ジェセリ錠，40 mg

（ピミテスピブ）

第 2 部（モジュール 2）：

CTD の概要（サマリー）

2.6.6　毒性試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 7
2.6.6.3.1 ラットを用いた反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.2 イヌを用いた反復投与毒性試験 9
2.6.6.4 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.1 In vitro 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.2 In vivo 遺伝毒性試験 12
2.6.6.5 がん原性試験 12
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験を含む） 12
2.6.6.6.1 胚・胎児発生に関する試験 12
2.6.6.7 局所刺激性試験 13
2.6.6.8 その他の毒性試験 13
2.6.6.8.1 光毒性試験（試験番号：B120980） 13
2.6.6.9 考察 13
2.6.6.9.1 標的器官毒性 13
2.6.6.9.2 反復投与毒性試験と臨床推奨用量との曝露比較 15
2.6.6.9.3 遺伝毒性 18
2.6.6.9.4 生殖発生毒性 18
2.6.6.9.5 光毒性 19
2.6.6.9.6 不純物の安全性評価 19
2.6.6.10 結論 20
2.6.6.11 図表 21
2.6.6.12 参考文献一覧 21

表一覧

表 2.6.6.1-1　TAS-116 の毒性試験 4
表 2.6.6.9.2-1　TAS-116 の反復投与毒性試験及び臨床推奨用量における曝露 17
表 2.6.6.9.2-2　TAS-116 の反復投与毒性試験と臨床推奨用量との曝露比較（乖離幅） 18
表 2.6.6.9.6-1　TAS-116 の非臨床毒性試験の各用量及びヒト臨床推奨用量における不純物A の投与用量の比較 20

略号一覧表

略号	内容
A/G	Albumin/globulin：アルブミン／グロブリン比
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
APTT	Activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours：投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
CHL/IU	Chinese hamster lung cells：チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
GIST	Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍
GLP	Good Laboratory Practices：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HNSTD	Highest non-severely toxic dose：重篤な毒性が発現しない最大投与量
HPMC	Hydroxypropyl methyl cellulose：ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HSP90	Heat shock protein 90
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MCH	Mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MPE	Mean Photo Effect
NOAEL	No observed adverse effect level：無毒性量
RBC	Red blood cell：赤血球
RD	Recommended dose：推奨用量
S9 mix	In vitro rat liver metabolic activation system：In vitro ラット肝臓代謝活性化系
STD_{10}	Severely toxic dose in 10% of the animals：供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量
T-Bil	Total bilirubin：総ビリルビン
t_{max}	Maximum concentration time：最高血中濃度到達時間
WBC	White blood cell：白血球
17-DMAG	17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ピミテスピブ（TAS-116）の毒性試験を表 2.6.6.1-1　に示す．TAS-116 の毒性試験は ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従って実施した．In vivo 毒性試験にはラット及びイヌを用いた．これらの動物種とヒトにおける代謝物プロファイルの類似性から（第 2.6.4.5.2 項），毒性試験に用いた動物種の妥当性が確認された．

TAS-116 の毒性は，ラット及びイヌを用いた 13 週間までの反復投与毒性試験，in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験（ラット胚・胎児発生に関する試験）並びに in vitro 光毒性試験で評価した．6 mg/kg を最高用量としたイヌ 13 週間反復投与毒性試験にて毒性変化が認められなかったため，12 mg/kg を最高用量とした 13 週間反復投与毒性試験を追加で実施し，13 週間反復投与時の毒性を評価した．ラット及びイヌでの 4 週間反復投与毒性試験では，4 週間の休薬による回復性を評価した．妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において，催奇形性及び胚致死性が認められた．この試験結果をもって TAS-116 を妊婦及び妊娠している可能性のある女性に投与する際のリスクは十分評価できると判断し，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった．

In vivo 試験の投与経路は臨床適用経路である経口投与とし，投与頻度は 1 日 1 回とした．In vivo 試験では TAS-116 を 5 mg/mL ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に懸濁させ，in vitro 試験では TAS-116 をジメチルスルホキシドに溶解させて試験に用いた．

全ての主要な毒性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した．その他の GLP 非適用試験（非 GLP 試験）も GLP 適合施設で実施した．

ICH S9 ガイドラインに従い，進行がん患者の治療を目的とした医薬品である TAS-116 について，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験，並びにがん原性試験は実施しなかった．

表 2.6.6.1-1　TAS-116 の毒性試験

Type of Study /Species and Strain	**Method of Admin.**	**Duration of Dosing**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location in CTD Module**
Repeat-Dose Toxicity					
Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	2-week	No	12CB04	4.2.3.2.1
Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	4-week	Yes	12CA04	4.2.3.2.2
Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	13-week	Yes	13CA30	4.2.3.2.3
Dog, Beagle	Oral (gavage)	2-week [a)]	No	12CB06	4.2.3.2.4
Dog, Beagle	Oral (gavage)	4-week	Yes	12CA03	4.2.3.2.5
Dog, Beagle	Oral (gavage)	13-week	Yes	16CA02	4.2.3.2.6
Dog, Beagle	Oral (gavage)	13-week	Yes	19CA01	4.2.3.2.7

表 2.6.6.1-1　TAS-116 の毒性試験（続き）

Type of Study /Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD Module
Genotoxicity					
Reverse mutation test (*S. typhimurium and E. coli*)	In vitro	-	Yes	12CA10	4.2.3.3.1.1
Chromosomal aberration test (CHL/IU cells)	In vitro	6-hour, 24-hour	Yes	12CA11	4.2.3.3.1.2
Micronucleus test (Rat, Sprague Dawley)	Oral (gavage)	2-day	Yes	14CA07	4.2.3.3.2.1
Reproductive and Developmental Toxicity					
Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	11-day [b)]	No	16CB03	4.2.3.5.2.1
Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	11-day [b)]	Yes	17CA01	4.2.3.5.2.2
Other Toxicity Studies					
Phototoxicity study (Balb/3T3 clone A31 cells)	In vitro	-	Yes	B120980	4.2.3.7.7.1

S. typhimurium, *Salmonella typhimurium*; *E. coli*, *Escherichia coli*
[a)] Actual duration of dosing was 3-week because of protocol-amendment
[b)] Between 7 and 17 days of pregnancy

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験では，ラットの供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量（STD_{10}）は 8 mg/kg（4 週間及び 13 週間反復投与試験），イヌの重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）は 6 mg/kg（4 週間反復投与試験）又は 9 mg/kg（13 週間反復投与試験）であった．ラットでは 12 mg/kg（2 及び 4 週間反復投与試験）で死亡動物が，12 及び 15 mg/kg（2 及び 4 週間反復投与試験）で瀕死動物が認められた．イヌでは 12 mg/kg（13 週間反復投与試験）並びに 15 及び 20 mg/kg（2 週間反復投与試験）で瀕死動物が認められた．イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験では，12 mg/kg においても死亡又は瀕死動物は認められなかった．動物における主な毒性標的器官はリンパ造血器系，肝胆道系，消化管，腎臓，副腎，生殖器系，皮膚及び骨であった．死亡及び／又は瀕死動物では，唾液腺，乳腺及び気管においても変化がみられた．13 週間反復経口投与毒性試験における毒性プロファイルに，2 週間及び 4 週間の毒性試験との明確な差は認められなかった．ラット及びイヌで 4 週間の投与期間終了時に認められた所見はいずれも 4 週間の休薬期間終了後に回復又は回復傾向を示した．

復帰突然変異試験では TAS-116 の影響はみられなかった．染色体異常試験では，TAS-116 の 24 時間処理により染色体構造異常を有する細胞の割合が増加したため，TAS-116 は染色体異常誘発能を有すると考えられた．また，小核試験では，30 mg/kg の用量で小核を有する網状赤血球の頻度が増加したことから，TAS-116 はラットで小核誘発能を有すると考えられた．

ラットを用いた生殖発生毒性試験では，TAS-116 は母体への毒性が発現する用量では胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を誘発した．母体及び胚・胎児発生に対する TAS-116 の無毒性量（NOAEL）は 2 mg/kg であった．

マウス胚由来の Balb/3T3 細胞を用いて実施した光毒性試験の結果，濃度 100 μg/mL までの TAS-116 は光照射の有無にかかわらず，Balb/3T3 細胞に対して明らかな細胞毒性を示さなかったため，光毒性を生じる可能性はないと判断した．

TAS-116 原薬中の類縁物質（不純物）である 不純物A については，規格限界値内において ICH Q3A（R2）「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」で設定された閾値を上回って存在することが想定されている．TAS-116 の毒性試験は，不純物A を含む原薬を使用して実施されたため，その結果から不純物の安全性を評価可能と判断し，ICH S9 ガイドラインに従って不純物の毒性試験は実施しなかった．その妥当性について考察し，規格限界値内の不純物の安全性が確認されたと判断した．

以上の TAS-116 を用いた一連の非臨床毒性試験の結果から，TAS-116 の毒性学的プロファイルが明らかにされ，ICH S9 ガイドラインに記載されている抗悪性腫瘍薬としての安全性に関して十分評価されたと考えられた．

2.6.6.2　単回投与毒性試験

TAS-116 についての単回投与毒性試験は実施していないが，雄性ラット及び雄性イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験（試験番号：12CB04 及び 12CB06，第 4.2.3.2.1 項及び第 4.2.3.2.4 項），雌雄ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（試験番号：12CA04，第 4.2.3.2.2 項）及び雄性ラットを用いた小核試験（試験番号：14CA07，第 4.2.3.3.2.1 項）の成績から，投与 14 日以内に認められた顕著な毒性を急性毒性と解釈し，急性経口毒性に関する評価を行った．

雄性ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験では，12 及び 15 mg/kg 群の各 1 例で，投与 3 日より摂餌の減少，投与 9 日より少量便，被毛着色，軟便，投与 10 日に著明な体重減少が認められ，投与 11 日に 12 mg/kg 群の 1 例が死亡し，15 mg/kg 群の 1 例が瀕死状態となり切迫剖検に供した．瀕死動物では，白血球数，血小板数及び網状赤血球数の減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP），総ビリルビン，アルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH），総コレステロール，トリグリセリド，尿素窒素及びクレアチニンの増加などが認められた．

