したがって，カプマチニブは皮膚腐食性を有する可能性が考えられることから，*in vivo* 試験は実施しなかった。

8 その他の毒性試験

8.1 光安全性評価

8.1.1 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17A-1170662] は，BALB/c 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験によりカプマチニブの光毒性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

カプマチニブの適用濃度は用量設定試験では溶解限界である 446 µg/mL を最高濃度とし，用量設定試験の結果から，本試験の適用濃度は紫外線非照射下では 5～150 µg/mL，紫外線照射下では 0.1～6.4 µg/mL とした。疑似太陽光による紫外線照射時間は 1 時間，紫外線照射量は 5 J/cm^2（UV-A）を設定した。紫外線照射後約 20 時間インキュベートし，ニュートラルレッド取り込み量から細胞毒性を評価した。

用量設定試験において，紫外線照射下では 1.41～14.1 µg/mL で細胞毒性が認められたが，紫外線非照射下における細胞毒性は軽微であり 50%阻害濃度（IC50）が得られなかったため，PIF（photoirritation factor）を算出することはできなかった。紫外線非照射下における最高濃度から理論上の PIF 値は 17.6 と推定された。本試験において，紫外線照射下では 0.60～6.4 µg/mL で細胞毒性が認められた。紫外線非照射下における細胞毒性は軽微であり IC50 が得られなかったため，PIF を算出することはできなかった。紫外線非照射下における最高濃度から理論上の PIF 値は 48.2 と推定された。

以上のことから，本試験条件下においてカプマチニブの光毒性が示唆された。

8.1.2 皮膚光感作性試験

本試験 [Table 2.6.7.17A-1370074] は，マウスを用いた皮膚光感作性試験によりカプマチニブの皮膚光感作性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で，1 群 6 例の BALB/c 系雌マウスに 3 日間反復経口投与した。なお，300 mg/kg 群の紫外線照射群及び非照射群では一般状態が悪化したため試験 1 日に早期試験終了し，0（媒体）及び 10 mg/kg/日群を追加した。カプマチニブ群の紫外線照射群には，各投与日の投与終了後に疑似太陽光による 10 J/cm^2 の紫外線（UV-A/Vis）を 45～75 分間照射した。試験 4 日に両耳介及び耳介リンパ節を採取し，重量測定後，耳介リンパ節細胞数を測定した。左眼（視神経及びハーダー腺を含む）を採取し，病理組織学的検査を実施した。

100 mg/kg 以上の群ではカプマチニブ投与による全身毒性（活動性低下，腹式呼吸，失調性歩行，振戦等）がみられたが，紫外線照射による毒性の増強は認められなかった。

100 mg/kg 群の紫外線照射群では，耳介／尾の紅斑の頻度及び程度，耳介重量，リンパ節重量，及びリンパ節細胞数の増加が認められた。左眼の病理組織学的検査では，投薬及び紫外線照射による変化は認められなかった。

以上のとおり，100 mg/kg 群では光感作性を示唆する反応が認められた。本試験の無毒性量は 30 mg/kg と考えられた。

8.2 皮膚感作性試験

本試験 [Table 2.6.7.17B-503091] は，マウスを用いた局所リンパ節測定法（LLNA）によりカプマチニブの皮膚感作性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。Propylene glycol / water（7/3，v/v）に懸濁した 0（媒体），0.3，3 又は 30%濃度のカプマチニブを 25 µL/site の投与容量で，それぞれ 1 群 6 例の BALB/c 系雌マウスの両耳介背面皮膚に 3 日間反復塗布した。最終投与の約 24 時間後，耳介皮膚及びリンパ節を採取し，重量を測定した後，耳介リンパ節中細胞数を測定した。陽性対照群には，同媒体に懸濁した 0.5%濃度の 1-chloro-2,4-dinitrobenzene（DNCB）を同様に塗布した。

本試験で死亡はみられず，一般状態の変化及び耳介の発赤・腫脹は認められなかった。3%以上の濃度で，耳介重量の増加がみられたが，リンパ節重量及び細胞数に変化は認められなかった。したがって，カプマチニブは皮膚刺激性を有するが，皮膚感作性はないものと考えられた。

以上のとおり，本試験条件下においてカプマチニブの皮膚感作性は認められなかった。

8.3 毒性の発現機序に関する検討試験（脳及び中枢神経系）

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の高用量群（雄：120 mg/kg/日，雌：60 mg/kg/日）の死亡例で，中枢神経系に対する影響を示唆する一般状態の変化（痙攣，振戦）及び病理組織学的変化（脳白質の空胞化）が認められた。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験においても，同様の一般状態の変化及び脳の病理組織学的変化が認められた。そこで，カプマチニブの中枢神経系に及ぼす影響について検討するため，Wistar 系及び SD 系ラットを用いた毒性発現機序検討試験を実施した。

8.3.1 雄ラットを用いた 4 週間反復投与による毒性発現機序検討試験

本試験 [Table 2.6.7.17C-1170512] は，カプマチニブの脳及び中枢神経系への影響を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。主試験では，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），60 及び 90 mg/kg/日の用量で，それぞれ 12 例，16 例及び 20 例の Wistar Hannover 系雄ラットに 4 週間反復経口投与した。一般状態の観察，体重及び摂餌量測定，脳波（electroencephalogram，EEG）検査を行い，試験 3 週又は 5 週に剖検した。試験 2 週及び 4 週に血漿を採取し，ビタミン B6 を測定した。剖検時に脳を 4% paraformaldehyde により潅流固定した後，病理組織標本を作製した。主試験では脳に限定して病理組織学的検査を実施した。一部の脳切片では，抗 neuronal growth factor 1（NRG1）type III 抗体及び抗 glial fibrillary acidic protein（GFAP）抗体を用いて免疫組織化学検査を行った。

サテライト 1 群では，カプマチニブを 0（媒体）及び 90 mg/kg/日の用量で，それぞれ 10 例及び 50 例の雄ラットに 1，3，7，14 又は 28 日間経口投与（対照群は 28 日間経口投与のみ）し，

それぞれ最終投与の約 3 時間後に剖検した。体重及び摂餌量測定，血液生化学的検査を実施した。肝臓及び膵臓の病理組織学的検査，血液，脳及び肝臓の遺伝子発現解析，並びに血漿及び尿中のビタミン B6 濃度測定を実施した。

サテライト 2 群では，カプマチニブを 0（媒体），30 及び 90 mg/kg/日の用量で，1 群 10 例の雄ラットに単回経口投与し，各群 5 例を投与約 3 時間後に，残りの 5 例を約 24 時間後に剖検した。一般状態の観察及び体重測定，血清及び脳の遺伝子発現解析，並びに血漿中ビタミン B6 濃度測定を実施した。

Table 8-1　　試験デザイン

試験群	投与期間	用量 (mg/kg)	動物数/群	検査項目
主試験	4 週間	0	雄 12	一般状態，体重，摂餌量，EEG（3 w / 5 w），剖検（3 w / 5 w），病理組織学的検査（脳：光顕，電顕），ビタミン B6 測定（血漿：2 w / 4 w, 3 h / 24 h），免疫組織化学検査（脳；NRG1 type III, GFAP；0, 90 mg/kg 群），TK 試験（血漿）
		60	雄 16	
		90	雄 20	
サテライト 1	1 日（単回）	90	雄 10	一般状態，体重，摂餌量，剖検（投与約 3 時間後）病理組織学的検査（肝臓，膵臓），遺伝子発現解析（血液，脳，肝臓），ビタミン B6 測定（尿：4 w），TK 試験（血漿，脳）
	3 日間	90	雄 10	
	7 日間	90	雄 10	
	14 日間	90	雄 10	
	28 日間	0	雄 10	
		90	雄 10	
サテライト 2	単回	0	雄 5 (3 h)	一般状態，体重，剖検（投与 3 / 24 時間後），遺伝子発現解析（血清，脳），ビタミン B6 測定（血漿）
			雄 5 (24 h)	
		30	雄 5 (3 h)	
			雄 5 (24 h)	
		90	雄 5 (3 h)	
			雄 5 (24 h)	

本試験では瀕死・死亡例は認められなかった。一般状態の変化として，主試験の 60 mg/kg 以上の群及びサテライト 1 群の 90 mg/kg 群では流涎及び口腔周囲の汚れが認められた。体重増加量及び摂餌量の低下が主試験の 60 mg/kg 以上の群及びサテライト 1 群の 90 mg/kg 群で認められた。EEG 検査（主試験）では，本薬投与に関連した異常はみられなかった。血液生化学的検査（サテライト 1 群）では，ALT 及び AST の上昇，ALP の低下，ビリルビン，コレステロール及びマグネシウムの増加，総蛋白，アルブミン，グロブリン及びトリグリセリドの低下が認められたが，いずれも軽度な変化であった。脳（主試験），肝臓及び膵臓（サテライト 1 群）の病理組織学的検査では，試験 3 週及び試験 5 週検査で 90 mg/kg 群の各 1 例に脳（線条体）白質の軽微から軽度の空胞化がみられ，透過型電子顕微鏡検査では，髄鞘層板の分離を特徴とする髄鞘の膨化が認められた。サテライト 1 群の 90 mg/kg 群では 7 日間以上の投与により膵臓で腺房細胞のアポトーシ

スを伴う空胞化が認められた。いずれの群においても，投薬に関連した肝臓の変化は認められなかった。遺伝子発現解析では，サテライト 1 群の試験 1 日の脳皮質において，neuregulin 1 (*Nrg1*) 及び zinc finger E-box binding homeobox transcriptional repressor (*Zeb2*) のダウンレギュレーションが認められた。*Nrg1/Zeb2* 関連遺伝子シグネチャーの発現量は投与の継続とともに減少し，試験 14 日には対照群と同等の発現量を示した。いずれの検査部位（脳皮質，線条体，視床）においても，投与期間を通して，転写因子 Kruppel-like factor 2 (*Klf2*)及び Kruppel-like factor 4 (*Klf4*) のダウンレギュレーションが認められた。サテライト 2 群では，投与 3 時間後には *Nrg1/Zeb2* 関連遺伝子シグネチャーの用量依存的な発現量の減少がみられたが，投与 24 時間後の変動は軽微であった。血液試料の遺伝子発現解析（サテライト 2 群）では，発現変動遺伝子を確定することはできなかった。領域特異的遺伝子発現の変化が認められた *Nrg1* についての検討として，NRG1 及び GFAP を指標として脳白質の空胞化が認められた 2 例の脳について免疫組織化学検査を実施した結果，線条体における NRG1 Type III 及び GFAP の発現に対照群との差は認められなかった。単回投与後の脳皮質の *Nrg1 type I, II* 又は *III* mRNA アイソフォームレベルを RT-qPCR により測定した結果，本薬投与の明らかな影響は認められなかった（サテライト 2 群）。

イソニアジドはビタミン B6 に拮抗してその濃度を低下させることにより，GABA 濃度を低下させ中枢神経障害を誘発することが知られている。カプマチニブはイソニアジドと類似の化学構造を有していることから，カプマチニブの中枢神経系への影響とビタミン B6 欠乏との関連性について検討した。血漿中及び尿中のビタミン B6 濃度を測定した結果，ビタミン B6 濃度に対するカプマチニブの明らかな影響は認められなかった。

TK 試験では，ほぼ用量比例的な曝露量の増加が認められた。投与約 3 時間後の血漿中濃度又は脳組織中濃度に，投与期間に伴う明らかな差は認められなかった。カプマチニブの脳組織中濃度は血漿中濃度の約 10%であった。

Table 8-2 TK パラメータ（主試験）

対象	用量 (mg/kg)	試験日	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
カプマチニブ	60	1	60100	8840
		22*	59900	9390
	90	1	56400	7820
		22	78100	8170
CJK530	60	1	576	84.3
		22*	342	57.1
	90	1	602	63.1
		22	348	33.6
M13	60	1	1210	153
		22*	1330	188
	90	1	1160	130
		22	1810	216

Source: Table 2.6.7.17C-1170512

* = one sample/time point

Table 8-3 血漿中薬物濃度（サテライト 1 群）

対象	用量 (mg/kg)	試験日 (日)	投与 3 時間後の血漿中濃度 (ng/mL)
カプマチニブ	90	28	2910
		14	3580
		7	4300
		3	2680
		1	3070
CJK530	90	28	15.3
		14	27.5
		7	30.6
		3	21.1
		1	38.6
M13	90	28	79.2
		14	79.9
		7	95.8
		3	52.8
		1	66.2

Source: Table 2.6.7.17C-1170512

Table 8-4 脳中カプマチニブ濃度（サテライト 1 群）

対象	用量 (mg/kg)	試験日 (日)	投与 3 時間後の脳中濃度 (ng/g)
カプマチニブ	90	28	290
		14	336
		7	403
		3	244
		1	281

以上のとおり，90 mg/kg 群では脳白質の空胞化がみられたが，発作リスクの増加を示唆する EEG の変化は認められなかった。*Nrg1/Zeb2* 遺伝子のダウンレギュレーションが一過性にみられたが，投与 24 時間後には回復した。ミエリンの髄鞘形成に関与する *Nrg1 type I, II* 又は *III* mRNA アイソフォームレベルに変化はみられず，NRG1 Type III 蛋白の発現も認められなかった。したがって，カプマチニブ投与による *Nrg1/Zeb2* 遺伝子発現の変化と脳の病理組織学的変化との関連性は低いものと考えられた。

8.3.2 雄ラットを用いた聴覚器毒性に関する探索的試験

本試験 [Table 2.6.7.17C-1370733] は，臨床試験（A2201 試験全体）で本薬投与された患者に投薬との関連性が否定できない聴力低下が報告されたため，カプマチニブの聴覚器への影響を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。本試験では，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁したカプマチニブを 0（媒体），60 及び 90 mg/kg/日の用量で，それぞれ 12 例，12 例及び 20 例の SD 系雄ラットに 6 週間反復経口投与した。また，対照群及び 90 mg/kg 群では雄 6 例，60 mg/kg 群では雄 3 例を回復性試験群として設定し，投与期間終了後 8 週間の休薬による毒性変化の回復性を検討した。

カプマチニブ投与に関連した瀕死／死亡例が，60 mg/kg 群では 5 例，90 mg/kg 群では 9 例に認められた。多くの瀕死／死亡（60 mg/kg 群：5/5 例，90 mg/kg 群：4/9 例）が麻酔処置後に認められた。麻酔処置との明らかな関連性は特定されなかったが，カプマチニブ投与による麻酔に対する忍容性低下の可能性が考えられた。