雌雄ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，12 mg/kg 群で投与 6 日より雌で死亡又は瀕死動物がみられた．死亡又は瀕死動物では，便性状の異常，円背位，つま先歩行，立毛，流涙，緩徐呼吸，自発運動減少，削痩，貧血状態，血尿，低体温，被毛汚染／着色などの一般状態の悪化の他，血小板及び網状赤血球数の減少や AST，ALT，ALP，γ-GTP 及び総ビリルビンの著増などが認められた．

ラットを用いた小核試験では，最高 30 mg/kg を 2 日間投与しても死亡及び瀕死動物はみられなかったが，体重の減少が認められた．

雄性イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験では，15 mg/kg 群の 1 例が投与 8 日で，20 mg/kg 群の 1 例が投与 9 日で瀕死状態となり切迫剖検に供した．瀕死動物では便性状の異常，嘔吐，自発運動の減少などの一般状態の悪化や体重及び摂餌量減少がみられた．白血球数，血小板数及び網状赤血球数の減少，AST，ALT，LDH，ALP，γ-GTP，総コレステロール及び総ビリルビンの著増などが認められた．

以上の成績より，雌雄ラットにおける概略の致死量は 12 mg/kg，雄性イヌにおける概略の致死量は 15 mg/kg と推定された．

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 ラットを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：12CB04）

TAS-116 を 0（媒体対照群），6，9，12 及び 15 mg/kg の用量にて雄性ラット（6 週齢，Sprague Dawley 系，各群 5 例）に 2 週間反復経口投与した際の毒性を非 GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.1 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

12 及び 15 mg/kg 群の各 1 例で，投与 3 日より摂餌の減少，投与 9 日より少量便，被毛着色，軟便がみられた．投与 10 日に著明な体重減少が認められ，投与 11 日に 12 mg/kg 群の 1 例が死亡し，15 mg/kg 群の 1 例が瀕死状態となり切迫剖検に供した．瀕死動物では，特に AST，ALT，γ-GTP，総ビリルビンなどの著明な増加を含む肝胆道系に関する変化，白血球数及び網状赤血球数の減少を含むリンパ造血系に関する変化並びに消化管粘膜の萎縮性変化を中心とした毒性が認められた．また，腎臓，骨，精巣，精嚢，前立腺，副腎，皮膚及び乳腺にも影響がみられた．

6 mg/kg 群では投与に起因した変化はみられなかった．

9 mg/kg 以上の群では一過性の摂餌量の減少，血小板数の減少，胸腺重量の減少が認められた．

12 mg/kg 以上の群の生存例では，軟便，体重減少，無機リン増加，脾臓重量の減少，病理組織学的な肝臓の胆管上皮腫脹及び骨端軟骨板の肥厚が認められた．

15 mg/kg 群の生存例は，上記に加えて AST 及び ALT の増加，回腸の粘稠内容物，肝細胞の変性／壊死，胸腺のアポトーシス小体増加，脾臓の髄外造血減少，精巣の精細管変性，骨梁の減少が認められた．

この試験成績から，TAS-116 の雄性ラットに対する主な毒性標的器官は，リンパ造血系，肝臓，骨及び精巣であり，死亡又は瀕死動物ではこれらに加えて消化器系，腎臓，精嚢，前立腺，副腎，皮膚及び乳腺にも影響が認められた．

2.6.6.3.1.2 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：12CA04）

TAS-116 を 0（媒体対照群），4，8 及び 12 mg/kg の用量にて雌雄ラット［6 週齢，Sprague Dawley 系，各群 10 例（4 及び 8 mg/kg 群）又は 16 例（0 及び 12 mg/kg 群，回復性確認のための 6 例を含む）］に 4 週間反復経口投与した際の毒性及び 4 週間休薬後の回復性を GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.2 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

トキシコキネティクスでは，TAS-116 の用量増加に伴う全身的曝露の増加が確認された．また，初回投与と反復投与した際の全身的曝露には差は認められず，性差はなかった．

12 mg/kg 群で投与 27 日に雄 1 例及び投与 6 から 12 日にかけて雌 3 例が死亡し，投与 6 から 20 日にかけて雌 5 例が瀕死状態となり，切迫剖検に供した．死亡又は瀕死動物では，便性状の異常，円背位，つま先歩行，立毛，流涙，緩徐呼吸，自発運動減少，削痩，貧血状態，血尿，低体温，被毛汚染／着色などの一般状態の悪化が認められた．

4 mg/kg 群では投与に起因した変化は認められなかった．

8 mg/kg 以上の群では，軟便，血小板数減少，AST，ALT 及び／又は ALP の増加，肝臓重量の減少，脾臓及び胸腺重量の減少が認められた．

12 mg/kg 群の生存例では水様便，摂餌量の減少に伴う有意な体重減少が認められ，体重減少は最長で回復 6 日まで継続した．雌ではγ-GTP 及び総ビリルビンの増加が認められた．剖検では回腸に粘液状内容物，胸腺の小型が認められ，病理組織学的検査において胆管上皮の腫脹，骨髄造血細胞の減少，胸腺及び脾臓における萎縮性変化，骨端軟骨板の肥厚又は骨幹端における骨梁の減少が両性で認められ，雌では多巣性の肝細胞変性／壊死，膣上皮のアポトーシス小体増加が認められた．

12 mg/kg 群の死亡又は瀕死動物では，生存例で認められた所見に加え，網状赤血球数減少，γ-GTP 及び総ビリルビンの増加，パイエル板の不明瞭，腺胃の暗赤色点，空腸の菲薄化，消化管の暗赤色，水様又は粘液状内容物，副腎の大型又は暗赤色，病理組織学的な消化管，唾液腺，毛包，乳腺及び気管上皮の萎縮性変化，肝細胞の単細胞壊死，腎皮質における近位尿細管の多巣性変性／壊死，空胞変性又は硝子滴沈着，好塩基性尿細管，副腎皮質の変性／壊死，うっ血／出血が認められた．

これらの毒性は回復期間終了時点で回復又は回復傾向を示した．

この試験成績より，TAS-116 の雌雄ラットに対する主な毒性標的器官は，リンパ造血系，肝臓，骨及び膣であり，12 mg/kg 群の死亡又は瀕死動物では，さらに消化管，唾液腺，腎臓，副腎，皮膚，乳腺及び気管上皮にも影響が認められた．ラットにおける STD_{10} は 8 mg/kg と判断した．

2.6.6.3.1.3　ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：13CA30）

TAS-116 を 0（媒体対照群），2，4 及び 8 mg/kg の用量にて雌雄ラット（6 週齢，Sprague Dawley 系，各群 12 例）に 13 週間反復経口投与した際の毒性を GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.3 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴う全身的曝露の増加が確認された．また，TAS-116 の全身的曝露は初回投与時と比較して投与 13 週時に高値であり，投与 13 週時の全身的曝露は雄と比較して雌の方がやや高値であった．

死亡又は瀕死動物はみられなかった．

2 mg/kg 以上の群で血小板数の減少が認められた．

4 mg/kg 以上の群では一過性又は持続的な ALT 増加がみられた．また，脾臓重量の減少，病理組織学的な卵巣の多巣性嚢胞が認められた．

8 mg/kg 群では投与期間終了までに AST，ALP，γ-GTP 及び総ビリルビンといった肝胆道毒性を示唆する項目の増加が認められた．剖検にて胸腺の小型，消化管のガス貯留，卵巣の白斑が，器官重量測定では胸腺重量の減少，副腎重量の増加が認められた．病理組織学的検査にて胸腺の萎縮及び皮質のアポトーシス小体増加，脾臓で髄外造血減少，白脾髄及び腸間膜リンパ節のリンパ球減少，パイエル板の胚中心萎縮，骨髄造血細胞の減少，肝臓の胆管上皮腫脹，小葉中間帯性の肝細胞空胞化，副腎皮質のうっ血／出血又は変性／壊死，卵巣の黄体減少及び間質腺増生が認められた．

この試験成績から，TAS-116 の雌雄ラットに対する主な毒性標的器官はリンパ造血系，肝臓，副腎及び卵巣であった．13 週間反復投与した際の STD_{10} は 4 週間投与時と同じ 8 mg/kg と判断した．

2.6.6.3.2　イヌを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1　イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：12CB06）

TAS-116 を 0（媒体対照群），9，12 及び 15 mg/kg の用量にて雄性イヌ［ビーグル，13～41 箇月齢，各群 1 例（0 mg/kg 群）又は 2 例（9，12 及び 15 mg/kg 群)］に反復経口投与した際の毒性を非 GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.4 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

15 mg/kg 群の 1 例が投与 8 日で瀕死状態となり切迫剖検に供した．2 週間投与終了時検査にて，瀕死動物を除いて投与起因性変化がみられなかったことから，投与期間を 22 日間に延長した．さらにその後，媒体対照群の動物 1 例に TAS-116 を 20 mg/kg の用量で反復投与したところ，用量切り換えから 9 日で瀕死状態となり切迫剖検に供した．瀕死動物では便性状の異常，嘔吐，自発運動の減少などの一般状態の悪化や体重及び摂餌量減少がみられた．白血球数，血小板数及び網状赤血球数の減少を含むリンパ造血系の萎縮性又は出血性の変化，AST，ALT，LDH，ALP，γ-GTP，総コレステロール及び総ビリルビンの著増や病理組織学的変化を伴う肝胆道系の障害，消化管の萎縮性又は退行性の変化が認められた．これに加えて，副腎，腎臓，皮膚及び精巣に変化が認められた．

切迫剖検された 2 例を除き，生存動物では一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液化学的検査，剖検及び器官重量に投与起因性の変化は認められなかった．病理組織学的検査にて，9 mg/kg 以上でリンパ造血系の萎縮性変化，胃幽門部及び毛包のアポトーシス小体増加，十二指腸陰窩の拡張が認められ，12 及び 15 mg/kg で腸間膜リンパ節髄洞における血液吸収，十二指腸の変性／壊死巣，消化管固有層のうっ血，精巣における胚上皮の変性／壊死が認められた．

この試験成績から，TAS-116 を 22 日間雄性イヌに投与した場合の主な毒性標的器官は，リンパ造血系，消化管，皮膚（毛包）及び精巣であり，瀕死動物ではこれらに加えて肝胆道系，副腎及び腎臓に影響を及ぼすと考えられた．

2.6.6.3.2.2　イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：12CA03）

TAS-116 を 0（媒体対照群），3，6 及び 12 mg/kg の用量にて雌雄イヌ［ビーグル，8 箇月齢，各群 3 例（3 及び 6 mg/kg 群），5 例（0 mg/kg 群，回復性確認のための 2 例を含む）又は 6 例（12 mg/kg 群，回復性確認のための 2 例を含む)］に 4 週間反復経口投与した際の毒性及び 4 週間休薬後の回復性を GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.5 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴う全身的曝露の増加が確認され，性差もなかった．また，TAS-116 の反復投与による全身的曝露の変化は，3 及び 6 mg/kg 群では認められなかったが，12 mg/kg 群で最終投与時の曝露量が初回投与時よりも低い傾向にあった．

いずれの投与量においても死亡及び瀕死動物はみられなかった．

3 mg/kg 群では投与に起因した変化は認められなかった．

6 mg/kg 以上の群では便性状異常の頻度増加及び網状赤血球数増加（6 mg/kg 群のみ）が認められた．

12 mg/kg 群では血便，体重又は体重増加率及び摂餌量減少，赤血球数，ヘモグロビン，網状赤血球数及びリンパ球数減少，血小板数増加が認められた．また，剖検にて胆嚢粘膜の隆起，回腸及び盲腸粘膜の暗赤色巣，パイエル板の小型が認められ，病理組織学的検査にて骨髄造血細胞の増加，胸腺及びパイエル板の萎縮，盲腸粘膜固有層の褐色色素沈着，十二指腸乳頭の炎症細胞浸潤及び上皮変性／壊死巣，胆嚢粘膜の粘液貯留又はアポトーシス小体増加，空腸及び回腸粘膜固有層の炎症細胞浸潤，出血又は上皮変性／壊死巣，腎臓皮質で多巣性の好塩基性尿細管が認められた．

これらの毒性は回復期間終了時点で回復性を示した．

この試験成績から，TAS-116 の雌雄イヌに対する主な毒性標的器官は，リンパ造血系，胆嚢，消化管及び腎臓であると考えられた．イヌの HNSTD は 6 mg/kg と判断した．

2.6.6.3.2.3　イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（試験番号：16CA02）

TAS-116 を 0（媒体対照群），1，3 及び 6 mg/kg の用量にて雌雄イヌ（ビーグル，雄 8 箇月齢，雌 9 箇月齢，各群 3 例）に 13 週間反復経口投与した際の毒性を GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.6 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，2.5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴う全身的曝露の増加が確認され，性差もなかった．また，TAS-116 の反復投与による全身的曝露の変化も認められなかった．

いずれの用量においても死亡及び瀕死動物はみられず，一般状態観察，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，心電図検査，眼科検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査に TAS-116 投与起因性の所見は認められなかった．

この試験成績から，6 mg/kg までの用量で TAS-116 を 13 週間反復投与してもイヌに毒性は発現しないと考えられた．

2.6.6.3.2.4　イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験　高用量追加試験（試験番号：19CA01）

TAS-116 を 0（媒体対照群），9 及び 12 mg/kg の用量にて雌雄イヌ（ビーグル，8 箇月齢，各群 3 例）に 13 週間反復経口投与した際の毒性を GLP 試験にて検討した（第 4.2.3.2.7 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，2.5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．

トキシコキネティクスでは性差はなく，TAS-116 の反復投与による全身的曝露の変化は認められなかった．

12 mg/kg 群の雌 1 例で投与 20 日より体重減少及び摂餌量の減少，嘔吐，血便，水様便，水様鼻汁，腹臥位，体温低下，自発運動の減少などがみられ，投与 24 日に瀕死状態となったため切迫剖検に供した．この動物では白血球数及び血小板数減少，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット及びフィブリノーゲンの増加がみられた他，血中ナトリウム及びクロールの減少，ALP，グルコース，総コレステロール，トリグリセリド，総蛋白質，グロブリン，尿素窒素，クレアチニン，総ビリルビン及び無機リン増加が認められた．剖検では重量低下を伴う胸腺の小型，腸間膜リンパ節の暗赤色，十二指腸，空腸及び回腸粘膜の暗赤色，総胆管拡張，胆嚢粘膜の暗赤色が

認められた．また，病理組織学的検査ではリンパ造血系の萎縮性変化，消化管の変性及び出血性変化，肝外総胆管及び胆嚢粘膜／粘膜下組織の間質水腫，出血及び壊死性変化，十二指腸部総胆管の間質出血及び上皮壊死が認められた．

9 mg/kg 以上の投与群で平均赤血球容積（MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）及び好中球数増加，赤血球数減少が認められた．また，雌で総蛋白質増加，ALP，γ-GTP 及びグロブリンの増加傾向，アルブミン／グロブリン比（A/G）の減少傾向が認められた．病理組織学的検査では胸腺の萎縮，骨髄造血細胞の増加，胃幽門部，十二指腸及び回腸陰窩における単細胞壊死増加，十二指腸部総胆管上皮の単細胞壊死が認められた．

12mg/kg 群の生存例では耳介部の脱毛，眼周囲，口周囲又は鼠径部の紅斑，頭部や耳介の痂皮などがみられ，眼科検査では眼瞼の赤色も認められた．雌の 1 例で一過性の体重及び摂餌量の減少が認められた．また，白血球，血小板，単球及びフィブリノーゲンの増加，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少の他，アルブミン及び A/G の減少，ALP，γ-GTP 及びグロブリンの増加が認められた．病理組織学的検査では脾臓の白脾髄及びパイエル板の萎縮，脾臓での髄外造血亢進，空腸，盲腸，結腸及び直腸陰窩における単細胞壊死増加，十二指腸部総胆管の炎症細胞浸潤，線維化及び壊死巣，胆嚢粘膜における単細胞壊死増加，精巣上体での精子減少を伴う精巣胚上皮の変性／壊死が認められた．

TAS-116 の主な毒性標的器官はリンパ造血系，消化管，胆管，胆嚢及び精巣であると考えられた．以上のことより，イヌの HNSTD は 9 mg/kg と判断した．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　In vitro 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号：12CA10）

TAS-116 の復帰突然変異試験を，*Salmonella typhimurium* TA100，TA1535，TA98 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2*uvrA* の菌株を用いて実施した（第 4.2.3.3.1.1 項）．用量は 39.1～2500 μg/plate とし，in vitro ラット肝臓代謝活性化系（S9 mix）の非存在下及び存在下で実施した．

全ての試験菌株について，代謝活性化の有無に関わらず TAS-116 処理群で対照群（0 μg/plate）と比較して復帰変異コロニー数の 2 倍以上の増加はみられなかった．

以上の結果から，TAS-116 は復帰突然変異誘発能を有さないと考えられた．

2.6.6.4.1.2　哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（試験番号：12CA11）

TAS-116 の染色体異常試験を，チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いて S9 mix による代謝活性化の非存在下及び存在下における 6 時間の短時間処理法，及び代謝活性化の非存在下における 24 時間連続処理法にて実施した（第 4.2.3.3.1.2 項）．染色体標本の観察用量は代謝活性化の存在下及び非存在下の短時間処理法において 15.6，31.3 及び 62.5 μg/mL，24 時間連続処理法において 0.156，0.313 及び 0.625 μg/mL とした．

24 時間連続処理法において，0.313 及び 0.625 μg/mL 処理群での染色体の構造異常を有する細胞の出現率は対照群（0 μg/mL）に比較して有意に増加し用量依存性も認められた．一方，数的異常を有する細胞の出現率は TAS-116 処理群で対照群と比較していずれの処理法においても明らかな増加はなかった．

以上の結果から，TAS-116 は in vitro では染色体異常誘発能を有すると考えられた．

2.6.6.4.2 In vivo 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1 ラットを用いた小核試験（試験番号：14CA07）

TAS-116 を 0，7.5，15 及び 30 mg/kg の用量で 1 群 6 匹の雄性 Sprague Dawley 系ラットに 2 日間経口投与し，骨髄を用いて小核試験を実施した（第 4.2.3.3.2.1 項）．

その結果，30 mg/kg 投与群では，小核を有する網状赤血球の出現率が，対照群（0 mg/kg）と比較して有意に増加した．また，総赤血球に対する網状赤血球の割合は 30 mg/kg 投与群でのみ有意に減少した．

以上の結果から，TAS-116 は in vivo では小核誘発能を有すると考えられた．

2.6.6.5 がん原性試験

予定している適応症を考慮し，ICH S9 ガイドラインに従ってがん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験を含む）

2.6.6.6.1 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 ラット胚・胎児発生に関する予備試験（試験番号：16CB03）

TAS-116 を 0（媒体対照群），4，8 及び 10 mg/kg の用量にて，妊娠 7 日目から 17 日目の Sprague Dawley 系ラットに 11 日間反復経口投与した際の母体及び胚・胎児発生への影響を非 GLP 試験にて確認した（第 4.2.3.5.2.1 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，5 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．帝王切開は妊娠 21 日に行った．8 及び 10 mg/kg 群では生存胎児を得られなかったため，外表，内臓及び骨格異常検査及び骨化進行度の評価は，媒体対照群及び 4 mg/kg 群の生存胎児のみについて行った．

8 及び 10 mg/kg 群では投与 11 から 19 日にかけて母動物の死亡又は瀕死がみられ，これらの動物では体重及び摂餌量の減少，便性状の異常，被毛汚染の他，流産を示唆する膣出血，全胚致死が認められた．

4 mg/kg 群の母動物で全胚致死や死亡胎児増加による体重減少が認められたが，TAS-116 の投与に起因する所見はみられなかった．

4 mg/kg 群の胎児体重は媒体対照群と比較して低値であり，外表異常検査では口蓋裂及び曲尾が認められた．内臓異常検査では心室中隔欠損，血管走行異常，泌尿生殖器の無形成又は低形成，無眼球といった所見が認められた．骨格異常検査では胸骨分節，肋骨，肋軟骨，胸椎及び胸椎軟骨に異常が認められた．骨化遅延は指骨，仙椎及び尾椎でみられ，骨化異常は胸骨分節と胸椎でみられた．