カプマチニブの毒性を示唆する一般状態の変化はみられず，身体検査及び耳鏡検査で異常は認められなかった。投薬群では，用量依存的な体重増加の抑制が認められた。

聴性脳幹反応検査では，カプマチニブによる閾値の上昇は認められなかった。脳波検査では，投薬による明らかな発作又は発作閾値の低下は認められなかった。

剖検では，投薬に関連した異常は認められなかった。病理組織学的検査では，60 mg/kg 以上の群の死亡動物で脳（線条体）の白質の軽微から軽度の空胞化が認められた。死亡動物の内耳又は中耳は死後変化のため評価できなかった。生存動物では，中耳，内耳及び脳の病理組織学的変化は認められなかった。蝸牛組織におけるサイトコクレオグラムでは，生存動物の有毛細胞の障害率に投薬の影響は認められなかった。死亡動物では，蝸牛組織の死後変化により評価できなかった。

TK 試験では，曝露量の用量比例的な増加が認められた。

以上のとおり，本試験条件下ではカプマチニブによる聴覚器毒性は認められなかった。

Table 8-5 雄ラットを用いた聴覚器毒性に関する探索的試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg)	試験日	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
60	13	74300	7210
90	13	124000	11400

Source: Table 2.6.7.17C-1370733

8.4 毒性の発現機序に関する探索的試験（腎臓）

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（3.8 項）で認められた腎尿細管の結晶様物質の分子的同定を目的として，フーリエ変換赤外顕微鏡（FT-IR）検査及びエネルギー分散型 X 線分析装置付走査型電子顕微鏡（SEM-EDS）検査を実施した。

8.4.1 赤外顕微鏡（FT-IR）検査

本試験 [Table 2.6.7.17D-RD-2015-00175] は，カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験で認められた腎尿細管の結晶様物質の検討を目的として，GLP 非適用で実施した。本試験は，当該試験の 75 mg/kg/日群の雄（動物番号 3003）の腎臓標本を試料として使用した。FT-IR 検査では，結晶様物質は有機成分ではなく，リン酸塩と考えられる無機成分であることが示されたが，詳細は確定されなかった。

8.4.2 SEM-EDS 検査

本試験 [Table 2.6.7.17D-1820224] は，カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（3.8 項）で認められた腎尿細管の結晶様物質の検討を目的として，GLP 非適用で実施した。先に実施した赤外顕微鏡検査の追加検討として，75 mg/kg/日群の雄（動物番号 3003）の腎臓標本について，SEM-EDS により結晶様物質の分析を実施した。分析の結果，結晶様物質は，カルシウム及びリンからなる物質であり，カプマチニブ及びその代謝物ではないことが確認された。しかしながら，物質の性質及び構造は明らかにはならなかった。

8.5 代謝物の安全性評価

ヒト血漿中の主代謝物は M16 であり，血漿中 ^{14}C-AUC0-12h（薬剤関連総曝露量）の 21.5 ± 2.1%であった。カプマチニブの 400 mg を 1 日 2 回経口投与したヒトにおける M16 の曝露量とラット及びサルの無毒性量における M16 の曝露量とを比較した結果，いずれの動物においてもヒト上回る曝露が確認された [2.4-6 項]。その他のヒト血漿中代謝物は，いずれも薬剤関連総曝露量の 10%未満であった。これらのことから，代謝物の安全性については毒性試験で評価されたものと考え，独立した代謝物の毒性試験は実施しなかった。

8.6 不純物の安全性試験

本剤の予定 1 日臨床用量は 800 mg（400 mg を 1 日 2 回）であることから，不純物に関する ICH ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A）」及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B）」に従い，安全性確認の必要な不純物の閾値を，原薬では 0.15%，製剤では 0.2%と設定した。

安全性の評価が必要な閾値（0.15%）を上回る不純物として，類縁物質A*，類縁物質B*（類縁物質C*を含む）が確認されていることから，不純物添加バッチ（TOX1/INC280 の 類縁物質A*：[redacted]%，類縁物質B*：

＊ 承認情報提供時に置き換えた

[redacted]%添加，又は TOX2/INC280 の 類縁物質A*：[redacted]%，類縁物質B*：[redacted]%添加）を被験物質として，復帰突然変異試験，染色体異常試験，小核試験及びコメットアッセイ，並びに 4 週間反復投与毒性試験を実施し，不純物の安全性について評価した。各試験の概要を以下に示す。

本剤の規格に設定している液体クロマトグラフィーによる類縁物質の測定では，類縁物質B*（[redacted]）及び 類縁物質C*（ヒトにおいて主な代謝物）は[redacted]するため，[redacted]では[redacted]として[redacted]%以下の規格を設定している。それぞれの類縁物質について，[redacted]としての規格値[redacted]%まで安全性が確認されている。以下に示すとおり，不純物に関する ICH ガイドライン（ICH Q3A 及び Q3B）では，「分解生成物が，動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合についても，一般に安全性が確認されたものと考えることができる。」と記載されているため，不純物 類縁物質C* は主要代謝物としても安全性が確認されている。

不純物 類縁物質C* は，イヌを除くすべての動物種において肝細胞における主な代謝物（CMN288，M16）でもあった（2.6.4-5.1 項），またラット，サル及びヒトに経口投与した場合の主な代謝物でもあり，ヒトに[^{14}C]カプマチニブを 600 mg 単回経口投与した結果，血漿中の総放射能（AUC0-12h）に対して未変化体であるカプマチニブは 42.9%，不純物 類縁物質C* は 21.5%であった（2.6.4-5.2.3 項）。また，ラットに[^{14}C] カプマチニブを経口投与した結果，血漿中の総放射能（AUC0-24h）に対してカプマチニブは 33.4%，不純物 類縁物質C* は 33.1%であった（2.6.4-5.2.1 項）。サルに[^{14}C] カプマチニブを経口投与した結果，血漿中の総放射能（AUC0-10h）に対してカプマチニブは 42.5%で，不純物 類縁物質C* は 13.5%であった（2.6.4-5.2.2 項）。

8.6.1 TOX1/INC280 の微生物を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.17E-1570058] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA102 及び TA97a）を用いた復帰突然変異試験により TOX1/INC280 の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

用量設定試験の結果から本試験（プレインキュベーション法）の適用濃度には，代謝活性化系非存在下及び存在下で 5～5000 μg/plate を設定した。

本試験では，すべての菌株において代謝活性化系非存在下及び存在下で TOX1/INC280 の 1600 μg/plate 以上の濃度で生育阻害が，5000 μg/plate の濃度で析出が認められた。試験の結果，いずれの菌株においても，TOX1/INC280 曝露による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下において TOX1/INC280 に遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

8.6.2 TOX1/INC280 のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

本試験 [Table 2.6.7.17E-1770826] は，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験により TOX1/INC280 の染色体異常誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

＊ 承認情報提供時に置き換えた

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度は，実験 1 では代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 50～80 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復），代謝活性化系非存在下で 5～15 µg/mL（20 時間処理），実験 2 では代謝活性化系非存在下で 5～20 µg/mL（20 時間処理）とした。

実験 1 の代謝活性化系非存在下 3 時間処理+17 時間回復における染色体構造異常細胞の発現頻度は対照群と同等であり，統計学的有意差は認められなかった。代謝活性化系存在下 3 時間処理+17 時間回復における染色体構造異常細胞の発現頻度は対照群とほぼ同等であったが，低中用量群で統計学的有意差が認められた。しかしながら，いずれの濃度においても，背景データを上回る染色体構造異常細胞の発現頻度は 2 系列の培養のうち 1 系列のみで認められていることから，これらの結果に毒性学的意義はないものと考えた。

実験 1 の代謝活性化系非存在下 20 時間処理では，高用量群（15 µg/mL）で染色体構造異常細胞の発現頻度の増加が認められた。2 系列の培養ともに背景データを上回る染色体構造異常細胞の発現頻度であった。実験 2 の代謝活性化系非存在下 20 時間処理では 20 µg/mL 群で染色体構造異常細胞の発現頻度の増加がみられ，実験 1 の結果の再現性が確認された。20 µg/mL 群における構造異常は主に欠失（染色分体及び染色体）であったが，一部に交換型異常も認められた。

以上のとおり，本試験では代謝活性化系非存在下 20 時間処理において TOX1/INC280 の構造異常誘発性を示唆する反応が認められた。

8.6.3 TOX2/INC280 のラットを用いた小核試験及びコメットアッセイ

本試験 [Table 2.6.7.17E-1870270] は，ラットの骨髄及び肝臓を用いて TOX2/INC280 の小核誘発性及び DNA 損傷性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 6 例の SD 系ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁した TOX2/INC280 を 0（媒体），17.5，35 及び 70 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間（0，24，47 時間後）経口投与した。陽性対照群の雌雄各 3 例には，ethyl methanesulfonate（EMS）を 150 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間（0，24，45 時間後）経口投与した。試料採取は初回投与の約 48 時間後（試験 3 日，TOX2/INC280 群は最終投与 1 時間後，陽性対照群は最終投与 3 時間後）に実施した。

試験 2 日の投与前に 70 mg/kg 群の雄 1 例に努力性呼吸及び異常呼吸音が認められたため，安楽死処分した。他の動物の一般状態に異常は認められなかった。体重の低下が 70 mg/kg 群の雌で認められた。

小核試験では，35 mg/kg 群の雄で小核を有する多染性赤血球の発現頻度の増加がみられたが，すべての投薬群の平均値は背景値の範囲内であり，用量依存性が認められないことから，毒性学的意義はないものと考えられた。コメットアッセイでは，70 mg/kg 群の雌雄で tail intensity の軽度の増加がみられ，雌では統計学的有意差が認められた。しかしながら，すべての投薬群の平均値は背景値における 95%基準範囲（0.03%～5.06%）内であり，雌雄ともに用量依存性はみられ

ず，各群の個体別値は重複しており，いずれも背景値の平均値（0.98%）未満であった。したがって，70 mg/kg 群の雌でみられた tail intensity の増加は毒性学的意義のない変化と考えられた。

以上のとおり，本試験条件下において小核誘発性及び DNA 損傷性が認められなかったことから，TOX2/INC280 に遺伝毒性はないものと考えられた。

8.6.4 TOX1/INC280 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17E-1570059] は，TOX1/INC280 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.5% methylcellulose 水溶液に懸濁した TOX1/INC280 を雄では 0（媒体），20 及び 60 mg/kg/日，雌では 0（媒体），10 及び 30 mg/kg/日で 4 週間反復経口投与した。また，INC280（Batch no. 1010004488）を雄では 60 mg/kg/日，雌では 30 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与し対照とした。

本薬投与に関連した死亡は認められず，一般状態の変化としては，60 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で流涎及び下顎部被毛湿潤が散見されたのみであり，忍容性は良好であった。体重及び摂餌量に投薬の影響は認められなかった。

血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査に投薬の影響は認められなかった。

剖検に投薬の影響はみられなかった。器官重量の変化として，TOX1/INC280 群で前立腺重量の低下がみられ，病理組織学的検査では TOX1/INC280 群で前立腺の内腔分泌物の低下が認められた。TOX1/INC280 群でみられた前立腺の重量及び病理組織学的変化は軽度であり，用量依存性，並びに前立腺上皮細胞及び他の雄性生殖器の変化が認められないことから，毒性学的意義は低いものと考えられた。

TK 試験では，不純物添加の有無に関連した曝露量の差は認められなかった。

なお，対照として使用した INC280（Batch no. 1010004488）には不純物 類縁物質A* を[redacted]%含有していることが試験終了後に判明した。不純物 類縁物質A* はヒト及び毒性試験供試動物で認められる代謝物であり，安全性評価は既に行われているものと考えられる。本試験では TOX1/INC280 投与により毒性プロファイルの変化は認められなかったことから，不純物 類縁物質B* による本薬の毒性プロファイルへの影響はないものと判断した。

以上のとおり，TOX1/INC280 群において，不純物添加に伴う新たな毒性変化又は既知の毒性の増強は認められなかった。したがって，不純物 類縁物質B* 特異的な毒性の発現はないものと考えられた。

＊ 承認情報提供時に置き換えた

Table 8-6　TOX1/INC280 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

パラメータ	試験日	雄 (mg/kg/日)			雌 (mg/kg/日)		
		20 [a]	60 [a]	60 [b]	10 [a]	30 [a]	30 [b]
AUC0-24h (ng.h/mL)	1	23900	101000	97500	16300	87900	78900
	27	22200	94800	71900	18800	48400	93100
Cmax (ng/mL)	1	3360	10100	7210	4680	9100	8250
	27	2420	13500	8100	2580	6570	6400

Source：2.6.7.17E-1570059
a = test article: TOX1/INC280
b = test article: INC280

8.6.5　不純物の安全性評価

安全性の確認が必要とされる原薬及び製剤中の不純物の規格値，並びに毒性試験で使用した被験物質中の不純物含有量を Table 8-7 に示す。

上述のとおり，不純物添加バッチを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，並びに 4 週間反復投与毒性試験の結果，*in vitro* 染色体異常試験を除いて，不純物に関連した毒性は認められなかった。*In vitro* 染色体異常試験では，代謝活性化系非存在下 20 時間処理の高用量群で染色体構造異常細胞の発現頻度の増加が認められた。この処理条件では細胞毒性がみられており，また，*in vitro* 染色体異常試験は偽陽性結果が多いことが知られている（Kirkland et al. 2005）。ラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性結果が認められたことから，両不純物に遺伝毒性はないものと考えられた。小核試験及びコメットアッセイにおける類縁物質B* の添加量は[redacted]%であり，不純物規格値の[redacted]%をわずかに下回っている。しかし，当該毒性試験における高用量群の類縁物質B* の投与量（0.175 mg/kg）は，予定最高臨床用量（400 mg を 1 日 2 回）における類縁物質B* の投与量（0.04 mg/kg）に比べて十分高いため，不純物の安全性に懸念はないと考えられた。それ以外の毒性試験では，いずれの不純物においても毒性試験で使用した被験物質中に規格値以上の不純物が含まれていることが確認された。

以上のことから，本剤の原薬及び製剤中の不純物の規格値までの安全性は確認されたものと判断した。

Table 8-7　不純物の規格値及び毒性試験における最大含有量

不純物	規格値 (%)	被験物質中の不純物添加量 (%)		
	原薬 / 製剤	*in vitro* 遺伝毒性	*in vivo* 遺伝毒性	反復投与毒性
類縁物質A*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
類縁物質B* (類縁物質C* を含む)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source: Table 2.6.7.17E-1570058, Table 2.6.7.17E-1912512, Table 2.6.7.17E-1770826, Table 2.6.7.17E-1870270, Table 2.6.7.17E-1570059