この試験成績から，TAS-116 は 4 及び 8 mg/kg がそれぞれ胚・胎児及び母体の死亡用量と考えられた．

2.6.6.6.1.2 ラット胚・胎児発生に関する試験（試験番号：17CA01）

TAS-116 を 0（媒体対照群），1，2 及び 4 mg/kg の用量にて，妊娠 7 日目から 17 日目の Sprague Dawley 系ラットに 11 日間反復経口投与した際の母体及び胚・胎児発生への影響を GLP 試験にて確認した（第 4.2.3.5.2.2 項）．TAS-116 の媒体として，5 mg/mL HPMC を使用し，10 mL/kg の容量で 1 日 1 回投与した．帝王切開は妊娠 21 日に行った．全ての生存胎児の外表，内臓及び骨格異常検査及び骨化進行度検査を行った．

いずれの用量においても死亡，瀕死及び流産はみられなかった．

1 及び 2 mg/kg 群では母動物及び胚・胎児に TAS-116 投与に起因した変化はみられなかった．

4 mg/kg 群の母動物は摂餌量の減少，体重増加抑制，膣出血を示し，20 例中 9 例で全胚致死が認められた．同群では高率な着床後胚死も認められた．

4 mg/kg 群の生存胎児数は媒体対照群と比較して有意に減少し，胎児に致死的な用量と考えられた．胎児体重も媒体対照群と比較して低値を示した．外表異常検査では眼瞼欠損，眼部隆起の小型又は欠損，臍ヘルニア，曲尾が認められた．内臓異常検査では心室中隔欠損，血管走行異常，泌尿器の無形成又は低形成，無眼球，小眼球が認められた．骨格異常検査では胸骨分節，肋骨，肋軟骨，胸椎，腰椎又は頸椎とそれらの軟骨などで認められた．骨化遅延は指骨，肋骨，仙椎，尾椎及び胸椎で認められた．

この試験成績から，TAS-116 は 4 mg/kg で母体への毒性を示し，この用量で胚・胎児に発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を引き起こすことが確認された．母体及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 2 mg/kg と考えられた．

2.6.6.7　局所刺激性試験

反復投与毒性試験は経口投与により実施し，また臨床投与経路も経口であることから，局所刺激性試験は実施しなかった．

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　光毒性試験（試験番号：B120980）

TAS-116 の哺乳類培養細胞に対する光毒性試験をマウス胚由来 Balb/3T3 細胞を用いて GLP 試験にて実施した．用量は 2.5～100 μg/mL とし，紫外線照射下，非照射下での 50%阻害濃度（IC_{50}）及び Mean photo effect（MPE）を算出した（第 4.2.3.7.7.1 項）．

紫外線照射の有無に関わらず，TAS-116 が Balb/3T3 細胞増殖を 50%以上阻害することはなく，MPE は 0.1 未満であった．

この試験成績から，TAS-116 は光毒性を有さないと考えられた．

2.6.6.9　考察

TAS-116 の安全性評価のため，反復投与毒性試験（げっ歯類としてラット及び非げっ歯類としてイヌを用いて最長 13 週間，4 週間反復投与後の回復性の評価及びトキシコキネティクスを含む），遺伝毒性試験（in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験，in vivo 試験としてラットにおける小核試験），生殖発生毒性試験（ラットの胚・胎児発生に及ぼす影響検討）及び in vitro 光毒性試験を実施した．予定している適応症を考慮し，ICH S9 ガイドラインに従ってがん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.9.1　標的器官毒性

Heat shock protein 90（HSP90）は非ストレス下においても細胞内蛋白質の約 1～2%を占める，最も普遍的にみられる細胞シャペロンの一つである [1]．細胞内において HSP90 はクライアント蛋白質の安定化に関与し，細胞の成長，生存，分化などの制御に重要である [2]．HSP90 の主要な機能は，環境ストレスに対応して細胞の正常な恒常性を維持することであり，それぞれの細胞において特定の機能を有しているとされる [3]．

したがって，TAS-116 は HSP90 の阻害作用により，細胞の恒常性に影響を与えることで全身諸器官に毒性を示したものと考えられた．ラット及びイヌにおける主な毒性標的器官はリンパ造血器系，肝胆道系，消化管，腎臓，副腎，雌雄生殖器系，皮膚及び骨であった．死亡及び瀕死動物では，唾液腺，乳腺及び気管においても変化がみられた．

ラット及びイヌで 4 週間の投与期間終了時に認められた所見は，4 週間の回復期間終了時点で回復又は回復傾向を示した．

反復投与毒性試験でみられた主要な所見を，器官毎に以下に示す．

2.6.6.9.1.1　　リンパ造血器系への影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では，リンパ造血器系への影響として，血小板の減少，脾臓及び胸腺重量の減少，胸腺及び脾臓の萎縮性変化，脾臓の髄外造血減少，白脾髄及び腸間膜リンパ節のリンパ球減少，パイエル板の胚中心萎縮並びに骨髄造血細胞の減少が認められた．12 mg/kg 以上でみられた死亡又は瀕死動物では，白血球及び網状赤血球の減少も認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，網状赤血球（4 週間反復投与時の 6 mg/kg 群のみ），血小板，MCV，MCH，白血球，好中球及び単球の増加，赤血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，MCHC，網状赤血球及びリンパ球の減少，骨髄造血細胞の増加，胸腺，白脾髄及びパイエル板の萎縮並びに脾臓の髄外造血亢進が認められた．

2.6.6.9.1.2　　肝胆道系への影響

ラット及びイヌにおいて肝胆道系への影響が認められたが，肝細胞の単細胞壊死や変性／壊死はラットのみでみられ，イヌでは主に胆管及び胆嚢において影響が認められた．

ラットを用いた反復投与毒性試験では，胆管上皮の腫脹，AST，ALT，ALP，総ビリルビン，γ-GTP の増加，肝臓重量の減少，肝細胞の単細胞壊死及び変性／壊死並びに小葉中間帯性の肝細胞空胞化が認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，ALP 及び γ-GTP の増加，アルブミンの減少，胆嚢粘膜の隆起，十二指腸乳頭の炎症細胞浸潤及び上皮変性／壊死巣，胆嚢粘膜の単細胞壊死又は粘液貯留並びに十二指腸総胆管部上皮における単細胞壊死増加，炎症細胞浸潤及び線維化が認められた．瀕死動物では，AST，ALT，LDH，ALP，γ-GTP，総コレステロール及び総ビリルビンの著増，総胆管拡張，胆嚢粘膜の暗赤色，肝外総胆管及び胆嚢粘膜／粘膜下組織の間質水腫，出血及び壊死性変化並びに十二指腸総胆管部の間質出血及び上皮壊死が認められた．

HSP90 阻害作用を有するゲルダナマイシンは動物で肝細胞壊死などの顕著な肝毒性を示すことが報告されている [4]．また，同様に HSP90 阻害作用を有する 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin（17-DMAG）をラット及びイヌに投与した際，AST，ALT，ALP 及び γ-GTP 等を含めた肝胆道系酵素の上昇並びに肝臓での病理組織学的所見が認められ，肝臓は毒性標的器官とされている [5]．また，AST 及び ALT を含めた肝胆道系酵素の上昇は，複数の HSP90 阻害剤の臨床試験でも認められており [6]，TAS-116 の臨床試験においても有害事象の一つとして確認されている（第 2.7.4.2.1.1 項）．

2.6.6.9.1.3　　消化管への影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では，便性状異常（軟便），消化管粘膜の萎縮性変化，空腸の菲薄化並びに消化管の暗赤色，ガス貯留及び水様／粘液様内容物が認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，消化管への影響として，嘔吐，血便や水様便を含む便性状異常並びに消化管の萎縮や変性を含む退行性変化，炎症性変化及び出血性変化が認められた．

下痢は複数の HSP90 阻害剤の臨床試験でも認められ[6]，TAS-116 の臨床試験において最も多く報告された因果関係のある有害事象であり（第 2.7.4.2.1.1 項），重要な特定されたリスクとみなされている．ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験結果より，TAS-116 による消化管粘膜に対する影響（萎縮を主とする退行性変化）が下痢の一因となった可能性が考えられた．

2.6.6.9.1.4　　腎臓及び副腎への影響

ラットを用いた反復投与毒性試験において，血中無機リン増加，副腎皮質のうっ血／出血又は変性／壊死が認められた他，死亡又は瀕死動物でのみ腎皮質における近位尿細管の多巣性変性／壊死，空胞変性又は硝子滴沈着，好塩基性尿細管，血尿，並びに肉眼的大型副腎などが認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，腎臓皮質に多巣性の好塩基性尿細管が認められた他，瀕死動物でのみ血中尿素窒素及びクレアチニン増加など並びに副腎におけるいくつかの所見が認められた．

2.6.6.9.1.5　　生殖器系への影響

反復投与毒性試験における雄性生殖器系への影響として，ラットでは精細管変性など，イヌでは精巣上体での精子減少を伴う精巣胚上皮の変性／壊死が認められた．雌性生殖器系への影響としては，ラットで膣上皮のアポトーシス小体増加，卵巣の多巣性嚢胞，白斑，黄体減少及び間質腺増生が認められた．

TAS-116 は進行がん患者の治療を目的とした医薬品であるため，ICH S9 ガイドラインに従い雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが，反復投与毒性試験の結果から，TAS-116 が雌雄受胎能へ影響を与える可能性があると考えられた．

2.6.6.9.1.6　　その他の影響

皮膚への影響として，ラットでは皮膚毛包におけるアポトーシス小体の増加，イヌでは耳介部の脱毛，眼周囲，口周囲又は鼠径部の紅斑並びに頭部や耳介の痂皮などが認められた．

骨への影響として，ラットで骨端軟骨板の肥厚及び骨幹端における骨梁の減少が認められたが，イヌを用いた反復投与毒性試験では骨への影響はみられなかった．

また，ラットの死亡又は瀕死動物で乳腺，唾液腺及び気管上皮の萎縮性変化が認められた．

2.6.6.9.2　　反復投与毒性試験と臨床推奨用量との曝露比較

反復投与毒性試験においてトキシコキネティクスを実施した各用量における曝露と，臨床第 2 相試験にて消化管間質腫瘍患者に，予定される用法での 1 日推奨用量 160 mg を投与した際の曝露（第 5.3.5.2.1 項）を表 2.6.6.9.2-1 に示した．なお，TAS-116 の血漿蛋白結合率は，濃度 2000 ng/mL では，ラットで 86.5%，イヌで 84.1%，ヒトで 93.1%であることから（第 2.6.4.4.2 項），総濃度に対する遊離型濃度比率はラットで 13.5%，イヌで 15.9%，ヒトで 6.9%として遊離型濃度を算出した．

また，反復投与毒性試験の各用量における遊離型 TAS-116 濃度を，患者血漿中の遊離型 TAS-116 濃度で除して算出された乖離幅（倍数）を表 2.6.6.9.2-2 に示した．

ラットを用いた反復投与毒性試験で評価された用量のうち，4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験の STD_{10} である 8 mg/kg における C_{max} 及び AUC_{0-24} が，患者血漿中濃度と比較して，同等又はやや上回る程度であった．ラットの致死用量である 12 及び 15 mg/kg における C_{max} は患者血漿中濃度と比較して，雄で最大 2.7 倍，雌で 2.3 倍であり，AUC_{0-24} は患者血漿中濃度と比較して，雄で最大 1.7 倍，雌で 1.3 倍であった．また，イヌを用いた反復投与毒性試験で評価された致死用量 12 mg/kg を含む全ての用量における C_{max} 及び AUC_{0-24} は，患者血漿中濃度と比較して，同等又は下回った．

表 2.6.6.9.2-1　TAS-116 の反復投与毒性試験及び臨床推奨用量における曝露

Animal species	Administration period; Sex (Study No.)	Dose (mg/kg)	C_{max}[a)] (ng/mL)	Unbound C_{max}[b)] (ng/mL)	AUC[c)] (ng･hr/mL)	Unbound AUC[d)] (ng･hr/mL)
Rats	2 weeks; Male (12CB04)	6	1238	167	9820	1326
		9	2278	308	19580	2643
		12*	2795	377	21240	2867
		15*	4415	596	32960	4450
	4 weeks; Male/Female (12CA04)	4	1492 / 1464	201 / 198	11997 / 11502	1620 / 1553
		8 (STD_{10})	1969 / 2507	266 / 338	18749 / 23554	2531 / 3180
		12*	4132 / 3748	558 / 506	31254 / 24671	4219 / 3331
	13 weeks; Male/Female (13CA30)	2	827 / 1114	112 / 150	6192 / 9150	836 / 1235
		4	1959 / 2489	265 / 336	12496 / 20195	1687 / 2726
		8 (STD_{10})	2851 / 4042	385 / 546	25118 / 33524	3391 / 4526
Dogs	4 weeks; Male/Female (12CA03)	3	838 / 669	133 / 106	6022 / 5102	957 / 811
		6 (HNSTD)	832 / 796	132 / 127	7223 / 6956	1148 / 1106
		12	1323 / 1301	210 / 207	10395 / 11605	1653 / 1845
	13 weeks; Male/Female (16CA02)	1	206 / 185	33 / 29	832 / 581	132 / 92
		3	337 / 403	54 / 64	2870 / 2199	456 / 350
		6	626 / 1010	100 / 161	6281 / 7431	999 / 1182
	13 weeks; Male/Female (19CA01)	9 (HNSTD)	994 / 1069	158 / 170	10599 / 10696	1685 / 1701
		12*	1370 / 1108	218 / 176	14028 / 11175	2230 / 1777
Humans	Phase 2 GIST-patients (10058020)	160 (mg/body)	3210	221	38166	2633

a) Mean C_{max} on the last day of the administration period, or mean C_{max} of the steady state in the human patients.
b) Calculated unbound fraction of C_{max} with multiplying total C_{max} by unbound percentage
c) Mean AUC_{0-24} on the last day of the administration period in the non-clinical toxicity studies, or mean AUC_{0-t} of the steady state in the human patients.
d) Calculated unbound fraction of AUC with multiplying total AUC by unbound percentage
*Dose level that led to dead or moribund state in the animals
Modules 4.2.3.2.1 Study No. 12CB04 Table 9-1, 4.2.3.2.2 Study No. 12CA04 Table 10, 4.2.3.2.3 Study No. 13CA30 Annex Table 3, 4.2.3.2.5 Study No. 12CA03 Table 13-1, 4.2.3.2.6 Study No. 16CA02 Table 12-2, 4.2.3.2.7 Study No. 19CA01 Table 12-2, and 5.3.5.2.1 Clinical Study Report 10058020 Table 37

表 2.6.6.9.2-2　TAS-116 の反復投与毒性試験と臨床推奨用量との曝露比較（乖離幅）

Animal species	Administration period; Sex (Study No.)	Dose (mg/kg)	Margin from the exposure at the human RD	
			Unbound C_{max}[a)]	Unbound AUC[b)]
Rats	2 weeks; Male (12CB04)	6	0.8	0.5
		9	1.4	1.0
		12*	1.7	1.1
		15*	2.7	1.7
	4 weeks; Male/Female (12CA04)	4	0.9 / 0.9	0.6 / 0.6
		8 (STD_{10})	1.2 / 1.5	1.0 / 1.2
		12*	2.5 / 2.3	1.6 / 1.3
	13 weeks; Male/Female (13CA30)	2	0.5 / 0.7	0.3 / 0.5
		4	1.2 / 1.5	0.6 / 1.0
		8 (STD_{10})	1.7 / 2.5	1.3 / 1.7
Dogs	4 weeks; Male/Female (12CA03)	3	0.6 / 0.5	0.4 / 0.3
		6 (HNSTD)	0.6 / 0.6	0.4 / 0.4
		12	0.9 / 0.9	0.6 / 0.7
	13 weeks; Male/Female (16CA02)	1	0.1 / 0.1	0.1 / <0.1
		3	0.2 / 0.3	0.2 / 0.1
		6	0.4 / 0.7	0.4 / 0.4
	13 weeks; Male/Female (19CA01)	9 (HNSTD)	0.7 / 0.8	0.6 / 0.6
		12*	1.0 / 0.8	0.8 / 0.7

a) The value was calculated with dividing the mean C_{max} on the last day of the administration period by the mean C_{max} of the steady state at human RD.
b) The value was calculated with dividing the mean AUC_{0-24} on the last day of the administration period by the mean AUC_{0-24} of the steady state at human RD.
*Dose level that led to dead or moribund state in the animals
Modules 4.2.3.2.1 Study No. 12CB04 Table 9-1, 4.2.3.2.2 Study No. 12CA04 Table 10, 4.2.3.2.3 Study No. 13CA30 Annex Table 3, 4.2.3.2.5 Study No. 12CA03 Table 13-1, 4.2.3.2.6 Study No. 16CA02 Table 12-2, 4.2.3.2.7 Study No. 19CA01 Table 12-2, and 5.3.5.2.1 Clinical Study Report 10058020 Table 37

2.6.6.9.3　遺伝毒性

TAS-116 は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性を示したが，哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験では染色体異常誘発性が認められた．

TAS-116 は前治療の投与歴がある局所進行性切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍（GIST）を有する患者の治療を目的としており，リスク・ベネフィットを勘案して，上記の結果は容認できるリスクと考えられた．

2.6.6.9.4　生殖発生毒性

生殖発生毒性試験では，TAS-116 は母体への毒性が発現する用量では胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を誘発した．母体及び胚・胎児発生に対する TAS-116 の

NOAEL は 2 mg/kg であった．これらのデータにより，TAS-116 を妊娠及び妊娠している可能性のある患者に投与すると有害作用を及ぼす可能性があることが示唆された．この試験結果をもって TAS-116 を妊婦及び妊娠している可能性のある女性に投与する際のリスクは十分評価できると判断し，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった．

TAS-116 は進行がん患者の治療を目的とした医薬品であるため，ICH S9 ガイドラインに従い雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが，反復投与毒性試験の結果から，TAS-116 が雌雄受胎能へ影響を与える可能性があると考えられた．

2.6.6.9.5　光毒性

マウス胚由来 Balb/3T3 細胞を用いて実施した光毒性試験の結果，濃度 100 μg までの TAS-116 は光照射の有無にかかわらず，細胞毒性を示さなかったため，光毒性を生じる可能性はないと判断した．

2.6.6.9.6　不純物の安全性評価

TAS-116 原薬中には，不純物の一つである 不純物A が ICH Q3A（R2）ガイドラインで設定された基準値を超えて存在する可能性がある（第 2.3.S.4.4 項）．なお，原薬の規格に設定された 不純物Aの限度値は 0.30%である（第 2.3.S.4.5.2.5 項）．ICH S9 ガイドラインによれば，抗悪性腫瘍薬に関しては，不純物が ICH Q3A（R2）ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を上回って存在しても許容されるが，製造販売承認申請においてその妥当性の根拠を示すべきであると明記されている．本項では TAS-116 原薬中に含まれる 不純物A の安全性について考察した．

TAS-116 の非臨床毒性試験にて投与されたロット（ロット番号 12B001）中には 0.65%の 不純物Aが存在していた（第 2.3.S.4 項）．反復投与毒性試験において動物に投与されたと推定される不純物A量を，FDA のガイダンス「Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers[7]」を参照し，体表面積に基づいてヒト等価用量に換算し，表 2.6.6.9.6-1 に示した．また，予定されている用法での 1 日推奨用量 160 mg の TAS-116 原薬中に，規格限界値の 不純物A が含まれると仮定した場合のヒトへの 不純物A 投与量も同表に示した．

動物を用いた反復投与毒性試験において，非致死量であるラットの STD_{10} 8 mg/kg（4 週間及び 13 週間反復時）及びイヌの HNSTD 6 mg/kg（4 週間反復時）～9 mg/kg（13 週間反復時）における 不純物A のヒト等価用量はそれぞれ 0.00832 及び 0.02106～0.03159 mg/kg であった．また，予定されている用法用量の TAS-116 原薬中に含まれる規格限界値の 不純物A 投与量は 0.00800 mg/kg であった．したがって，動物に投与された 不純物A の量はヒトと同等又はそれ以上（ラットの STD_{10}と比較して 1.04 倍，イヌの HNSTD と比較して 2.63～3.95 倍）であり，動物を用いた反復投与毒性試験の結果を以て，TAS-116 原薬中に規格限界値まで 不純物A が含まれていた場合の毒性は十分に評価されたと考えられた．