＊ 承認情報提供時に置き換えた

8.7 新規添加物の安全性評価

本剤の添加剤であるポリエチレングリコールは，一日最大臨床使用量が 7.436 mg であり国内使用前例を超えることが確認されている。本剤に配合するポリエチレングリコールは欧州薬局方及び米国薬局方収載の Polyethylene Glycol 4000 であり，平均分子量は 3600～4400 である。本添加剤には使用前例があることから，遺伝毒性及び生殖発生毒性に関しては既に評価されていると考え，本剤における使用量までの全身への影響について評価した。ポリエチレングリコールは，医薬品の添加剤として世界中で広く使用されている。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では，分子量 10000 以下のマクロゴール（ポリエチレングリコール）を総合して評価しており，ラットにおける無毒性量は 混餌投与で 20000 ppm（2%，1000 mg/kg に相当），1 日許容摂取量（acceptable daily intake，ADI）は 0～10 mg/kg と設定されている（JECFA 1980，JECFA 2006）。この内容については欧州食品安全性機関にて再評価され，安全性上の問題のないことが確認されている（EFSA 2007）。

JECFA の評価から polyethylene glycol 4000 の一般毒性試験の概要を抜粋しTable 8-8に示す。ラットでは 4%混餌投与又は 0.02%飲水投与により 2 年間投与した結果，異常は認められなかった。イヌでは 2%混餌投与により 1 年間投与した結果，異常は認められなかった。本剤での 1 日最大使用量は 7.436 mg（約 0.15 mg/kg，体重 50 kg で換算）であり，ラット及びイヌの無作用量又は JECFA の評価による ADI に比較して極めて低用量であることから，本剤に配合するポリエチレングリコールに安全性上の問題はないものと判断した。

Table 8-8 Polyethylene glycol 4000 の毒性試験の概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	結果
単回投与毒性	マウス	経口	単回	-	LD50: > 50.0 g/kg
	マウス	腹腔内	単回	-	LD50: 10.7 g/kg
	ラット	経口	単回	-	LD50: > 50.0 g/kg
	ラット	腹腔内	単回	-	LD50: 13.0 g/kg
	雌モルモット	経口	単回	-	LD50: 46.4 g/kg
	雄ウサギ	経口	単回	-	LD50: > 50.0 g/kg
反復投与毒性・がん原性	ラット	経口・混餌	90 日間	2, 4, 8, 16, 24%	NTEL: 4%
	ラット	経口・混餌	2 年間	0.5, 1, 2, 4, 8%	NTEL: 2% (1000 mg/kg)
	ラット	経口・飲水	2 年間	0.00125, 0.005, 0.02, 0.08%	NTEL: 0.02% (20 mg/kg)
	イヌ	経口・混餌	1 年間	2%, 8%	NTEL: 2% (500 mg/kg)

Source: JECFA 1980
NTEL = 無作用量

9 考察及び結論

カプマチニブの非臨床安全性評価を目的として，単回及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，光毒性試験，局所刺激性試験，皮膚感作性試験，毒性機序検討試験，不純物の毒性試験を ICH S9 ガイドラインに準拠して実施した。

マウス，ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，肝臓，膵臓及び中枢神経系が毒性標的器官であり，腎臓も毒性標的器官である可能性が示唆された。肝酵素（ALT，AST 及び／又は SDH）の軽微から軽度の上昇が，マウス，ラット及びサルで認められた。いずれの試験においても，変動が大きく，明らかな用量反応性のない変化であり，肝臓に関連する病理組織学的変化も認められなかった。膵臓への影響として，可逆的な腺房細胞の空胞化及びアポトーシスがラット及びカニクイザルで認められた。この変化に伴うアミラーゼ及びリパーゼの上昇はみられず，炎症も認められなかった。中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化（痙攣，振戦）及び可逆性の病理組織学的変化（脳白質空胞化）が，最大耐量を上回る投薬群のラットで認められた。サルでは同様の変化は認められなかった。毒性発現機序検討試験では，カプマチニブの中枢神経系への影響に対する感受性には系統差がみられ，Wistar 系ラットに比較して SD 系ラットが高い感受性を示すことが示唆されたが，いずれの系統のラットにおいても電気的発作及び発作リスクの上昇に関連した脳波異常は認められなかった。中枢神経系への影響の発現機序の詳細は不明であるが，両系統の感受性の違いを示唆する MET 蛋白配列に差が認められなかったことから，MET に関連した変化ではないと考えられた[Table 2.6.7.17F-DIS R1720049]。腎臓への影響として，カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日以上の群で，腎臓の間質及び尿細管内腔に多核巨細胞を伴う結晶様物質の沈着が認められた。探索的試験の結果，結晶様物質はカルシウム及びリンを含む無機成分からなり，カプマチニブ及びその代謝物ではないことが確認された。13 週間反復投与毒性試験では同様の変化がみられず，いずれの試験においても腎機能への影響を示唆する臨床検査値の変動が認められなかった。無処置サルでも結晶様物質の沈着が報告されており，軽度の脱水を反映した変化である可能性があることから，投与開始前に発現した毒性学的意義の低い変化と考えられた（Cline et al. 2012）。

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では，カプマチニブの遺伝毒性を示唆する変化は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，いずれの動物種においても催奇形性が認められた。この催奇形性は，本剤の作用機序である MET 阻害によるものと考えられた。肝細胞増殖因子（HGF）/MET シグナル経路は胚・胎児の発生に重要であり，HGF/MET 欠損マウスでは胎盤異常による胚致死が報告されている（Kato 2017）。また，4 倍体胚（WT）と 2 倍体胚（MET-/-）のキメラ胚による MET 変異マウスは妊娠後期まで生存し，骨格筋の発生に関する検討が可能である。WT の 4 倍体細胞は胎児以外の発生にのみ関与することは，MET 欠損マウスの胎児死亡が胎盤異常によるものであることを裏付けている。さらに，MET は胎児期の筋形成における筋節からの筋芽細胞の遊走に関与しているため，MET 変異マウスでは軸下筋遊走前駆

細胞に関連する筋組織に異常が認められることが報告されている（Dietrich et al. 1999）。これらのことから，カプマチニブはヒトでも催奇形性を示す可能性があると考えられる。

In vitro 及び *in vivo* 試験でカプマチニブの光感作性の可能性が示唆された。*In vivo* 皮膚光感作性試験における無毒性量は 30 mg/kg（Cmax：14000 ng/mL）であった。

雄ラットを用いた聴覚器毒性に関する探索的試験では，本薬投与に関連した聴覚器毒性は認められなかったことから，臨床における聴覚器への影響は低いと考えられた。

不純物の毒性試験では，不純物特異的な一般毒性及び遺伝毒性が認められなかったことから，規格値までの安全性は確認されたものと判断した。新規添加物であるポリエチレングリコールに関しては，入手可能な情報から本剤の配合量に安全性上の問題はないものと考えられた。

予定最高臨床用量（400 mg を 1 日 2 回）を投与したがん患者の定常状態における平均全身曝露量は，AUC0-24h：98 μM· h，Cmax：11.6 μM であった[CINC280A2201 試験]。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量とヒト曝露量との比較をTable 9-1に示す。なお，ラット，サル及びヒトで同等の蛋白結合率を示したことから，曝露量の比較には総カプマチニブ量を使用した。無毒性量における AUC はヒト AUC とほぼ同等であり，Cmax は概ね高値であった。

Table 9-1　毒性試験の無毒性量とヒト臨床用量における曝露量の比較

動物種	投与期間	性	無毒性量 (mg/kg/day)	AUC0-24h (μM·h)	Cmax (μM)	曝露量比 [a, b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット	4 週間	雄	60	143	19.1	1.5	1.6
		雌	30	145	22.6	1.5	1.9
	13 週間	雄	40	118	23.5	1.2	2.0
		雌	20	94.4	17.1	1.0	1.5
サル	4 週間	雄	30	96.7	34.8	1.0	3.0
		雌	30	111	34.1	1.1	2.9
	13 週間	雄	30	102.6	17.5	1.0	1.5
		雌	30	56.7	13.2	0.6	1.1

Source: 2.6.7.7A-T08-04-11，Table 2.6.7.7B-T10-02-02，Table 2.6.7.7C-T08-01-08，Table 2.6.7.7D-1070417

a：総血漿中濃度を使用

b：CINC280A2201 試験の PK データ（AUC0-24h: 98 μM·h，Cmax: 11.6 μM）と比較

以上のとおり，カプマチニブ投与に関連した影響が肝臓，膵臓，中枢神経系／脳及び腎臓にみられたが，神経学的評価，曝露量測定，膵機能検査を含む臨床検査の結果から，予定臨床用量における本剤の潜在的リスクは低いものと考えられた。カプマチニブの毒性試験成績は，がん患者における本剤の臨床使用を支持するものと判断した。

10 参考文献

[Cline JM, Brignolo L, Ford EM (2012)] Urogenital system. Nonhuman Primates in Biomedical Research, Diseases, Volume 2. 2nd ed; Biology and Management; Academic Press, p. 493-4.

[Dietrich S, Abou-Rebyeh F, Brohmann H, et al. (1999)] The role of SF/HGF and c-Met in the development of skeletal muscle. Development; 126 (8):1621-9.

EFSA AFC Panel (EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food in the Food Chain) (2007) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to an application on the use of polyethylene glycol (PEG) as a film coating agent for use in food supplement products. EFSA Journal; 5(1) 414:1-22. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.414> (Accessed 19 Dec 2018)

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1980) Toxicological evaluation of certain food additives. 23rd JECFA Session, Apr. 2-11, 1979, Geneva. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization (WHO); Geneva, WHO Food Additives Series, No. 14, 1980, pp. 76-83. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm> (Accessed 19 Dec 2018)

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (2006) Monograph 17. Compendium of food additive specifications. Available from: <http://www.fao.org/3/a-i5080e.pdf> (Accessed 19 Dec 2018)

[Kato T (2017)] Biological roles of hepatocyte growth factor-Met signaling from genetically modified animals (Review). BioMed. Rep; 7(6):495-503.

[Kirkland D, Aardema M, Henderson L et al. (2005)] Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and noncarcinogens. I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. Mutat Res; 584(1-2):1-256.

2.6.7 毒性試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表 9
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 10
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 15
2.6.7.5 単回投与毒性試験 17
2.6.7.6 反復投与毒性試験 18
2.6.7.7 反復投与毒性試験 21
2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (T08-04-11) 21
2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (T10-02-02) 25
2.6.7.7 C 反復投与毒性試験 (T08-01-08) 30
2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 (1070417) 33
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 36
2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070233) 36
2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070418) 41
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 44
2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 (1170161) 44
2.6.7.10 がん原性試験 46
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 47
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 48
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 49
2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (1170160) 49
2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170159) 52
2.6.7.14 生殖発生毒性試験 55
2.6.7.15 新生児を用いた試験 56
2.6.7.16 局所刺激性試験 57
2.6.7.17 その他の毒性試験 58
2.6.7.17 A その他の毒性試験 – 光毒性試験 58
2.6.7.17 B その他の毒性試験 – 皮膚感作性試験 59
2.6.7.17 C その他の毒性試験 – 毒性の発現機序に関する検討試験（脳及び中枢神経系） 60
2.6.7.17 D その他の毒性試験 – 毒性の発現機序に関する検討試験（腎臓） 62
2.6.7.17 E その他の毒性試験 – 不純物の安全性評価 63
2.6.7.17 F その他の毒性試験 – MET 遺伝子の動物種相同性 67

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
WBC	White blood cells	白血球

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Mice / CD-1	Oral (gavage)	Single	0, 100, 300, 600	No	Incyte Corporation, Experimental Station, US	[T07-11-12]	4.2.3.1-1
	Rats / Wistar, Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	Single	50, 300, 2000	Yes	[redacted] The Netherlands	[503089]	4.2.3.1-2
	Cynomolgus monkeys	Oral (nasogastric gavage)	Single	Dose escalation: 20→150, 50→600	No	[redacted] US	[T07-11-13]	4.2.3.1-3
Repeated-dose toxicity:	Mice / CD-1	Oral (gavage), daily	8-day	0, 100, 300, 600	No	Incyte Corporation, Experimental Station, US	[T07-12-02]	4.2.3.2-1
		Oral (gavage), daily	6-day	0, 20, 40, 80; (Single dose: 150)	No	Incyte Corporation, Experimental Station, US	[T08-02-16]	4.2.3.2-2
		Oral (gavage), daily	7-day	0, 20, 40, 80	No	Incyte Corporation, Experimental Station, US	[T08-03-04]	4.2.3.2-3
	Rats / SD, Crl:CD(SD)	Oral (gavage), daily	9-day	0, 20, 40, 80, 200	No	Incyte Corporation, Experimental Station, US	[T08-02-12]	4.2.3.2-4
		Oral (gavage), daily	4-week + 4-week recovery	M: 0, 20, 60, 120 F: 0, 10, 30, 60	Yes	[redacted] US	[T08-04-11]	4.2.3.2-5
		Oral (gavage), daily	13-week + 13-week recovery	M: 0, 20, 40, 60, 90 F: 0, 10, 20, 30, 45	Yes	[redacted] US	[T10-02-02]	4.2.3.2-6

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Repeated-dose toxicity (cont.):	Cynomolgus monkey	Oral (nasogastric gavage), daily	7-day	0, 100, 300, 600	No	[redacted] US	[T07-10-05]	4.2.3.2-7
		Oral (nasogastric gavage), daily	4-week + 4-week recovery	0, 30, 75, 150	Yes	[redacted] US	[T08-01-08]	4.2.3.2-8
		Oral (gavage), daily	13-week + 8-week recovery	0, 10, 30, 75	Yes	[redacted] Canada	[1070417]	4.2.3.2-9
Genotoxicity:								
Ames	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102	*In vitro*	NA	±S9: 1.6-5000 µg/plate	Yes	[redacted] England	[1070233]	4.2.3.3.1-1
Chromosome aberrations	Primary human lymphocytes	*In vitro*	NA	3+17h, ±S9: 50, 75, 100 µg/mL 20+0h, -S9: 75, 100, 150 µg/mL 3+17h, +S9: 60, 80, 100 µg/mL	Yes	[redacted] England	[1070418]	4.2.3.3.1-2
Micronucleus, bone marrow	Rats / SD, Crl:CD(SD); bone marrow	Oral (gavage), daily	2-day	M: 0, 50, 100, 200 F: 0, 17.5, 35, 70	Yes	[redacted] England	[1170161]	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity:	No studies conducted							

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Reproductive and development toxicity:								
Embryo-fetal development:	Rats / SD, Crl:CD(SD)	Oral (gavage), daily	GD 6-17	0, 1, 10, 30	Yes	[redacted] Canada	[1170160]	4.2.3.5.2-1
	Rabbit / NZW	Oral (gavage), daily	GD 7-20	0, 5, 20, 60, 120	No	Novartis Pharmaceuticals Corporation, US	[1170158]	4.2.3.5.2-2
		Oral (gavage), daily	GD 7-20	0, 1, 5, 60	Yes	[redacted] Canada	[1170159]	4.2.3.5.2-3
Local tolerance:	NA	NA	NA	1% in water (pH1.9-1.8)	No	[redacted] The Netherlands	[503090]	4.2.3.6-1
Other toxicity studies:								
Phototoxicity	Balb/c 3T3 fibroblast cells	*In vitro*	NA	-UVA: 5-150 µg/mL, +UVA: 0.10-6.4 µg/mL	Yes	[redacted] UK	[1170662]	4.2.3.7.7-1
UV-LLNA	Mice / BALB/cByJ	Oral (gavage), daily	3-day	Exp.1: 0, 30, 100, 300 Exp.2: 0, 10	Yes	[redacted] France	[1370074]	4.2.3.7.7-2
LLNA	Mice / BALB/c	Open epidermal application, both ears, daily	3-day	0.3, 3, 30% (25 µL/ear)	Yes	[redacted] The Netherlands	[503091]	4.2.3.7.7-3
Other toxicity studies (cont.):								
Brain & CNS effects	Rats / Wistar, IGS Wistar Hannover	Oral (gavage), daily	4-week	0, 60, 90	No	Novartis Pharmaceuticals Corp., US	[1170512]	4.2.3.7.3-1