また，TAS-116 は in vitro 染色体異常試験及びラットを用いた小核試験の結果，染色体異常誘発能及び小核誘発能を有すると考えられた（第 2.6.6.4 項）．したがって，原薬中に存在する不純物が ICH Q3A（R2）ガイドラインに設定された安全性確認の閾値を超えていても，不純物についての遺伝毒性評価は不要と判断した．

以上を総合して，規格限界値内の TAS-116 原薬中に存在する 不純物A の毒性について適切に評価され，重大な懸念はないと判断した．

表 2.6.6.9.6-1　TAS-116 の非臨床毒性試験の各用量及びヒト臨床推奨用量における不純物A の投与用量の比較

Animal species	Administration period; Sex (Study No.)	Dose of TAS-116 (mg/kg)	Content percentage of Impurity A (%)	Dose of Impurity A		
				Animal dose[a] (mg/kg)	Human equivalent dose[b] (mg/kg)	Margin from Human dose (fold)
Rats	4 weeks; Male/Female (12CA04)	4	0.65[c]	0.0260	0.00416	0.52
		8 (STD_{10})		0.0520	0.00832	1.04
		12*		0.0780	0.01248	1.56
	13 weeks; Male/Female (13CA30)	2	0.65[c]	0.0130	0.00208	0.26
		4		0.0260	0.00416	0.52
		8 (STD_{10})		0.0520	0.00832	1.04
Dogs	4 weeks; Male/Female (12CA03)	3	0.65[c]	0.0195	0.01053	1.32
		6 (HNSTD)		0.0390	0.02106	2.63
		12		0.0780	0.04212	5.27
	13 weeks; Male/Female (16CA02)	1	0.65[c]	0.0065	0.00351	0.44
		3		0.0195	0.01053	1.32
		6		0.0390	0.02106	2.63
	13 weeks; Male/Female (19CA01)	9 (HNSTD)	0.65[c]	0.0585	0.03159	3.95
		12*		0.0780	0.04212	5.27
Humans	-	2.6667	0.30[d]	-	0.00800	-

a) Calculated dose of Impurity A with multiplying dose of TAS-116 by content percentage of Impurity A.
b) Converted human equivalent dose with multiplying animal dose of Impurity A by the following factor: 0.16 and 0.54 for doses in rats and dogs, respectively.
c) The content percentage of Impurity A within the batch used in the non-clinically repeated-dose toxicity studies
d) The specification limit percentage of Impurity A within the drug substance
*Dose level that led to dead or moribund state in the animals
Modules 2.3.S.4.4 Table 2.3.S.4.4-1, 2.3.S.4.4.1.2 Table 2.3.S.4.4.1.2-4, 4.2.3.2.2 Study No. 12CA04, 4.2.3.2.3 Study No. 13CA30, 4.2.3.2.5 Study No. 12CA03, 4.2.3.2.6 Study No. 16CA02, 4.2.3.2.7 Study No. 19CA01, 2.3.S.4.5.2.5

2.6.6.10　結論

TAS-116 の反復投与毒性試験は，げっ歯類としてラット及び非げっ歯類としてイヌを用いて 2 週間，4 週間及び 13 週間の期間で実施した．また，一部の反復投与試験ではトキシコキネティクスの検討を行った．TAS-116 の遺伝毒性試験は，in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常誘発性を，in vivo 試験としてラットにおける小核試験を実施した．生殖発生毒性試験では，TAS-116 がラットの胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した．また，マウス胚由来 Balb/3T3 細胞を用いる in vitro 光毒性試験を実施した．In vivo 試験における投与経路は臨床適用経路と同じ経口投与とした．重要な試験は GLP を遵守して実施した．

動物における主な毒性標的器官はリンパ造血器系，肝胆道系，消化管，腎臓，副腎，雌雄生殖器系，皮膚及び骨であり，ラット及びイヌで 4 週間の投与期間終了時に認められた所見は回復

又は回復傾向を示した．死亡及び瀕死動物では，唾液腺，乳腺及び気管においても変化がみられた．

復帰突然変異試験では影響はみられなかったが，染色体異常試験では染色体異常誘発能を有すると考えられた．また，TAS-116 はラットで小核誘発能を有すると考えられた．ただし，TAS-116 は前治療の投与歴がある局所進行性切除不能又は転移性の GIST を有する患者の治療を目的としており，リスク・ベネフィットを勘案して，上記の結果は容認できるリスクと考えられた．

生殖発生毒性試験では，TAS-116 は母体への毒性が発現する用量では胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を誘発したことから，TAS-116 を妊娠及び妊娠している可能性のある患者に投与すると有害作用を及ぼす可能性があることが示唆された．

TAS-116 は光毒性を生じる可能性はないと判断した．

以上の TAS-116 を用いた一連の非臨床毒性試験の結果から，TAS-116 の毒性学的プロファイルが明らかにされ，ICH S9 ガイドラインに記載されている抗悪性腫瘍薬としての安全性に関して十分評価されたと考えられた．

2.6.6.11　図表

図表は本文中に記載した．

2.6.6.12　参考文献一覧

1　Welch WJ, Feramisco JR. Purification of the major mammalian heat shock proteins. J Biol Chem. 1982;257:14949-14959.

2　Burrows F, Zhang H, Kamal A. Hsp90 activation and cell cycle regulation. Cell Cycle. 2004;3:1530-1536.

3　Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? Clin Cancer Res. 2012;18:64-76.

4　Supko JG, Hickman RL, Grever MR, Malspeis L. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent. Cancer Chemother Pharmacol. 1995;36:305-315.

5　Glaze ER, Lambert AL, Smith AC, Page JG, Johnson WD, McCormick DL, et al. Preclinical toxicity of a geldanamycin analog, 17-(dimethylaminoethylamino)-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG), in rats and dogs: potential clinical relevance. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:637–647.

6　Jhaveri K, Taldone T, Modi S, Chiosis G. Advances in the clinical development of heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitors in cancers. Biochim Biophys Acta. 2012;1823:742–755.

7　U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.

ジェセリ錠，40 mg

（ピミテスピブ）

第 2 部（モジュール 2）：

CTD の概要（サマリー）

2.6.7　毒性試験概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 ...5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.6.1 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 10
2.6.7.6.2 イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 11
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 12
2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 12
2.6.7.7.2 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 20
2.6.7.7.3 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 24
2.6.7.7.4 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 28
2.6.7.7.5 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験　高用量追加試験 29
2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験 36
2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 36
2.6.7.8.2 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 38
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験 40
2.6.7.9.1 ラットを用いた小核試験 40
2.6.7.10 がん原性試験 41
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 42
2.6.7.11.1 ラット胚・胎児発生に関する予備試験 42
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 45
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 46
2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 46
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 50
2.6.7.15 局所刺激性試験 51
2.6.7.16 その他の毒性試験 52
2.6.7.16.1 光毒性試験 52

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: pimitespib

Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) [a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD Module
Single-Dose Toxicity								
Not applicable [b]								
Repeat-Dose Toxicity								
	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	2-week	0, 6, 9, 12, 15	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CB04	4.2.3.2.1
	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	4-week	0, 4, 8, 12	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CA04	4.2.3.2.2
	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	13-week	0, 2, 4, 8	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., JCL Bioassay Corporation (TK analysis)	13CA30	4.2.3.2.3
	Dog, Beagle	Oral (gavage)	2-week [c]	0, 9, 12, 15, 20 [d]	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CB06	4.2.3.2.4
	Dog, Beagle	Oral (gavage)	4-week	0, 3, 6, 12	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CA03	4.2.3.2.5
	Dog, Beagle	Oral (gavage)	13-week	0, 1, 3, 6	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	16CA02	4.2.3.2.6
	Dog, Beagle	Oral (gavage)	13-week	0, 9, 12	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	19CA01	4.2.3.2.7
Genotoxicity								
Bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium and E. coli*	In vitro	-	39.1 – 2500 µg/plate	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CA10	4.2.3.3.1.1
Mammalian cell gene mutation and chromosome aberration assay	CHL/IU cells	In vitro	6-hour, 24-hour	15.6 – 62.5 µg/mL, 0.156 – 0.625 µg/mL	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	12CA11	4.2.3.3.1.2
Bone marrow micronucleus test	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	2-day	0, 7.5, 15, 30	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	14CA07	4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity								
Not applicable [b]								
Reproductive and Developmental Toxicity								
Embryo-fetal development	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	11-day [e]	0, 4, 8, 10	No	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	16CB03	4.2.3.5.2.1
	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	11-day [e]	0, 1, 2, 4	Yes	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	17CA01	4.2.3.5.2.2
Local tolerance								
Not applicable [b]								

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: pimitespib

Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses [a] (mg/kg/day)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD Module
Other Toxicity Studies								
In vitro phototoxicity	BALB/3T3 clone A31 cells	In vitro	-	2.5 – 100 µg/mL	Yes	Mitsubishi Chemical Medience Corporation	B120980	4.2.3.7.7.1

S. typhimurium, *Salmonella typhimurium*; *E. coli*, *Escherichia coli*

[a] NOAELs in the repeated toxicity studies except for study No. 12CB04 were not shown in this table because they were not evaluated, and were not described in the study reports.

[b] Studies not required for the present indication.

[c] The period was extended to 22 days because no abnormality in the body weight, clinical sign, hematology and blood chemistry in all groups except for one out of two dogs in 15 mg/kg group.

[d] The 20 mg/kg group was added using one dog receiving vehicle after 22 days of the administration period.

[e] Between 7 and 17 days of pregnancy

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: pimitespib

Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg/day)**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location in CTD Module**
2-week repeat-dose toxicity	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 6, 9, 12, 15	No	12CB04	4.2.3.2.1
4-week repeat-dose toxicity	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 4, 8, 12	Yes	12CA04	4.2.3.2.2
13-week repeat-dose toxicity	Rat, Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 2, 4, 8	Yes	13CA30	4.2.3.2.3
4-week repeat-dose toxicity	Dog, Beagle	Oral (gavage)	0, 3, 6, 12	Yes	12CA03	4.2.3.2.5
13-week repeat-dose toxicity	Dog, Beagle	Oral (gavage)	0, 1, 3, 6	Yes	16CA02	4.2.3.2.6
13-week repeat-dose toxicity	Dog, Beagle	Oral (gavage)	0, 9, 12	Yes	19CA01	4.2.3.2.7

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: pimitespib

Species	**Oral (gavage) Dose (mg/kg/day)**	**Stage**	**AUC_{0-24} (μg•hr/mL)**		**C_{max} (μg/mL)**		**t_{max} (hr)**		**Study Number**	**Location in CTD Module**
			Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**		
Rat	2	Initial Day	3.9335	4.8460	0.3795	0.5503	2.0	1.0	13CA30	4.2.3.2.3
		Day 89	6.1916	9.1497	0.8266	1.1143	4.0	4.0		
	4	Initial Day	8.819	10.422	1.147	1.194	4.0	1.0	12CA04	4.2.3.2.2
		Day 8	NA	9.142	NA	1.149	NA	2.0		
		Day 27	11.997	11.502	1.492	1.464	4.0	2.0		
		Initial Day	7.7171	10.9637	0.8541	1.0943	2.0	2.0	13CA30	4.2.3.2.3
		Day 89	12.4959	20.1952	1.9593	2.4887	4.0	4.0		
	6	Initial Day	9.80	NA	1.054	NA	4	NA	12CB04	4.2.3.2.1
		Day 13	9.82	NA	1.238	NA	4	NA		
	8	Initial Day	21.212	25.261	2.645	2.877	4.0	4.0	12CA04	4.2.3.2.2
		Day 8	NA	22.484	NA	2.627	NA	4.0		
		Day 27	18.749	23.554	1.969	2.507	4.0	1.0		
		Initial Day	19.7334	21.6781	2.4306	2.4176	4.0	4.0	13CA30	4.2.3.2.3
		Day 89	25.1180	33.5239	2.8513	4.0422	2.0	4.0		
	9	Initial Day	24.96	NA	2.935	NA	4	NA	12CB04	4.2.3.2.1
		Day 13	19.58	NA	2.278	NA	4	NA		
	12	Initial Day	23.57	NA	3.224	NA	2	NA	12CB04	4.2.3.2.1
		Day 13	21.24	NA	2.795	NA	4	NA		
		Initial Day	38.793	36.524	5.610	5.000	4.0	4.0	12CA04	4.2.3.2.2
		Day 8	NA	24.912	NA	4.981	NA	2.0		
		Day 27	31.254	24.671	4.132	3.748	4.0	2.0		
	15	Initial Day	27.37	NA	3.729	NA	4	NA	12CB04	4.2.3.2.1
		Day 13	32.96	NA	4.415	NA	2	NA		

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

Test Article: pimitespib

Species	Oral (gavage) Dose (mg/kg/day)	Stage	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		t_{max} (hr)		Study Number	Location in CTD Module
			Male	Female	Male	Female	Male	Female		
Dog	1	Initial Day	0.927	0.880	0.185	0.239	2.3	0.8	16CA02	4.2.3.2.6
		Day 90	0.832	0.581	0.206	0.185	1.5	0.8		
	3	Initial Day	5.089	3.934	0.594	0.486	2.7	2.0	12CA03	4.2.3.2.5
		Day 27	6.022	5.102	0.838	0.669	1.7	2.3		
		Initial Day	4.082	4.094	0.607	0.554	2.3	1.7	16CA02	4.2.3.2.6
		Day 90	2.870	2.199	0.337	0.403	1.7	1.0		
	6	Initial Day	7.093	5.989	0.786	0.647	2.7	2.3	12CA03	4.2.3.2.5
		Day 27	7.223	6.956	0.832	0.796	2.3	1.7		
		Initial Day	6.061	8.586	0.812	0.813	2.0	3.3	16CA02	4.2.3.2.6
		Day 90	6.281	7.431	0.626	1.010	10.0	2.7		
	9	Initial Day	17.116	18.182	1.694	1.770	2.7	2.7	19CA01	4.2.3.2.7
		Day 90	10.599	10.696	0.994	1.069	2.7	2.0		
	12	Initial Day	17.059	22.674	1.837	1.997	2.2	3.2	12CA03	4.2.3.2.5
		Day 27	10.395	11.605	1.323	1.301	1.7	2.0		
		Initial Day	11.160	16.902	1.226	1.846	2.7	2.0	19CA01	4.2.3.2.7
		Day 90	14.028	11.175	1.370	1.108	9.3	2.0		

NA: Not applicable

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧

Test Article: pimitespib

Bach No. **Proposed specification**	**Content (%)**	**Total amount of related substance** **Max (%)**	**Specified Impurities** **RRT 1.57 (Impurity A)** **Max (%)**	**Study Number**	**Type of Study**
11G001	98	ND	ND	12CB04	2-week repeat-dose (non-GLP)
				12CB06	2-week repeat-dose (non-GLP)
12B001	96.1	1.39	0.65	12CA04	4-week repeat-dose
				13CA30	13-week repeat-dose
				12CA03	4-week repeat-dose
				16CA02	13-week repeat-dose
				19CA01	13-week repeat-dose
				12CA10	In vitro bacterial reverse mutation assay
				12CA11	In vitro chromosome aberration assay
				14CA07	Rat micronucleus test
				16CB03	Rat embryo-fetal development (non-GLP)
				17CA01	Rat embryo-fetal development
				B120980	In vitro phototoxicity

RRT: Relative retention time, ND: Not detected

2.6.7.5　　単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: pimitespib

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/ day)**	**Gender and No. Per Group**	**NOAEL (mg/kg/ day)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number/ Location in CTD**
Rat, Crl:CD(SD)	Oral, gavage (5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/ suspension)	2 weeks	0, 6, 9, 12, 15	Male 5 animals /group	6	6: No notable change ≥ 9: Decreased food consumption, decreased platelet count, decreased thymus weight ≥ 12: 1 animal in the 12 mg/kg group and 1 animal in the 15 mg/kg group died or became moribund on Day 11 and necropsied. Loose stool, decreased body weight, increased inorganic phosphorus, decreased spleen weight, small prostate and seminal vesicle, bile duct swelling in the liver, and cartilaginous plate thickening of bone 15: AST and ALT increased, retention of viscous content in the ileum, degeneration and necrosis of hepatocytes in the liver, increased apoptotic bodies in the thymus, decreased extramedullary hematopoiesis in the spleen, degeneration of the epithelium of the seminiferous tubules in the testis, and decreased trabecula of the bone Dead and/or moribund animals (12 and 15 mg/kg): Abnormal stools (decreased and loose), colored fur, marked weight loss, abolished food consumption, decreased WBC, platelet and reticulocyte count, increased AST, ALT, LDH, γ-GTP, total bilirubin, ALP, total cholesterol, triglyceride, urea nitrogen and creatinine, small thymus and spleen, clear spleen, accumulation of watery or muddy content in the gastrointestinal tract, softened testis, brownish ascites retention, atrophic change in lymphohematopoietic tissue, gastrointestinal tract, skin and mammary gland, decreased hematopoietic cell in the bone marrow, decreased extramedullary hematopoiesis in the spleen, degeneration/necrosis of hepatocyte, single cell necrosis and bile duct proliferation in the liver, degeneration of tubular epithelium in the kidney, degeneration of the epithelium of seminiferous tubules in the testis, decreased vacuole, single cell necrosis and congestion/hemorrhage in the adrenal cortex, cartilaginous plate thickening and decreased trabecula of the bone.	12CB04/ 4.2.3.2.1

2.6.7.6.2 イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: pimitespib

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/ day)**	**Gender and No. Per Group**	**NOAEL (mg/kg/ day)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number/ Location in CTD**
Dog, Beagle	Oral, gavage (5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/ suspension)	2 weeks[a]	0, 9, 12, 15, 20[b]	Male 1 (0, 20 mg/kg) or 2 (9, 12, 15 mg/kg) animals/ group	Not reported	≥ 9: atrophic changes in the lymphohematopoietic tissue and gastrointestinal tract, increased apoptotic bodies of hair follicle in skin ≥ 12: congestion in the lamina propria of the gastrointestinal tract, decreased glycogen storage in hepatocytes of the liver, degeneration/necrosis of the epithelium in the seminiferous tubules in testis Dead or moribund animals (15 and 20 mg/kg): abnormal stools (loose, watery, mucous, no, and bloody stools), vomiting, decrease in locomotor activity, decreased body weight and food consumption, decreased WBC, platelet and reticulocyte counts, marked increases in AST, ALT, LDH, ALP, γ-GTP, total cholesterol, and total bilirubin, dark red content in the gastrointestinal tract, dark red bile, decreased adipose tissue in the abdominal cavity, atrophic change and focal hemorrhage or congestion in the lymphohematopoietic tissue, decreased hematopoietic cell in the bone marrow, interstitial edema, diffuse hemorrhage and mucosal necrosis in the gallbladder, degeneration/necrosis of the biliary epithelium, focal fibrosis of interstitial tissue and hemorrhage of biliary interstitial tissue in the aperture of the duodenal common bile duct, degeneration/necrosis of hepatocyte, degeneration and proliferation of bile duct, accumulation of foamy cells in the Glisson's sheath in the liver, atrophic change and focal hemorrhage or congestion of gastrointestinal tract, vacuolar degeneration, and dilatation of the renal tubule in kidney, degeneration/necrosis of the epithelium of the seminiferous tubules in testis, thickening of adrenal cortex, single cell degeneration/necrosis and congestion/hemorrhage of the fascicular zone in the adrenal gland.	12CB06/ 4.2.3.2.4

[a] The period was extended to 22 days because no abnormality in the body weight, clinical sign, hematology and blood chemistry in all groups except for one out of two dogs in 15 mg/kg group.
[b] The 20 mg/kg group was added using one dog receiving vehicle after 22 days of the administration period.