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Ototoxicity	Rats / SD, Crl:CD(SD)	Oral (gavage), daily	6-week + 8-week recovery	0, 60, 90	Yes	[redacted] US	[1370733]	4.2.3.7.3-2
Crystalline material observed in monkey kidney	NA [b]	*Ex vivo*	NA	NA	No	Novartis Pharma AG., Switzerland	[RD-2015-00175]	4.2.3.7.3-3
	NA [b]	*Ex vivo*	NA	NA	No	Novartis Pharmaceuticals Corp., US	[1820224]	4.2.3.7.3-4
Impurity qualification								
Ames	*Salmonella typhimurium*; TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102	*In vitro*	NA	TOX1/INC280: ±S9: 5-5000 µg/plate	Yes	[redacted] UK	[1570058]	4.2.3.7.6-1
Chromosome aberrations	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	NA	TOX1/INC280 Exp.1: ±S9: 50, 70, 80 µg/mL (3+17hr) -S9: 5, 10, 15 µg/mL (20hr) Exp.2 -S9: 5, 10, 20 µg/mL (20hr)	Yes	[redacted] UK	[1770826]	4.2.3.7.6-2
Impurity qualification (cont.)								
Micronucleus test and Comet assay	Rats / SD, Crl:CD(SD)	Oral (gavage), daily	3-day	TOX2/INC280: 0, 17.5, 35, 70	Yes	[redacted] UK	[1870270]	4.2.3.7.6-3

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species / strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Repeated-dose toxicity	Rats / SD, Crl:CD(SD)	Oral (gavage), daily	4-week	TOX1/INC280: M: 0, 20, 60 F: 0, 10, 30	Yes	[redacted] Canada	[1570059]	4.2.3.7.6-4
Cross-species assessment of MET gene sequence homology	Monkey / Cynomolgus, Dog / Beagle, Minipig, Rabbit, Mouse, Rat	*In silico*	NA	NA	No	Novartis Pharmaceuticals Corporation, Switzerland	[1720049]	4.2.3.7.7-4

NA = Not applicable; GD = Gestation Day; F = female; M = male; LLNA = local lymph node assay; UV = ultraviolet; DRF = dose-range finding; TOX1/INC280 = impurities spiked batch: [redacted]% of degradation product A* and [redacted]% of degradation product B*; TOX2/INC280 = impurities spiked batch: [redacted]% of degradation product A* and [redacted]% of degradation product B*

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

b = kidney samples were collected from animal 3003 of the 75 mg/kg group in the 4-week monkey study (study no. T08-01-08).

* 承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP	Study number	Location in CTD
Single dose toxicity	Mice	CD-1	Oral (gavage)	100, 300, 600	No	[T07-11-12]	4.2.3.1-1
Single dose toxicity	Monkeys	Cynomolgus	Oral (nasogastric gavage)	20, 50, 150, 600	No	[T07-11-13]	4.2.3.1-3
8-day, repeated-dose toxicity	Mice	CD-1	Oral (gavage)	0, 100, 300, 600	No	[T07-12-02]	4.2.3.2-1
6-day, repeated-dose toxicity	Mice	CD-1	Oral (gavage)	0, 20, 40, 80	No	[T08-02-16]	4.2.3.2-2
9-day, repeated-dose toxicity	Rats	SD	Oral (gavage)	0, 20, 40, 80, 200	No	[T08-02-12]	4.2.3.2-4
4-week, repeated-dose toxicity	Rats	SD	Oral (gavage)	M: 0, 20, 60, 120 F: 0, 10, 30, 60	Yes	[T08-04-11]	4.2.3.2-5
13-week, repeated-dose toxicity	Rats	SD	Oral (gavage)	M: 0, 20, 40, 60, 90 F: 0, 10, 20, 30, 45	Yes	[T10-02-02]	4.2.3.2-6
7-day, repeated-dose toxicity	Monkeys	Cynomolgus	Oral (nasogastric gavage)	0, 100, 300, 600	No	[T07-10-05]	4.2.3.2-7
4-week, repeated-dose toxicity	Monkeys	Cynomolgus	Oral (nasogastric gavage)	0, 30, 75, 150	Yes	[T08-01-08]	4.2.3.2-8
13-week, repeated-dose toxicity	Monkeys	Cynomolgus	Oral (gavage)	0, 10, 30, 75	Yes	[1070417]	4.2.3.2-9
EFD study	Rats	SD	Oral (gavage)	0, 1, 10, 30	Yes	[1170160]	4.2.3.5.2-1
EFD, DRF study	Rabbits	NZW	Oral (gavage)	0, 5, 20, 60, 120	No	[1170158]	4.2.3.5.2-2
EFD study	Rabbits	NZW	Oral (gavage)	0, 1, 5, 60	Yes	[1170159]	4.2.3.5.2-3
4-week, investigative toxicity	Rats	Wistar	Oral (gavage)	0, 60, 90	No	[1170512]	4.2.3.7.3-1
Ototoxicity	Rats	SD	Oral (gavage)	0, 60, 90	Yes	[1370733]	4.2.3.7.3-2
4-week, impurity qualification	Rats	SD	Oral (gavage)	M: 0, 20 [a], 60 [a], 60 F: 0, 10 [a], 30 [a], 30	Yes	[1570059]	4.2.3.7.6-4

EFD = embryo fetal development; DRF = dose-range finding; NZW = New Zealand White; F = female; M = male

a = a dose with INC280 batch containing the impurity

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

AUC0-24h (μM*h)

Daily Dose (mg/kg)	Sampling point	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
		M	F	M	F	F	M	F		
1	GD17				3.7 [a]				1170160	4.2.3.5.2-1
	GD20					0.1 [a]			1170159	4.2.3.5.2-3
5	GD20					0.6 [a]			1170158	4.2.3.5.2-2
	GD20					1.3 [a]			1170159	4.2.3.5.2-3
10	Day 1				37.2				T08-04-11	4.2.3.2-5
	Day 28				37.6					
	Day 1				27.6				T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 91				42.4					
	GD17				46.8 [a]				1170160	4.2.3.5.2-1
	Day 1				33.6 [b]				1570059	4.2.3.7.6-4
	Day 27				38.7 [b]					
	Day 1						18.1	11.4	1070417	4.2.3.2-9
	Day 87						14.6	15.1		
20	Day 1	15.3	33.0						T08-02-16	4.2.3.2-2
	Day 1			25.3	85.4				T08-02-12	4.2.3.2-4
	Day 8			18.3	66.0					
	Day 1			31.0					T08-04-11	4.2.3.2-5
	Day 28			40.2						
	Day 1			30.4					T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 91			58.1						

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (μM*h)

Daily Dose (mg/kg)	Sampling point	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
		M	F	M	F	F	M	F		
20 (cont.)	Day 1				59.9				T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 91				94.4					
	GD20					14.4 [a]			1170158	4.2.3.5.2-2
	Day 1						18.0	27.4	T07-11-13	4.2.3.1-3
	Day 1			49.2 [b]					1570059	4.2.3.7.6-4
	Day 27			45.7 [b]						
30	Day 1				183				T08-04-11	4.2.3.2-5
	Day 28				145					
	Day 1				94.3				T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 91				155					
	Day 1						101	118	T08-01-08	4.2.3.2-8
	Day 27						96.7	111		
	GD17				116 [a]				1170160	4.2.3.5.2-1
	Day 1				181 [b]				1570059	4.2.3.7.6-4
	Day 27				99.7 [b]					
	Day 1				163				1570059	4.2.3.7.6-4
	Day 27				192					
	Day 1						67.2	44.1	1070417	4.2.3.2-9
	Day 87						87.2	48.2		
40	Day 1			61.3	153				T08-02-12	4.2.3.2-4
	Day 8			65.6	142					
	Day 1			70.0					T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 91			118						

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (μM*h)

Daily Dose (mg/kg)	Sampling point	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
		M	F	M	F	F	M	F		
	Day 1	60.9	133 [c]						T08-02-16	4.2.3.2-2
45	Day 1				149				T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 57				182					
50	Day 1						77.5	93.3	T07-11-13	4.2.3.1-3
60	Day 1			140	253				T08-04-11	4.2.3.2-5
	Day 28			143	214					
	Day 1			124					T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 91			254						
	Day 13			153					1370733	4.2.3.7.3-2
	GD20					76.2 [a]			1170158	4.2.3.5.2-2
	GD20					122 [a]			1170159	4.2.3.5.2-3
60 (cont.)	Day 1			124					1170512	4.2.3.7.3-1
	Day 22			123						
	Day 1			208 [b]					1570059	4.2.3.7.6-4
	Day 27			195 [b]						
	Day 1			201					1570059	4.2.3.7.6-4
	Day 27			148						
75	Day 1						260	216	T08-01-08	4.2.3.2-8
	Day 27						220	263		
	Day 1						221	153	1070417	4.2.3.2-9
	Day 87						245	163		
80	Day 1			138	285				T08-02-12	4.2.3.2-4
	Day 8			141	NA					

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (μM*h)

Daily Dose (mg/kg)	Sampling point	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
		M	F	M	F	F	M	F		
	Day 1	118	218						T08-02-16	4.2.3.2-2
90	Day 1			139					T10-02-02	4.2.3.2-6
	Day 29			222						
	Day 13			256					1370733	4.2.3.7.3-2
	Day 1			116					1170512	4.2.3.7.3-1
	Day 22			161						
100	Day 1	151	216						T07-11-12	4.2.3.1-1
	Day 1	144	406						T07-12-02	4.2.3.2-1
	Day 7	124	475							
	Day 1						246	265	T07-10-05	4.2.3.2-7
	Day 7						396	259		
120	Day 1			234					T08-04-11	4.2.3.2-5
	Day 28			272						
	GD20					278 [a]			1170158	4.2.3.5.2-2
150	Day 1						290	285	T07-11-13	4.2.3.1-3
	Day 1						308	169	T08-01-08	4.2.3.2-8
	Day 27						350	334		
200	Day 1			269	NA				T08-02-12	4.2.3.2-4
	Day 8			NA	NA					
300	Day 1	652	1470						T07-11-12	4.2.3.1-1
	Day 1	543	847						T07-12-02	4.2.3.2-1
	Day 7	594	1010							
	Day 1						793	289	T07-10-05	4.2.3.2-7

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (µM*h)

Daily Dose (mg/kg)	Sampling point	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
		M	F	M	F	F	M	F		
	Day 7						567	952		
600	Day 1	756	1360						T07-11-12	4.2.3.1-1
	Day 1	700	1840 [d]						T07-12-02	4.2.3.2-1
	Day 7	1770 [e]	1160 [f]							
	Day 1						793	567	T07-10-05	4.2.3.2-7
	Day 7						289	952		
	Day 1						608	556	T07-11-13	4.2.3.1-3

NA = not applicable; F = female; M = male; GD = gestation day

a = pregnant animal

b = a dose with INC280 batch containing the impurity

c = calculated AUC0-7h value is 99.6 µM*h

d = calculated AUC0-7h value is 670 µM*h (for direct comparison to Day 7 data)

e = calculated AUC0-7h value is 707 µM*h (for direct comparison to female data)

f = AUC0-7h due to lack of 24h sample

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study type	Study number	Location in CTD
12	[redacted]	NR	Single dose, mice	T07-11-12	4.2.3.1-1
			Single dose, monkeys	T07-11-13	4.2.3.1-3
15	[redacted]	NR	8-day, mice	T07-12-02	4.2.3.2-1
			7-day, monkeys	T07-10-05	4.2.3.2-7
16	[redacted]	[redacted]%	6-day, mice	T08-02-16	4.2.3.2-2
		[redacted]%	7-day, mice	T08-03-04	4.2.3.2-3
		[redacted]%	9-day, rats	T08-02-12	4.2.3.2-4
		[redacted]%	4-week, rats	T08-04-11	4.2.3.2-5
BPR-09-185-B1-12	[redacted]	[redacted] NQ	13-week, rats	T10-02-02	4.2.3.2-6
		[redacted] ND			
		[redacted] ND			
		[redacted]%			
		[redacted] ND			
		[redacted] ND			
		[redacted] NQ			
		[redacted] ND			
		[redacted] ND			
4666-30	[redacted]	[redacted]%	4-week, monkeys	T08-01-08	4.2.3.2-8
		[redacted]%			
		[redacted]%			
		[redacted]%			

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 (cont.)

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study type	Study number	Location in CTD
1011002	[redacted]	[redacted]%	13-week, monkeys	1070417	4.2.3.2-9
		[redacted]%	Micronucleus, rats	1170161	4.2.3.3.2-1
		[redacted]%	EFD, rats	1170160	4.2.3.5.2-1
		[redacted]%	EFD DRF, rabbits	1170158	4.2.3.5.2-2
			EFD, rabbits	1170159	4.2.3.5.2-3
			Phototoxicity, *in vitro*	1170662	4.2.3.7.7-1
			4-week, investigative toxicity, rats	1170512	4.2.3.7.3-1
1051001	[redacted]	Not qualified each	Ames, *in vitro*	1070233	4.2.3.3.1-1
			Chromosome aberration, *in vitro*	1070418	4.2.3.3.1-2
1010000652	[redacted]	[redacted]%	UV-LLNA, mice	1370074	4.2.3.7.7-2
		[redacted]%	Ototoxicity, rats	1370733	4.2.3.7.3-2
		[redacted]%			
		[redacted]%			
1010001726	[redacted]	NR	Single dose, rats	503089	4.2.3.1-2
		NR	LLNA, mice	503091	4.2.3.7.7-3
		NR	Local irritation (*in silico*)	503090	4.2.3.6-1
1010004488	[redacted]	degradation product A*: [redacted]%	4-week, impurity qualification, rats	1570059	4.2.3.7.6-4
15/1 (TOX1/INC280)	[redacted]	degradation product A*: [redacted]%	Ames, impurity qualification *in vitro*	1570058	4.2.3.7.6-1
		degradation product B*: [redacted]%	4-week, impurity qualification, rats	1570059	4.2.3.7.6-4
15/1 (TOX1/INC280)	[redacted]	degradation product A*: [redacted]%	Chromocomal aberration, *in vitro*	1770826	4.2.3.7.6-2
		degradation product B*: [redacted]%			
18/1 (TOX2/INC280)	[redacted]	degradation product A*: [redacted]%	Micronucleus test, Comet assay, rats	1870270	4.2.3.7.6-3
		degradation product B*: [redacted]%			

EFD = embryo fetal development; DRF = dose-range finding; LLNA = local lymph node assay; UV = ultraviolet

* 承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Observed maximum non-lethal dose (mg/kg)	Observed minimum lethal dose (mg/kg)	Noteworthy findings:	GLP	Study number	Location in CTD
Mice / CD-1	Oral (gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	0, 100, 300, 600	10M, 10F	600	NA	No mortalities Approximately LD50: >600 mg/kg	No	[T07-11-12]	4.2.3.1-1
Rats / Wistar, Crl:WI (Han)	Oral (gavage) (Propyleneglycol/ suspension)	50, 300, 2000	3F, 6F (50 mg/kg)	50	300	2000 mg/kg: all animals were found dead on day 2 or 3 300 mg/kg: all animals were found dead or sacrificed on day 2. Approximately LD50: 50-300 mg/kg	Yes	[503089]	4.2.3.1-2
Cynomolgus monkey / Macaca fascicularis	Oral (nasogastric gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	20→150; 50→600	2M, 2F [a]	600	NA	No mortalities Approximately LD50: >600 mg/kg	No	[T07-11-13]	4.2.3.1-3

NA = not applicable; F = female; M = male

a = The same 2 animals/sex were used for each escalating treatment for Groups 1 (20 mg/kg) and 3 (150 mg/kg) and the same 2 animals/sex were used for Groups 2 (50 mg/kg) and 4 (600 mg/kg) with at least 3 days between dosing.

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

Species / strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Mice / CD-1	Oral (gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	8 days	0, 100, 300, 600	15M, 15F (control & 600 mg/kg); 10M, 10F (100, 300 mg/kg)	<100	Test article-related mortality: 10/15F at 600 mg/kg ≥100 mg/kg: body weight loss (M); ↓food consumption (F); ↓eosinophil, WBC, lymphocyte; ↑AST, ALT, SDH, ALP, bilirubin; ↓spleen weight; pancreas: acinar cell vacuolation / apoptosis ≥300 mg/kg: clinical signs of toxicity; ↓food consumption (M); ↓reticulocyte, ↓total protein; ↑liver weights; liver: centrilobular cell hypertrophy; lymphoid organs: apoptosis. 600 mg/kg: body weight loss (F); ↑BUN (M), creatinine (M)	[T07-12-02]	4.2.3.2-1
Mice / CD-1	Oral (gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	6 days	0, 20, 40, 80; Single dose: 150	15M, 15F [a] 5M, 5F (150 mg/kg) [a]	M: 40 F: 20	No test article-related mortalities. Day 2: ≥80 (M), ≥40 (F) mg/kg: ↑AST, ALT, SDH Day 7: 80 (M), ≥40 (F) mg/kg: ↑ AST, ALT, SDH, ALP (M) 80 mg/kg (F): ↑ALP	[T08-02-16]	4.2.3.2-2

2.6.7.6 A 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 (cont.)

Species / strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Mice / CD-1	Oral (gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	7 days + 14-day recovery	0, 20, 40, 80	10M, 10F [b] + 6M, 6F recovery (control & 80 mg/kg)	80	No test article-related mortalities. Day 8 ≥40 mg/kg: ↑AST, ALT, SDH (reversible) 80 mg/kg: pancreas: acinar cells vacuolation with decreased zymogen granules (reversible); thymus: increased apoptosis of lymphocytes (reversible)	[T08-03-04]	4.2.3.2-3
Rats / Crl:CD(SD)	Oral (gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	9 days	0, 20, 40, 80, 200	6M, 6F; (control, 20, 40, 80 mg/kg); 6M (200 mg/kg)	40	Mortality: two males at 200 mg/kg and one female at 80 mg/kg were found dead. Remaining four males and five females of each group were sacrificed on day 4 and day 5, respectively. ≥ 40 mg/kg: pancreas: acinar cell vacuolation / apoptosis. ≥ 80 mg/kg: clinical signs of toxicity; body weight loss (F), ↓food consumption (F); ↑AST, ALT, SDH; kidney: tubular epithelium cell degeneration 200 mg/kg (M): body weight loss, ↓food consumption; seizures; liver: centrilobular hypertrophy, thymus: lymphocytes apoptosis, spleen: lymphocytes apoptosis	[T08-02-12]	4.2.3.2-4

2.6.7.6 A 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 (cont.)

Species / strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Cynomolgus monkey	Oral (nasogastric gavage) (0.5% methylcellulose / suspension)	7 days	0, 100, 300, 600	2M, 2F	600	No mortalities. ≥100 mg/kg: emesis, inappetence (F); Bw losses; ↓reticulocyte (M); ↓albumin(M); ↑HR ≥300 mg/kg: ↓reticulocyte (F); ↓albumin (F), ↑total bilirubin(F), ↑ALT, AST, 600 mg/kg: inappetence (M); ↑urine chloride(M)	[T07-10-05]	4.2.3.2-7

F = female; M = male; Bw = body weight; HR = heart rate

a = five animals/sex/group were used for hematology and clinical chemistry bleeds on day 2 only

b = first set of five animals/sex/group were used for urine collection, serum chemistry evaluation and necropsy, post-dose 1 only (day 2). Second set of five animals/sex/group were used for urine collection, serum chemistry evaluation and necropsy, post-dose 7 only (day 8)

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (T08-04-11)

Report title: A 28-day oral (gavage) toxicity study of INCB028060 dihydrochloride in rats with a 28-day recovery period | Study no.: [T08-04-11]

Test item: INC280 (Dihydrochloride salt form) | Duration of dosing: 4 weeks | Location in CTD: 4.2.3.2-5

Species/strain: Rat/Sprague-Dawley Crl:CD(SD) | Duration of postdose: 4 weeks | GLP compliance: Yes

Initial age: approximately 7 weeks old | Method of administration: Oral, gavage | Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose (400 cps) in deionized water / suspension

Date of first dose: [redacted]

Special features: Twelve of 15 males in the 120 mg/kg/day group and 8/15 females in the 60 mg/kg/day group were found dead or euthanized in extremis during study days 4 to 28. Due to high lethality in the 120 mg/kg/day group males and 60 mg/kg/day group females, Group 4 was not evaluated during the recovery period as all surviving Group 4 animals were euthanized at the study week 4 primary necropsy.

No Observed Adverse-Effect Level: Male: 60 mg/kg/day; Female: 30 mg/kg/day

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	60	30	120	60
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F:10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0
Toxicokinetics:									
AUC0-24h (μM*h)	Day 1	NQ	NQ	31.0	37.2	140	183	234	253
	Day 28	NQ	NQ	40.2	37.6	143	145	272	214
Cmax (μM)	Day 1	NQ	NQ	6.36	8.77	14.4	21.0	20.5	35.2
	Day 28	NQ	NQ	6.26	10.1	19.1	22.6	27.2	20.7

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験 (T08-04-11, cont.)

Report title: A 28-day oral (gavage) toxicity study of INCB028060 dihydrochloride in rats with a 28-day recovery period　Study no.: T08-04-11

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	60	30	120	60
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F:10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	12	8
Clinical observations [a]:									
clear material around mouth	1h post dose	0/0	0/0	0/0	0/0	23/6	9/4	73/11	35/7
	4h post dose	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	18/7	14/5
Body weight (%) [b]:		381 g	250 g	+2.4	+2.0	-2.6	-2.0	-18.4**	-5.2
Food consumption (%) [b]:		26 g/day	19 g/day	+3.8	+5.3	±0	+5.3	-23.1**	±0
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:									
↑red blood cell (10^6/μL)		8.09	-	8.17	-	8.19	-	8.76	-
↑hemoglobin (g/dL)		15.7	-	15.5	-	15.5	-	16.2	-
↑hematocrit (%)		45.8	-	44.9	-	44.6	-	48.1	-
↓reticulocyte (10^3/μL)		176.6	-	155.4	-	155.7	-	118.9*	-
↑white blood cell (10^3/μL)		-	8.26	-	7.87	-	8.45	-	11.68*
↑monocyte (10^3/μL)		-	0.15	-	0.11	-	0.16	-	0.26*
↑basophil (10^3/μL)		-	0.01	-	0.01	-	0.02	-	0.03**
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Serum chemistry:									
↓albumin (g/dL)		4.5	4.7	4.1**	4.5	4.3	4.3**	4.6	4.2**
↓total protein (g/dL)		6.6	6.8	6.3	6.6	6.3	6.3**	6.6	6.3**
↑total bilirubin (mg/dL)		0.11	0.11	0.10	0.12	0.14**	0.14	0.17**	0.18**
↑ALP (U/L)		168	104	189	123	191	172**	212	182**
↑ALT (U/L)		40	33	47	38	45	40	56*	40

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験 (T08-04-11, cont.)

Report title: A 28-day oral (gavage) toxicity study of INCB028060 dihydrochloride in rats with a 28-day recovery period　Study no.: T08-04-11

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	60	30	120	60
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F:10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0
↑AST (U/L)		86	96	92	101	99*	109	132**	121
↑urea nitrogen (mg/dL)		14.4	17.5	14.7	15.1	14.4	17.2	17.0	16.2
↑creatinine (mg/dL)		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5**	0.3
↑phosphorus (mg/dL)		8.9	7.3	8.4	7.5	8.5	8.1	10.3	8.5*
↓potassium (mEq/L)		4.90	4.51	4.51	4.68	4.49	4.45	4.86	4.23
↑cholesterol (mg/dL)		72	73	68	75	80	97**	98*	121**
↑triglyceride (mg/dL)		63	43	52	42	54	50	53	60*
↑amylase (U/L)		2424	999	2518	999	2522	1070	3773**	1307*
↑glucose (mg/dL)		113	106	108	106	107	112	115	113
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights:		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (terminal necropsy):									
Brain		10	10	10	10	10	10	3	7
vacuolation, white matter		0	0	0	0	0	0	2	2
Pancreas		10	10	10	10	10	10	3	7
apoptosis, single cell		0	0	0	0	4	2	2	5
vacuolation, cytoplasmic		0	0	0	0	1	1	3	7
Histopathology (early death animals):									
Brain		0	0	0	0	0	0	12	8
vacuolation, white matter		NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	4
Pancreas		0	0	0	0	0	0	12	8
apoptosis, single cell		NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	4

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験 (T08-04-11, cont.)

Report title: A 28-day oral (gavage) toxicity study of INCB028060 dihydrochloride in rats with a 28-day recovery period　Study no.: T08-04-11

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	60	30	120	60
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F:10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0
vacuolation, cytoplasmic		NA	NA	NA	NA	NA	NA	12	8
Postdose evaluation:		-	-	-	-	-	-	NA	NA

NA = not applicable; NQ = not quantifiable; - = no noteworthy findings.
a = incidence is shown as number of observations / number of animals

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)
* $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (T10-02-02)

Report title: A 3-month oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study of INCB028060 in Sprague Dawley rats with a 13-week recovery period

Study no.: [T10-02-02]

Test item: INC280 (Dihydrochloride salt form)

Duration of dosing: 13 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-6

Species/strain: Rat / Sprague-Dawley [Crl:CD(SD)]

Duration of postdose: 13 weeks

GLP compliance: Yes

Initial age: approximately 7 to 8 weeks old

Method of administration: Oral, gavage

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose (400 cps) in deionized water / Suspension

Date of first dose: [redacted]

Special features: Due to high mortality in Group 5, an early necropsy was scheduled for approximately one half of the surviving Group 5 males at study week 4 (31 days) and Group 5 females at study week 8 (60 days). Dosing was suspended for the remaining Group 5 animals and the animals proceeded to the 13-week recovery period. 14 or 15 animals/sex/group in Groups 1-4 were euthanized following a minimum of 92 days of dose administration; the remaining ≤ 8 animals/sex/group were euthanized following an approximate 13-week nondosing (recovery) period.

No Observed Adverse-Effect Level: Male: 40 mg/kg/day, Female: 20 mg/kg/day

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		Group 5	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	40	20	60	30	90	45
Number of animals	Main	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Toxicokinetics:											
AUC0-24h (µM*h)	Day 1	NQ	NQ	30.4	27.6	70.0	59.9	124	94.3	139	149
	Day 91	NQ	NQ	58.1	42.4	118	94.4	254	155	NA	NA
Cmax (µM)	Day 1	NQ	NQ	5.90	6.63	12.3	15.0	17.7	15.5	21.4	26.6
	Day 91	NQ	NQ	10.5	7.44	23.5	17.1	28.4	24.3	NA	NA

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験 (T10-02-02, cont.)

Report title: A 3-month oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study of INCB028060 in Sprague Dawley rats with a 13-week recovery period　Study no.: T10-02-02

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		Group 5	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	40	20	60	30	90	45
Number of animals	Main	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Noteworthy findings											
Died or sacrificed moribund:		0	0	1	0	0	0	2	2 [a]	8	8
Clinical observations [b]:											
tremor, intermittent (4h post dose)		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
tremor, continuous (>270 minutes post dose)		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
convulsion, continuous (4h post dose)		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0
clear material around mouth (1h post dose)		0/0	0/0	26/9	4/2	259/18	121/13	231/17	471/22	65/18	127/16
Body weight (%) [c]:	week 4	403 g	252 g	+3.0	-2.4	+0.7	-4.8	+1.7	-3.6	-6.9*	-3.6
	week 13	556 g	301 g	+4.5	+0.7	+3.8	-3.3	+1.8	-1.3	+5.8	+0.7
	week 26	657 g	342 g	+5.3	+1.5	+3.2	-1.8	+0.9	-0.9	NA	NA
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FOB assessment:											
Home cage observations		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Handling observation		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
salivation											
none		10	10	10	10	7	9	7	3 #	3 #	3 #
slight		0	0	0	0	3	1	3	7 #	6 #	7 #
severe		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Open field observation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験 (T10-02-02, cont.)

Report title: A 3-month oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study of INCB028060 in Sprague Dawley rats with a 13-week recovery period　Study no.: T10-02-02

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		Group 5	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	40	20	60	30	90	45
Number of animals	Main	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Sensory observation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuromuscular observation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Physiological observation		-	-	-	-	-	-	-	-	↓Bw	-
Locomotor activity:											
↓total counts (%) [c]		2861	2818	-0.2	+17.2	-11.6	+8.9	-29.7$	+4.9	-17.4$	-7.3
↓ambulatory counts (%) [c]		565	730	-14.2	+12.1	-16.6	+1.9	-33.6$	-6.7	-25.5$	-3.0
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology [d]:											
↑white blood cell (10^3/μL)		9.93	7.06	10.69	7.94	12.26	7.43	14.01**	9.08	13.98	7.91
↑lymphocyte (10^3/μL)		8.09	6.04	8.08	6.68	10.24*	6.33	11.12**	7.56	12.22	6.59
↑monocyte (10^3/μL)		0.20	0.11	0.19	0.12	0.24	0.15	0.40**	0.14	0.21	0.12
↑large unstained cell (10^3/μL)		0.04	0.02	0.04	0.03	0.05	0.03	0.07**	0.04	0.04	0.03
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum chemistry [d]:											
↓potassium (mEq/L)		4.80	4.36	4.64	4.16	4.51	4.03*	4.11**	3.80**	4.15	4.74
↑amylase (U/L)		1993	1389	2136	1393	2251	1399	2401**	1517	1950	1388
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (unscheduled):											
Brain		0	0	1	0	0	0	2	2	8	8
vacuolation, increased, white matter		NA	NA	0	NA	NA	NA	2	0	1	2

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験 (T10-02-02, cont.)

Report title: A 3-month oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study of INCB028060 in Sprague Dawley rats with a 13-week recovery period　Study no.: T10-02-02

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		Group 5	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	40	20	60	30	90	45
Number of animals	Main	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
vacuolation, white matter, caudate/putamen		NA	NA	0	NA	NA	NA	0	0	2	0
Pancreas		0	0	1	0	0	0	2	2	8	8
apoptosis, acinar cell		NA	NA	0	NA	NA	NA	1	0	2	1
vacuolation, cytoplasmic, acinar cell		NA	NA	0	NA	NA	NA	1	1	6	3
Histopathology (week 4 (M) / 8 (F), primary necropsy):											
Pancreas		0	0	0	0	0	0	0	0	7	8
apoptosis, acinar cell		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	5
vacuolation, cytoplasmic, acinar cell		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
Histopathology (week 13, primary necropsy):											
Brain		15	15	14	0	15	0	14	15	0	0
degeneration, thalamus		0	0	0	NA	0	NA	1	0	NA	NA
vacuolation, white matter, thalamus		0	0	0	NA	0	NA	1	0	NA	NA
vacuolation, white matter, caudate/putamen		0	0	0	NA	0	NA	2	0	NA	NA
Pancreas		15	15	14	15	15	15	14	15	0	0
apoptosis, acinar cell		0	0	1	1	2	1	7	4	NA	NA
Postdose evaluation:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験 (T10-02-02, cont.)

Report title: A 3-month oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study of INCB028060 in Sprague Dawley rats with a 13-week recovery period　Study no.: T10-02-02

Group		Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		Group 5	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20	10	40	20	60	30	90	45
Number of animals	Main	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15
	Recovery	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8

NA = not applicable; NQ = not quantifiable; - = no noteworthy findings; FOB = functional observational battery; Bw = body weight

a = the death of one female was accidental

b = incidence is shown as number of observations / number of animals

c = 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).

d = values in the 90 mg/kg/day group males and 45 mg/kg/day group females were not analyzed statistically due to the lack of a corresponding control group on the day of the respective primary necropsies (study week 4 and 8, respectively). Values in group 1 to 4 were at the primary necropsy (study week 13).
* $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnett's test); # $p<0.05$ (Fisher’s Exact test); $ $p<0.05$ (Linear Trend)

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験 (T08-01-08)

Report title: A 4-week toxicity study of INCB028060 administered once daily by oral gavage to cynomolgus monkeys, with a 4-week recovery period

Study no.: [T08-01-08]

Test item: INC280 (Dihydrochloride salt form)

Duration of dosing: 4 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-8

Species/strain: Cynomolgus monkey

Duration of postdose: 4 weeks

GLP compliance: Yes

Initial age: 2.3 to 3.7 years old

Method of administration: Oral, nasogastric gavage

Vehicle/formulation: 0.5% methyl cellulose (400 cps) solution / Suspension

Date of first dose: [redacted]

Special features: One female at 150 mg/kg/day was found dead on Day 35 (seventh day of the recovery phase). Based on the gross and microscopic findings, the cause of death was considered to be bacterial sepsis, and the clinical pathology changes on Day 27 were likely to be due to the animal's condition.

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

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		30 (Group 2)		75 (Group 3)		150 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Toxicokinetics:									
AUC0-24h (µM*h)	Day 1	NQ	NQ	101	118	260	216	308	169
	Day 27	NQ	NQ	96.7	111	220	263	350	334
Cmax (µM)	Day 1	NQ	NQ	37.7	37.1	59.4	57.2	59.8	44.2
	Day 27	NQ	NQ	34.8	34.1	52.7	56.6	51.8	49.7

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験 (T08-01-08, cont.)

Report title: A 4-week toxicity study of INCB028060 administered once daily by oral gavage to cynomolgus monkeys, with a 4-week recovery period　Study no.: T08-01-08

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		30 (Group 2)		75 (Group 3)		150 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	1 (day 35)
Clinical observations [a]:									
abnormal feces colors		0/0	0/0	2/2	0/0	1/1	1/1	1/1	3/3
discolored urine		0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	4/3	0/0
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations:		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiograms:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Serum chemistry [b]:									
↓cholesterol (mg/dL)		144	128	117	126	108*	129	94*	180
↓calcium (mg/dL)		10.2	10.0	10.2	9.7	10.0	9.6	9.9	9.3
↑amylase (U/L)		603	659	436	498	508	600	660	915
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights:		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology:									
Kidney		4	4	4	4	4	4	4	4
amphophilic deposits with multinucleated giant cells		0	0	0	0	2	0	2	1
Pancreas		4	4	4	4	4	4	4	4
acinar cell apoptosis		0	2	1	2	3	3	2	4

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験 (T08-01-08, cont.)

Report title: A 4-week toxicity study of INCB028060 administered once daily by oral gavage to cynomolgus monkeys, with a 4-week recovery period　Study no.: T08-01-08

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		30 (Group 2)		75 (Group 3)		150 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Postdose evaluation:									
Histopathology:									
Kidney		2	2	0	0	0	0	2	1
amphophilic deposits with multinucleated giant cells		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

NA = not applicable; NQ = not quantifiable; - = no noteworthy findings.
a = incidence is shown as number of observations / number of animals

b = at the end of dosing period.

* $p<0.05$ (ANOVA with Dunnett's / Dunn's)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 (1070417)

Report title: INC280: A 13-week oral (gavage) toxicity study with an 8-week recovery period in the monkey
Study no.: [1070417]
Test item: INC280 (Hydrochloride salt form)
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-9
Species/strain: Cynomolgus monkey
Duration of postdose: 8 weeks
GLP compliance: Yes
Initial age: 2 to 3 years old
Method of administration: oral gavage
Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose (400 cps) in ultra-pure water / Suspension
Date of first dose: [redacted]
Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: 30 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		75 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Toxicokinetics:									
AUC0-24h (ng*h/mL)	Day 1	NQ	NQ	8770	5510	32600	21400	107000	74300
	Day 28	NQ	NQ	6270	9560	27800	34100	79800	66900
	Day 87	NQ	NQ	7100	7310	42300	23400	119000	79300
Cmax (ng/mL)	Day 1	NQ	NQ	1940	2430	7360	7790	19000	14500
	Day 28	NQ	NQ	2040	4390	12100	12000	15100	15700
	Day 87	NQ	NQ	1560	2210	7200	5430	18600	15100
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 (1070417, cont.)

Report title: INC280: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study with an 8-Week Recovery Period in the Monkey Study no.: 1070417

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		75 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Clinical observations [a]:									
salivation		1/1	-	-	1/1	1/1	-	26/5	4/3
Electrocardiograms:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:									
↓albumin (g/dL)	week 9	4.48	4.25	3.83	3.95	4.10	4.08	4.00 $^{++}$	3.88
	week 13	4.52	4.30	3.75	3.95	3.95	4.05	3.88 $^{++}$	3.87 $^{+}$
↓total protein (g/dL)	week 9	7.02	-	6.35	-	6.73	-	6.68	-
	week 13	7.00	-	6.30	-	6.75	-	6.53 $^{+}$	-
↑amylase (U/L)	week 9	443.3	-	478.8	-	558.5	-	643.8	-
	week 13	439.8	-	489.8	-	471.8	-	602.0	-
↑lipase (U/L)	week 9	14.8	-	16.5	-	16.5	-	56.2	-
	week 13	15.7	-	15.8	-	16.0	-	47.2	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights:		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology:									
Liver		4	4	4	4	4	4	4	4
neutrophillic infiltration		0	0	0	0	0	0	3	0
Postdose evaluation:		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

- = no noteworthy findings; NA = not applicable; NQ = not quantifiable

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験（1070417, cont.)

Report title: INC280: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study with an 8-Week Recovery Period in the Monkey　Study no.: 1070417

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		75 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2

a = incidence is shown as number of observations / number of animals

+ $p<0.05$, ++ $P<0.01$ (t-test)

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070233)

Report title: INC280: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*		Study no.: [1070233]
Test for Induction of: reverse mutations (Ames)		Location in CTD: 4.2.3.3.1-1
Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102	No. of replicates: 5 (vehicle), 3 (test item and positive control)	GLP compliance: Yes
Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S-9	Test method:	No. of independent assays: 2
Vehicles: for test item: DMSO; for positive controls: DMSO (2NF, AAC, AAN, B[a]P), water (NaN_3, MMC).	Plate incorporation (Experiment 1 with and without activation and Experiment 2 without activation)	Experiments start date: [redacted]
	Pre-incubation (Experiment 2 with activation)	

Cytotoxic effects: Toxicity observed in Experiment 1 in strain TA102 at 5000 µg/plate in the absence and presence of S-9. Toxicity observed in Experiment 2 in strains TA100, TA97a and TA102 at 5000 µg/plate in the absence of S-9 and in strains TA100 and TA102 at 2500 and/or 5000 µg/plate in the presence of S-9.

Genotoxic effects: None.

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070233, cont.)

Report title: INC280: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no.: 1070233

Experiment 1 (plate incorporation)

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/plate)	Revertants/Plate (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA102	TA97a
Without activation	DMSO		27 ± 6	124 ± 11	12 ± 4	253 ± 31	99 ± 12
	INC280	1.6	27 ± 6	129 ± 8	12 ± 2	229 ± 10	103 ± 13
		8	27 ± 8	129 ± 5	15 ± 6	296 ± 14	90 ± 11
		40	24 ± 4	147 ± 10	15 ± 1	246 ± 18	88 ± 10
		200	25 ± 5	125 ± 15	19 ± 6	284 ± 21	88 ± 3
		1000	21 ± 4	136 ± 10	13 ± 3	230 ± 3	82 ± 6
		5000	23 ± 3 [P, M]	129 ± 12 [P, M]	13 ± 5 [P, M]	170 ± 12 [P, M, S]	77 ± 3 [P, M]
	Positive control	Compound	2NF	NaN_3	NaN_3	MMC	AAC
		Concentration (µg/plate)	5	2	2	0.2	100
		Revertants	1458 ± 173	1110 ± 99	547 ± 32	672 ± 2	478 ± 67

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070233, cont.)

Report title: INC280: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no.: 1070233

Experiment 1 (plate incorporation)

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/plate)	Revertants/Plate (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA102	TA97a
With activation	DMSO		41 ± 7 M, B	114 ± 6	15 ± 5	206 ± 8	126 ± 8
	INC280	1.6	40 ± 7	113 ± 17	11 ± 4	216 ± 28	142 ± 7
		8	31 ± 3	121 ± 24	15 ± 6	214 ± 4	138 ± 8
		40	40 ± 9	134 ± 5	14 ± 4	210 ± 2 M, B	125 ± 14
		200	41 ± 11	131 ± 10	13 ± 2	230 ± 21	119 ± 25
		1000	37 ± 7	105 ± 13	15 ± 10	214 ± 12 M, B	146 ± 33 M, B
		5000	28 ± 6 P, M	115 ± 4 M, P	14 ± 4 P, M	112 ± 18 S, P, M	123 ± 16 P
	Positive control	Compound	B[a]P	AAN	AAN	AAN	AAN
		Concentration (µg/plate)	10	5	5	20	5
		Revertants	530 ± 50	1087 ± 100	152 ± 10	554 ± 35	929 ± 65

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070233, cont.)

Report title: INC280: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no.: 1070233

Experiment 2 (plate incorporation)

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/plate)	Revertants/Plate (Mean ± SD) TA98	TA100	TA1535	TA102	TA97a
Without activation	DMSO		20 ± 5	125 ± 18	18 ± 5	247 ± 15	112 ± 16
	INC280	78.13	23 ± 4	125 ± 6	10 ± 4	268 ± 17	134 ± 8
		156.3	14 ± 7	142 ± 23	16 ± 6	246 ± 21	134 ± 19
		312.5	25 ± 4	132 ± 20	16 ± 5	242 ± 5	128 ± 10 M, B
		625	25 ± 4	136 ± 11	14 ± 5	217 ± 21	131 ± 20
		1250	21 ± 5	110 ± 33	14 ± 3	202 ± 13	103 ± 32
		2500	18 ± 3 P, M	142 ± 14 P	14 ± 3 P, M	197 ± 13 P, M	125 ± 11 P, M
		5000	21 ± 1 P, M	122 ± 8 S, P, M	17 ± 5 P, M	182 ± 5 S, P, M	92 ± 13 S, P, M
	Positive control	Compound	2NF	NaN_3	NaN_3	MMC	AAC
		Concentration (µg/plate)	5	2	2	0.2	100
		Revertants	905 ± 78	651 ± 42	628 ± 34	680 ± 13	456 ± 57

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070233, cont.)

Report title: INC280: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no.: 1070233

Experiment 2 (pre-incubation)

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/plate)	Revertants/Plate (Mean ± SD) TA98	TA100	TA1535	TA102	TA97a #
With activation	DMSO		27 ± 5	123 ± 9	18 ± 3	181 ± 20	119 ± 21
	INC280	78.13	34 ± 5	140 ± 11	11 ± 3	153 ± 21	112 ± 26
		156.3	30 ± 4	139 ± 33	16 ± 2	158 ± 21	126 ± 31
		312.5	33 ± 1	133 ± 5	14 ± 2	216 ± 18	159 ± 18
		625	28 ± 3	139 ± 8	14 ± 3	174 ± 8	150 ± 10
		1250	32 ± 4	152 ± 6	11 ± 1	149 ± 14	161 ± 31
		2500	28 ± 7 P	131 ± 29 P, M	12 ± 2 P	172 ± 6 S, P, M	134 ± 15 P, M
		5000	36 ± 2 P, M	132 ± 17 S, P, M	14 ± 4 P	143 ± 11 S, P, M	141 ± 6 P, M
	Positive control	Compound	B[a]P	AAN	AAN	AAN	AAN
		Concentration (µg/plate)	10	5	5	20	5
		Revertants	291 ± 32	1345 ± 233	178 ± 7	712 ± 88	991 ± 128

P = precipitation of test article observed

M = plate counted manually

S = slight thinning of background bacterial lawn

B = bubbles or splits in agar

2NF = 2-Nitrofluorene; NaN_3 = Sodium azide; AAC = 9-Aminoacridine; MMC = Mitomycin C; B[a]P = Benzo[a]pyrene; AAN = 2-Aminoanthracene

= These data were from a repeat experiment. Original data were invalidated as data were not characteristic of the strain.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070418)

Report title: INC280: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes

Study no.: [1070418]

Test for induction of: Chromosome aberrations

Location in CTD: 4.2.3.3.1-2

Metabolizing system: Aroclor1254 induced rat liver S-9

No. of independent assays: 2

GLP compliance: Yes

Cell type: primary human lymphocytes

Treatment:

Continuous treatment for 20 hours without S-9; pulse treatment for 3 hours with and without S-9 and recovery for 17 hours

No. of replicate cultures: 4 (vehicle) 2 (test item and positive controls)

Vehicles:

for test item: DMSO, for positive controls: DMSO

No. of cells analyzed/culture: 100 (where appropriate)

Cytotoxic effects: moderate toxicity following continuous 20+0 hour without S-9 treatment. None for other treatments.

Experimental start date: [redacted]20[redacted]

Genotoxic effects: None.

Experiment 1: 3-hour treatment in the absence of S-9, 17-hour recovery

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity a)	Aberrant cells mean%	Abs/Cell	Total polyploid cells
Without activation	Vehicle	-	-	0.00	0.000	1
	INC280	50	0	2.50	0.035	2
	INC280	75 [E♦]	0	0.00	0.000	1
	INC280	100 [E, H]	0	0.50	0.005	0
	4-Nitroquinoline 1-oxide	5	ND	18.38***	0.2703	0

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070418, cont.)

Report title: INC280: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes Study no.: 1070418

Experiment 1: 3-hour treatment in the presence of S-9, 17-hour recovery

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity a)	Aberrant cells mean%	Abs/Cell	Total polyploid cells
With activation	Vehicle	-	-	1.00	0.010	0
	INC280	50	0	0.50	0.015	0
	INC280	75	0	1.00	0.030	1
	INC280	100 [E, H]	0	0.50	0.015	0
	Cyclophosphamide	12.5	ND	51.95***	0.714	0

Experiment 2: 20-hour treatment in the absence of S-9, 0-hour recovery

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity a)	Aberrant cells mean%	Abs/Cell	Total polyploid cells
Without activation	Vehicle	-	-	0.00	0.000	0
	INC280	75	16	0.00	0.000	0
	INC280	100 [P]	38	2.50	0.035	1
	INC280	150 [P, H]	34	1.50	0.020	0
	4-Nitroquinoline 1-oxide	5	ND	45.12***	0.6585	0

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (1070418, cont.)

Report title: INC280: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes Study no.: 1070418

Experiment 2: 3-hour treatment in the presence of S-9, 17-hour recovery

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity a	Aberrant cells mean%	Abs/Cell	Total polyploid cells
With activation	Vehicle	-	-	0.00	0.000	0
	INC280	60	0	2.00	0.035	0
	INC280	80	0	2.50	0.040	0
	INC280	100 P, E, H♦	0	3.00	0.090	0
	Cyclophosphamide	6.25	ND	34.55***	0.5455	0

ND = not determined;
a = based on mitotic indices
P = indicates precipitation observed at the beginning of the treatment incubation period
E = indicates precipitation observed at the end of treatment
E♦ = precipitation observed at the end of treatment incubation for the 'A' replicate only
H = indicates precipitation observed at harvest
H♦ = precipitation observed at harvest in one replicate culture only.
*** p<0.001 (Fisher's exact test)

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 (1170161)

Report title: INC280: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats

Study no.: [1170161]

Test for induction of: bone marrow micronuclei

Location in CTD: 4.2.3.3.2-1

Species/strain: Rat/ Sprague Dawley Crl:CD (SD)

Method of administration: Oral gavage

GLP compliance: Yes

Initial age: 9 weeks old

Treatment schedule: once daily for two consecutive days.

Sampling time: 24 after the last dose administration

Cells evaluated: polychromatic erythrocytes (PCE)

Positive control: Cyclophosphamide (CPA) administered once only on Day 2.

Vehicle/formulation: 0.5% w/v methylcellulose 400 cps in deionized water

No. of cells analysed/animal: 2000 PCE

Experimental start date: [redacted]

Special features: None

Toxic/cytotoxic effects: two males dosed at 200 mg/kg/day died prior to scheduled necropsy. In males and females a dose related effect on body weight gain was noted, with the high dose male group losing weight Day 1-3.

Genotoxic effects: None.

Evidence of exposure: mortality in males dosed at 200 mg/kg/day and a test article related reduction in body weight gain (males and females).

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 (1170161, cont.)

Report title: INC280: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats Study no.: 1170161

Males

Test article	Dose (mg/kg/day)	Sampling time (hours)	No. of animals	Group mean% PCE	Group mean% MN-PCE (± SD)
0.5% methylcellulose	0	24	6	46.85	0.14 ± 0.06
INC280	50	24	6	45.98	0.12± 0.06
	100	24	6	50.23	0.13 ± 0.09
	200	24	4#	47.28	0.14± 0.14
CPA	20	24	6	43.88	1.60 ± 0.61***

Females

Test article	Dose (mg/kg/day)	Sampling time (hours)	No. of animals	Group mean% PCE	Group mean% MN-PCE (± SD)
0.5% methylcellulose	0	24	6	49.52	0.12 ± 0.09
INC280	17.5	24	6	47.77	0.13 ± 0.03
	35	24	6	45.45	0.09 ± 0.06
	70	24	6	47.43	0.16 ± 0.06
CPA	20	24	6	40.40	0.52 ± 0.36***

= 2 males died prior to scheduled necropsy

CPA = cyclophosphamide; PCE = polychromatic erythrocytes; MN-PCE = micronucleated polychromatic erythrocytes

*** $p<0.001$ (Chi-squared test)

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration (vehicle/ formulation)</th><th>Dosing period</th><th>Doses (mg/kg)</th><th>Gender and no. per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Rabbit/ NZW</td><td>Oral (gavage)
(0.5% methylcellulose / suspension)</td><td>GD 7 to 20</td><td>0, 5, 20, 60, 120</td><td>6F (pregnant)</td><td>Maternal effects:
No adverse effects at doses up to 120 mg/kg (NOAEL=120 mg/kg);
Fetal effects:
≥5 mg/kg: small/misshapen tongue
≥20 mg/kg: mal-rotated limb, small lung, lack of limb muscle
≥60 mg/kg: enlarged eye bulges
120 mg/kg: cleft palate, absent kidney and ureter (one fetus)
Fetal NOAEL not established (< 5 mg/kg); INC280 is teratogenic in rabbits
TK parameters in pregnant rabbits plasma (GD20)
<table>
<tr><td>Dose (mg/kg)</td><td>5</td><td>20</td><td>60</td><td>120</td></tr>
<tr><td>AUC0-24h (ng*h/mL)</td><td>300</td><td>7000</td><td>37000</td><td>135000</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>141</td><td>3130</td><td>13700</td><td>23700</td></tr>
</table></td><td>[1170158]</td><td>4.2.3.5.2-2</td></tr>
</table>

GD = Gestation day; F = female; NZW = New Zealand White

2.6.7.12 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (1170160)

Report title: INC280: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats | Study no.: [1170160]

Species/strain: Rat/ Sprague Dawley (Crl:CD[SD]) | Duration of dosing: day 6 to 17 pc | Location in CTD: 4.2.3.5.2-1

Initial age: 73 to 85 days old | Day of C-section: day 21 pc | GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] | Method of administration: oral gavage | Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose 400 cps in ultra-pure water / suspension

Special features: Toxicokinetics (On day 17 pc, blood samples (3 rats for control; 5 rats/treated group/time point) were collected at the following time points: 0.5, 2, 7 and 24 hours postdose.)

No observed adverse effect level: F_0 females: 10 mg/kg/day F_1 litters: 1 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg/day)			0 (Control)	1	10	30
Dams	Toxicokinetics (day 17 pc):	AUC0-24h (ng*h/mL)	NQ	1810	22700	56300
		Cmax (ng/mL)	NQ	167	2460	5330
	No. pregnant:		22	22	23	22
	No. died or sacrificed moribund:		0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:		0	0	0	0
	Clinical observations:		-	-	-	-
	Body weight (%) [a]:		360.3 g	-1.8	-4.1	-5.4
	Food consumption (%) [b]:		342.1 g	-3.4	-5.1*	-6.8**
	Necropsy observations:		-	-	-	-
	Mean no. corpora lutea:		15.8	15.9	16.1	15.0
	Mean no. implantations:		14.1	13.7	14.7	13.9
	Mean% preimplantation loss:		10.8	13.6	8.6	7.8

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (1170160, cont.)

Report title: INC280: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats Study no. 1170160

Daily dose (mg/kg/day)		0 (Control)	1	10	30
Litters	No. litters evaluated:	22	22	23	22
	No. live fetuses:	13.7	13.4	13.8	13.1
	Mean no. resorptions:	0.4	0.3	0.8	0.7
	No. of litters with dead fetuses:	0	0	0	0
	No. dead fetuses:	0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss:	3.2	2.6	5.4	5.2
	Mean fetal body weight (g):	5.84	5.67	5.05***	4.46***
	Fetal sex ratios (% males):	42.3	52.2	52.5	46.4
	Fetal malformations: Total affected fetuses (litters) [c]:				
	Gross external malformations:				
	narrowed tongue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	247### (21)###
	small tongue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	189### (21)###
	abnormal flexure of forepaw(s)	0 (0)	0 (0)	310### (23)###	284### (22)###
	abnormal flexure of hindpaw(s)	0 (0)	0 (0)	9## (3)	257### (22)###
	inward malrotation of hindpaw(s)	0 (0)	1 (1)	5 (3)	208### (21)###
	inward malrotation of forepaw(s)	0 (0)	0 (0)	291### (23)###	269### (22)###
	entire length of forelimb(s) thin	0 (0)	0 (0)	290### (23)###	286### (22)###
	entire length of hindlimb(s) thin	0 (0)	0 (0)	36### (6)#	285### (22)###
	lack of flexion at humerus/ulna joints	0 (0)	0 (0)	11### (4)	108### (18)###
	reduced flexion at humerus/ulna joints	0 (0)	0 (0)	58### (10)###	156### (22)###
	Visceral malformations (litters):	-	-	-	-
	Skeletal malformations (litters):				
	fibula irregular ossification parallel with tibia	0 (0)	0 (0)	5 (2)	143### (22)###
Litters (cont.)	Fetal variations: Total affected fetuses (litters) [c]:				
	Gross external variations:	-	-	-	-
	Visceral variations:	-	-	-	-

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (1170160, cont.)

Report title: INC280: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats Study no. 1170160

Daily dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	10	30
Skeletal variations:				
hyoid bone: incomplete ossification	20 (12)	15 (10)	3$^{###}$ (3)$^{##}$	0$^{###}$ (0)$^{###}$
interparietal bone incomplete ossification	27 (12)	27 (12)	7$^{###}$ (5)$^{#}$	1$^{###}$ (1)$^{###}$
sternebrae 1 to 4 variants	1 (1)	0 (0)	1 (1)	8$^{#}$ (6)
sternebrae 5 and xiphisternum	37 (18)	42 (16)	96$^{###}$ (22)	117$^{###}$ (22)

- = no noteworthy findings; pc = postcoitum; NQ = not quantifiable

a = at the end of the dosing period (Day 18 pc). For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

b = total food consumption between days 6 and 20 pc. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

c = test item-related malformations and variations are listed.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (Dunnett's test); $^{#}$ $p \leq 0.05$, $^{##}$ $p \leq 0.01$, $^{###}$ $p \leq 0.001$ (Fisher's exact test)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170159)

Report title: INC280: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits

Study no.: [1170159]

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

Duration of dosing: day 7 to 20 pc

Location in CTD: 4.2.3.5.2-3

Initial age: 5 to 6 months old

Day of C-section: day 29 pc

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]

Method of administration: oral gavage

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose 400 cps in ultra pure water / suspension

Special features: Toxicokinetics (On day 20 pc, maternal blood samples were obtained from toxicokinetic subset animals via an auricular artery into tubes containing K_2EDTA. Blood samples (3 rabbits for control; 5 rabbits/treated group/time point) were collected at the following time points: 0.5, 1.5, 4, 8 and 24 hours post dose. Following the maternal blood collection at 24 hours after the last dosing, fetal blood samples were collected by cardiac puncture using capillary tubes following the anesthesia of the doe(s) on day 21 pc.)

No observed adverse effect level: F_0 females: 60 mg/kg/day

No observed effect level: F_1 litters: 1 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg/day)			0 (Control)	1	5	60
Dams	Toxicokinetics (day 20 pc):	AUC0-24h (ng*h/mL)	NQ	48.6	630	59400
		Cmax (ng/mL)	NQ	29.0	331	21200
	No. pregnant:		20	19	19	20
	No. died or sacrificed moribund (main study):		0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:		0	0	0	0
	Clinical observations:		-	-	-	-
	Body weight (%) [a]:		3.52 kg	-1.4	1.1	2.6
	Food consumption (%) [b]:		2073 g	-0.3	5.9	6.6
	Necropsy observations:		-	-	-	-
	Mean no. corpora lutea:		9.6	9.2	9.9	9.4
	Mean no. implantations:		9.1	8.2	9.1	8.7
	Mean% preimplantation loss:		5.2	10.0	9.2	8.4

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170159, cont.)

Report title: INC280: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits Study no. 1170159

Daily dose (mg/kg/day)		0 (Control)	1	5	60
Litters	Toxicokinetics (fetal plasma, 24 hours postdose):	NQ	NQ	NQ	NQ
	No. litters evaluated:	20	19	19	20
	No. live fetuses:	8.8	7.9	8.3	8.4
	Mean no. resorptions:	0.3	0.3	0.8	0.3
	No. of litters with dead fetuses:	0	0	0	0
	No. dead fetuses:	0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss:	3.2	3.7	7.9	2.4
	Mean fetal body weight (g):	41.1	43.0	42.7	38.1*
	Fetal sex ratios (% males):	53.4	49.6	45.7	42.3
	Fetal malformations: Total affected fetuses (litters) [c]:				
	Gross external malformations:				
	narrowed tongue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	153### (20)###
	small tongue	0 (0)	0 (0)	0 (0)	115### (19)###
	abnormal flexure of hindpaw(s)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	168### (20)###
	inward malrotation of forepaw(s)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	128### (19)###
	inward malrotation of hindpaw(s)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	90### (19)###
	outward malrotation of hindpaw(s)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	38### (14)###
	entire length of forelimb(s) thin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	167### (20)###
	entire length of hindlimb(s) thin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	118### (15)###
	lack of flexion at humerus/ulna joints	0 (0)	0 (0)	0 (0)	61### (12)###
	reduced flexion at humerus/ulna joints	0 (0)	0 (0)	0 (0)	113### (17)###
	Visceral malformations:				
	small lung lobes	0 (0)	0 (0)	1 (1)	118### (20) ###
Litters	Skeletal malformations:				
(cont.)	ulna irregular ossification adjacent to humerus/ulna joint	0 (0)	0 (0)	0 (0)	168### (20)###
	ulna misaligned slightly shifted parallel with radius	0 (0)	0 (0)	0 (0)	168### (20)###

2.6.7.13 B　生殖発生毒性試験 (1170159, cont.)

Report title: INC280: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits Study no. 1170159

Daily dose (mg/kg/day)	0 (Control)	1	5	60
fibula irregular ossification parallel with tibia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	168$^{###}$ (20)$^{###}$
Fetal variations: Total affected fetuses (litters) [c]:				
Gross external variations:				
abnormal flexure of forepaw(s)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	168$^{###}$ (20)$^{###}$
Visceral variations:	-	-	-	-
Skeletal variations:				
hyoid bone: incomplete ossification	9 (8)	13 (6)	7 (5)	58$^{###}$ (19)$^{###}$
sternebrae 1 to 6 variants (unossified/incomplete/semibipartite/bipartite)	74 (18)	60 (18)	81 (19)	135$^{###}$ (20)
ribs on 7th cervical vertebra	2 (2)	1 (1)	5 (4)	11$^{#}$ (4)

- = no noteworthy findings; pc = postcoitum; NQ = not quantifiable

a = at the end of the dosing period (Day 20 pc). For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

b = day 7 to 20 pc. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

c = test item-related malformations and variations are listed.

* $p \leq 0.05$ (Dunnett's test); $^{#}$ $p \leq 0.05$; $^{###}$ $p \leq 0.001$ (Fisher's exact test)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
NA	NA	NA	1% in water (pH 1.9-1.8)	NA	As recommended in the test guideline, all available information was evaluated to determine the need for *in vivo* skin testing. The pH of 1% test substance in water was measured and a pH of 1.9-1.8 was established. Structure Activity Relationship analysis with DEREK indicated structural alerts for skin irritation. Based on the test guidelines, INC280-AAA is assumed to be corrosive for the skin and no further testing is needed.	No	[503090]	4.2.3.6-1

NA = not applicable

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 A その他の毒性試験 – 光毒性試験

Species/ strain	Method of administration: (vehicle/formulation)	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Balb/c 3T3 fibroblast cell	*In vitro*	DRF: ±UVA: 0.141-446 µg/mL Exp.1: -UVA: 5-150 µg/mL, +UVA: 0.10-6.4 µg/mL	NA	INC280 was considered phototoxic in this *in vitro* test system. PIF: 17.6 (DRF), 48.2 (Exp. 1)	Yes	[1170662]	4.2.3.7.7-1
Mice / BALB/cByJ	Oral (gavage), 3-day (0.5% methylcellulose / suspension)	0, 10, 30, 100 (±UVA/Vis, 10 J/cm, 60-90 minutes)	6F	100 mg/kg: irradiation-dependent increases in ear weights, lymph node weights and lymph node cell counts. INC280 is considered phototoxic at this dose level. NOAEL: 30 mg/kg Toxicokinetics (day 3)	Yes	[1370074]	4.2.3.7.7-2

Dose (mg/kg)	10	30	100
AUC0-24h (ng*h/mL)	8120	35200	164000
Cmax (ng/mL)	3940	14000	42400

NA = not applicable; F = female; PIF = photo irritation factor; DRF = dose-range finding; Exp = experiment; UVA = ultraviolet A; Vis = visible light

2.6.7.17 B　その他の毒性試験 – 皮膚感作性試験

Species/ strain	Method of administration: (vehicle/formulation)	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mice (BALB/c)	Open epidermal application, both ears, dairy (Propylene glycol : water (7:3, v/v) / suspension)	0.3, 3, 30% (25 µL/ ear)	6F	No sensitizing potential was ascribed to INC280 in the murine LLNA tier I. INC280 did appear to have a weak irritating potential.	Yes	[503091]	4.2.3.7.7-3

F = female; LLNA = local lymph node assay

2.6.7.17 C　その他の毒性試験 – 毒性の発現機序に関する検討試験（脳及び中枢神経系）

Species/ strain	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP	Study number	Location in CTD
Rats/ IGS Wistar Hannover	Oral (gavage), daily (0.5% methylcellulose / suspension)	Main study: 4-week	0, 60, 90	12M (0), 16M (60), 20M (90)	≥60 mg/kg: ↓body weight gain; ↓food consumption; no EEG findings 90 mg/kg: Brain: vacuolation within the white matter of the caudate/putamen area in two rats (nos. 3005 and 3012). Down-regulation of an *Nrg1/Zeb2*-associated gene signature was transient and largely reversible within 24h postdose. No changes in the transcription of the *Nrg1 type III* isoform, no alterations in the protein expression of NRG1 type III in neurons and astrocytes of two affected rats. Pancreas: acinar cell cytoplasmic vacuolation with apoptosis starting at 7 days of treatment and also at 14 and 28 days of treatment.	No	[1170512]	4.2.3.7.3-1
		Satellite study no.1: 1, 3, 7, 14, 28 days	0, 90	10M (0), 50M (90)				
		Satellite study no.2: single dose	0, 30, 90	10M				

2.6.7.17 C　その他の毒性試験 –毒性の発現機序に関する検討試験（脳及び中枢神経系，cont.）

Species/ strain	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP	Study number	Location in CTD
Rats/ Sprague Dawley [Crl:CD(SD)]	Oral (gavage), daily (0.5% methylcellulose / suspension)	6-week + 8-week recovery	0, 60, 90	12M (0, 60 mg/kg), 20M (90 mg/kg) + recovery 6M (0, 90 mg/kg), 3M (60 mg/kg)	Mortality: 60 mg/kg: Two animals were euthanized (day 29), three were found dead (day 15×2, 43). 90 mg/kg: nine animal was found dead (day 6, 11, 15, 22, 29, 30×2, 38, and 43). Increased moribundity or death was observed in both treated groups when animals were administered anesthesia. INC280 at the doses up to 90 mg/kg/day did not cause changes in physical or otoscopic examinations, ABR threshold change, EEG changes, hair cell loss, or mid- and inner ear change, and thus showed no evidence of ototoxicity.	Yes	[1370733]	4.2.3.7.3-2

M = male; EEG = electroencephalogram; ABR = auditory brainstem response

2.6.7.17 D その他の毒性試験 – 毒性の発現機序に関する検討試験（腎臓）

Study type	Method	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender	Noteworthy findings	GLP	Study number	Location in CTD
FT-IR microscopic investigation	To identify the nature of kidney crystals observed in the 4-week monkey study, FT-IR microscopy was applied to slices of kidney samples collected from animal 3003 of the 75 mg/kg group. Slices were deposited on NaCl plates and on a metallic plate, respectively.	4-week [a]	75 [a]	male [a]	The kidney crystals observed in kidney section of INC280-treated monkey do not consist of an organic component and are not related to INC280 or its two main metabolites.	No	[RD-2015-00175]	4.2.3.7.3-3
SEM-EDS investigation	To identify the elemental composition of kidney crystals observed in the 4-week monkey study, SEM and EDS were applied to slices of kidney samples collected from animal 3003 of the 75 mg/kg group.	4-week [a]	75 [a]	male [a]	The kidney crystals observed in kidney section of INC280-treated monkey consist of Calcium and Phosphorus and are considered not related to INC280 or its two main metabolites.	No	[1820224]	4.2.3.7.3-4

FT-IR = fourier transform infrared; SEM = scanning electron microscopy; EDS = energy dispersive X-ray spectroscopy

a = kidney samples were collected from animal 3003 of the 75 mg/kg group in the 4-week monkey study (study no. T08-01-08).

2.6.7.17 E　その他の毒性試験 – 不純物の安全性評価

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP	Study number	Location in CTD
Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102	*In vitro*	NA	TOX1/INC280 ±S9: 5-5000 µg/plate	NA	TOX1/INC280 did not show evidence of a mutagenic potential under the study conditions and using standard mutagenicity criteria.	Yes	[1570058]	4.2.3.7.6-1

2.6.7.17 E　その他の毒性試験 – 不純物の安全性評価 (cont.)

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration: (vehicle/ formulation)</th><th>Duration of dosing</th><th>Doses (mg/kg/day)</th><th>Gender and no. per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Primary human peripheral blood lymphocytes</td><td>In vitro</td><td>NA</td><td>TOX1/INC280
Exp.1:
±S9: 50, 70, 80 µg/mL (3+17hr)
-S9: 5, 10, 15 µg/mL (20hr)
Exp.2
-S9: 5, 10, 20 µg/mL (20hr)</td><td>NA</td><td>TOX1/INC280 induced structural chromosome aberrations when tested for 20+0 hours in the absence of S-9
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Conc. (µg/mL)</th><th>%cell with CA</th><th>Stat.</th></tr>
<tr><td>Exp.1 3+17h -S9</td><td>0</td><td>1.33</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td>50</td><td>2.00</td><td>NS</td></tr>
<tr><td></td><td>70</td><td>3.00</td><td>NS</td></tr>
<tr><td></td><td>80</td><td>2.00</td><td>NS</td></tr>
<tr><td>Exp.1 3+17h +S9</td><td>0</td><td>0.33</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td>50</td><td>2.00</td><td>p≤0.05</td></tr>
<tr><td></td><td>70</td><td>3.00</td><td>p≤0.01</td></tr>
<tr><td></td><td>80</td><td>1.67</td><td>NS</td></tr>
<tr><td>Exp.1 20h -S9</td><td>0</td><td>0.67</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td>5</td><td>0.67</td><td>NS</td></tr>
<tr><td></td><td>10</td><td>2.00</td><td>NS</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>7.67</td><td>p≤0.001</td></tr>
<tr><td>Exp.2 20h -S9</td><td>0</td><td>0.33</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td>5</td><td>0.33</td><td>NS</td></tr>
<tr><td></td><td>10</td><td>0.67</td><td>NS</td></tr>
<tr><td></td><td>20</td><td>9.33</td><td>p≤0.001</td></tr>
</table></td><td>Yes</td><td>[1770826]</td><td>4.2.3.7.6-2</td></tr>
</table>

2.6.7.17 E その他の毒性試験 – 不純物の安全性評価 (cont.)

Species/ strain	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP	Study number	Location in CTD
Rats/ Sprague Dawley [Crl:CD(SD)]	Oral (gavage), daily (0.5% methylcellulose / suspension)	3 days	TOX2/INC280: 0, 17.5, 35, 70 mg/kg/day EMS: 150 mg/kg/day	6M, 6F	70 mg/kg: one male (R0306) showed laboured and noisy respiration prior to dosing on Day 2. The animal was euthanised *in extremis* before dosing and no cause of death could be determined. TOX2/INC280 (impurity degradation product A* [redacted]%, degradation product B* [redacted]%) was considered not genotoxic as it did not induce a biologically relevant increase in micronucleated polychromatic erythrocytes of the bone marrow, nor did it fulfil OECD 489 test guideline criteria for a positive result for induction of DNA strand breaks in the liver when tested up to 70 mg/kg/day	Yes	[1870270]	4.2.3.7.6-3

* 承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17 E　その他の毒性試験 – 不純物の安全性評価 (cont.)

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration: (vehicle/ formulation)</th><th>Duration of dosing</th><th>Doses (mg/kg/day)</th><th>Gender and no. per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Rats/ Sprague Dawley [Crl:CD(SD)]</td><td>Oral (gavage), daily
(0.5% methylcellulose / suspension)</td><td>4-week</td><td>TOX1/INC280:
M: 20, 60
F: 10, 30
INC280:
M: 60, F: 30</td><td>M:10, F:10</td><td>Irrespective of the spiked impurities, findings noted in this study were generally comparable to earlier toxicity studies conducted for INC280.
Toxicokinetics:
Male
<table>
<tr><td>Dose (mg/kg)</td><td></td><td>TOX1/INC280</td><td></td><td>INC280</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>20</td><td>60</td><td>60</td></tr>
<tr><td>AUC</td><td>D1</td><td>23900</td><td>101000</td><td>97500</td></tr>
<tr><td></td><td>D27</td><td>22200</td><td>94800</td><td>71900</td></tr>
<tr><td>Cmax</td><td>D1</td><td>3360</td><td>10100</td><td>7210</td></tr>
<tr><td></td><td>D27</td><td>2420</td><td>13500</td><td>8100</td></tr>
</table>
Female
<table>
<tr><td>Dose (mg/kg)</td><td></td><td>TOX1/INC280</td><td></td><td>INC280</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>10</td><td>30</td><td>30</td></tr>
<tr><td>AUC</td><td>D1</td><td>16300</td><td>87900</td><td>78900</td></tr>
<tr><td></td><td>D27</td><td>18800</td><td>48400</td><td>93100</td></tr>
<tr><td>Cmax</td><td>D1</td><td>4680</td><td>9100</td><td>8250</td></tr>
<tr><td></td><td>D27</td><td>2580</td><td>6570</td><td>6400</td></tr>
</table>
AUC0-24h (ng*h/mL); Cmax (ng/mL)</td><td>Yes</td><td>[1570059]</td><td>4.2.3.7.6-4</td></tr>
</table>

2.6.7.17 F　その他の毒性試験 – MET 遺伝子の動物種相同性

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP	Study number	Location in CTD
Monkey / Cynomolgus, Dog / Beagle, Minipig, Rabbit, Mouse, Rat	*In silico*	NA	NA	NA	The *MET* gene is highly conserved across species with cynomolgus monkey exhibiting the highest (98%) c-Met sequence homology compared to humans. Both rodent species (mouse and rat) exhibit similar c-Met sequence homology to humans (89 and 88% respectively) and no differences in c-Met protein coding sequences were observed between Sprague-Dawley and Wistar rat strains. Protein homology data:	No	[1720049]	4.2.3.7.7-4

Organism	% Protein homology
Monkey/ Cynomolgus	98
Dog/ Beagle	90
Minipig	78
Rabbit	90
Mouse	89
Rat	88

NA = not applicable; F = female; M = male; Conc. = concentration; CA = chromosome aberration; Stat. = statistical significance; NS = not significant; EMS = ethyl methanesulfonate; TOX1/INC280 = impurities spiked batch: [redacted]% of degradation product A* and [redacted]% of degradation product B*; TOX2/INC280 = impurities spiked batch: [redacted]% of degradation product A* and [redacted]% of degradation product B*

* 承認情報提供時に置き換えた