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

Report Title: A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Rats with a 4-Week Recovery Period								**Test Article:** pimitespib	
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)			**Duration of Dosing:** 4 weeks					**Study No.** 12CA04	
Initial Age: 6 weeks			**Duration of Postdose:** 4 weeks					**Location in CTD:** 4.2.3.2.2	
Date of First Dose: May 29, 2012			**Method of Administration:** Oral (Gavage)					**GLP Compliance:** Yes	
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/suspension									
Special Features: Satellite groups for determination of toxicokinetics parameters (Each 9 animals/group) were set.									
No Observed Adverse Effect Level: Not reported									
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Number of Animals		M:16	F:16	M:10	F:10	M:10	F:10	M:16	F:16
Toxicokinetics									
C_{max} (µg/mL)	Initial Day	NA	NA	1.147	1.194	2.645	2.877	5.610	5.000
	Day 8	NA	NA	NA	1.149	NA	2.627	NA	4.981
	Day 27	NA	NA	1.492	1.464	1.969	2.507	4.132	3.748
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	Initial Day	NA	NA	8.819	10.422	21.212	25.261	38.793	36.524
	Day 8	NA	NA	NA	9.142	NA	22.484	NA	24.912
	Day 27	NA	NA	11.997	11.502	18.749	23.554	31.254	24.671
t_{max} (hr)	Initial Day	NA	NA	4.0	1.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Day 8	NA	NA	NA	2.0	NA	4.0	NA	2.0
	Day 27	NA	NA	4.0	2.0	4.0	1.0	4.0	2.0
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	1 [b]	8 [c]
Body Weight (g, Day 27) [a]		405.5	235.4	−3	−3	−5	−6	−14***	−4
Food Consumption (g, Day 27) [a]		30.3	20.3	−5	−7	−5	−9	−19**	−5
Clinical Observations									
Loose stool		0	0	0	0	1	1	1	5
Watery stool		0	0	0	0	0	0	1	7
Decrease in locomotor activity		0	0	0	0	0	0	1	6
Ophthalmology		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis		–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Hematology (No. of Animals) Terminal Necropsy [a]		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:4
Platelet count (×10 ^{3}/μL)		1221.7	1244.0	−13*	−8	−24***	−14**	−28***	−43***
APTT (sec)		24.53	18.77	−4	−2	−9	−6	−16**	−12*
Blood Chemistry (No. of Animals) Terminal Necropsy [a]		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:4
AST (U/L)		87.3	69.9	+12	+2	+23*	+18	+48**	+318**
ALT (U/L)		26.5	25.4	+32*	+9	+52***	+35*	+80***	+246***
ALP (U/L)		509.2	337.6	+31*	+18	+25	+36*	+33**	+61**
γ-GTP (U/L)		0.80	0.99	+15	−8	+33*	+13	+29	+728*
T-Bil (mg/dL)		0.051	0.060	−14	−5	±0	+12	+20	+342*
Organ Weight (No. of Animals) Terminal Necropsy [a]		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:4
Liver	Absolute (g)	11.343	–	−7	–	−8*	–	−17***	–
	Relative (g/100 g body weight)	3.079	–	−4	–	−2	–	−6**	–
Spleen	Absolute (g)	0.753	0.477	−13	−6	−25**	−18**	−36***	−30***
	Relative (g/100 g body weight)	0.203	0.224	−9	−5	−21**	−15*	−27***	−23**
Thymus	Absolute (mg)	567.4	526.1	−4	±0	−27**	−27**	−40***	−64***
	Relative (mg/100 g body weight)	154.6	246.7	−1	±0	−22*	−24**	−33***	−61***
Heart	Absolute (g)	1.315	0.790	−3	+6	+3	+10**	+2	+21***
	Relative (g/100 g body weight)	0.358	0.368	±0	+8	+10*	+15***	+15***	+34***
Macroscopic Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:4
Thymus Small		0	0	0	0	0	0	0	2
Ileum Mucous contents		0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Macroscopic Findings (No. of Animals) Unscheduled Necropsy	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:8
Thymus	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Small							1	7
Peyer's patch	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Indistinct							0	1
Stomach	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Dark red, mucosa, punctate							1	3
Watery, contents							1	4
Duodenum	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Dark red, contents							0	1
Mucous, contents							0	2
Watery, contents							1	1
Jejunum	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Dark red, contents							0	1
Mucous, contents							1	5
Thinning							1	2
Watery, contents							1	2
Adrenal gland	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Dark red, bilateral							0	2
Large, bilateral							0	1
Ileum	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Mucous, contents							0	4
Thinning							0	2
Watery, contents							0	2
Cecum	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Watery, contents							0	1
Skin	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Soiled fur, focal							1	4

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Histopathological Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:4
Thymus				NE	NE				
Atrophy	Slight	0	0			0	0	0	2
	Moderate	0	0			0	0	0	1
Increase, apoptotic body, cortex	Slight	0	0			0	0	4	2
Spleen				NE	NE		NE		
Atrophy, white pulp	Slight	0	0			0		1	0
Bone marrow				NE	NE				
Decrease, hematopoietic cell	Slight	0	0			0	0	3	3
	Moderate	0	0			0	0	0	1
Liver				NE	NE				
Degeneration/Necrosis, hepatocyte, multifocal	Slight	0	0			0	0	0	1
Swelling, epithelium, bile duct	Slight	0	0			0	0	2	0
	Moderate	0	0			0	0	0	3
Vagina		NA		NA	NE	NA		NA	
Increase, apoptotic body, epithelium	Slight		0				0		2
Bone				NE	NE				
Decrease, trabecula, metaphysis	Moderate	0	0			0	0	0	1
Thickening, epiphyseal plate	Slight	0	0			0	0	4	3
Histopathological Findings (No. of Animals) Unscheduled Necropsy		M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:8
Thymus		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy	Slight							0	1
	Moderate							1	3
	Marked							0	4
Increase, apoptotic body, cortex	Slight							1	8
Spleen		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, white pulp	Slight							0	6
	Moderate							1	1

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Histopathological Findings (No. of Animals) Unscheduled Necropsy (continued)		M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:8
Bone marrow		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Decrease, hematopoietic cell	Slight							0	1
	Moderate							1	7
Mesenteric lymph node		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy	Slight							1	7
Peyer's patch		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy	Slight							1	5
Salivary gland		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Increase, apoptotic body, acinus	Slight							1	7
Esophagus		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, mucosa	Slight							1	5
Forestomach		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Ulcer, focal	Slight							0	3
Glandular stomach		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Degeneration/Necrosis,	Slight							1	1
fundic gland	Moderate							0	3
Dilatation, fundic gland	Slight							0	1
Increase, apoptotic body, pyloric gland	Slight							1	3
Duodenum		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, mucosa	Slight							0	1
Increase, apoptotic body, crypt	Slight							1	8
Jejunum		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, mucosa	Slight							0	4
	Moderate							0	2
Increase, apoptotic body, crypt	Slight							0	4

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Histopathological Findings (No. of Animals) Unscheduled Necropsy (continued)		M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:8
Ileum		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, mucosa	Slight							1	4
	Moderate							0	1
Cell infiltration, inflammatory cell, mucosa	Slight							0	1
Increase, apoptotic body, crypt	Slight							1	3
Cecum		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, mucosa	Slight							0	3
	Moderate							1	1
Increase, apoptotic body, crypt	Slight							1	6
Rectum		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, mucosa	Slight							0	3
Liver		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Degeneration/Necrosis, hepatocyte, multifocal	Slight							0	4
Single cell necrosis, hepatocyte	Slight							1	5
	Moderate							0	2
Swelling, epithelium, bile duct	Slight							1	7
	Moderate							0	1
Trachea		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Atrophy, epithelium, focal	Slight							1	0
Kidney		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Basophilic tubule, cortex	Slight							0	1
Degeneration, vacuolar, proximal tubule	Slight							1	8
Degeneration/Necrosis, tubular epithelium, cortex, multifocal	Slight							0	2
Deposit, hyaline droplet, proximal tubule	Slight							0	1

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Histopathological Findings (No. of Animals) Unscheduled Necropsy (continued)		M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:8
Vagina		NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	
Atrophy, epithelium	Slight								2
Degeneration, mucinous, epithelium	Slight								2
Increase, apoptotic body, epithelium	Slight								6
Adrenal gland		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Congestion/Hemorrhage, cortex	Slight							1	3
	Moderate							0	4
Degeneration/Necrosis, cortex, single cell	Slight							1	5
	Moderate							0	2
Bone		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Decrease, trabecula, metaphysis	Slight							1	6
	Moderate							0	1
Thickening, epiphyseal plate	Slight							1	8
Skin		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Increase, apoptotic body, hair follicle	Slight							0	4
Mammary gland		NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Increase, apoptotic body, acinus	Slight							1	0
<u>Postdose Evaluation</u> (No. of Animals)		M:6	F:6	M:0	F:0	M:0	F:0	M:5	F:4
Died or Sacrificed Moribund		0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Body Weight (g, Day 55) [a]		520.5	281.2	NE	NE	NE	NE	−8	+4
Food Consumption (g, Day 55) [a]		32.2	19.3	NE	NE	NE	NE	−7	+11
Clinical Observations		−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Ophthalmology		−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Urinalysis		−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Hematology		−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Blood Chemistry		−	−	NE	NE	NE	NE	−	−

2.6.7.7.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**4**		**8**		**12**	
Postdose Evaluation (No. of Animals)	M:6	F:6	M:0	F:0	M:0	F:0	M:5	F:4
Organ Weight	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Macroscopic Findings	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Histopathological Findings	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−

M: Male, F: Female, NE: Not examined, NA: Not applicable

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[b] One male of the 12 mg/kg group was found dead on Day 27.

[c] Two and one females were found dead on Days 6 and 12, respectively. Each of five females was prematurely sacrificed on Days 6, 10, 12, 15, and 20.

−: No noteworthy findings

Significantly difference from control group (Dunnett test): * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

2.6.7.7.2 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

Report Title: A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Rats						**Test Article:** pimitespib			
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)		**Duration of Dosing:** 13 weeks				**Study No.** 13CA30			
Initial Age: 6 weeks		**Duration of Postdose:** None				**Location in CTD:** 4.2.3.2.3			
Date of First Dose: September 19, 2013		**Method of Administration:** Oral (Gavage)				**GLP Compliance:** Yes			
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/suspension									
Special Features: Satellite groups for determination of toxicokinetics parameters (Each 9 animals/group) were set.									
No Observed Adverse Effect Level: Not reported									
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**2**		**4**		**8**	
Number of Animals		M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
Toxicokinetics									
C_{max} (μg/mL)	Initial Day	NA	NA	0.3795	0.5503	0.8541	1.0943	2.4306	2.4176
	Day 89	NA	NA	0.8266	1.1143	1.9593	2.4887	2.8513	4.0422
AUC_{0-24} (μg•hr/mL)	Initial Day	NA	NA	3.9335	4.8460	7.7171	10.9637	19.7334	21.6781
	Day 89	NA	NA	6.1916	9.1497	12.4959	20.1952	25.1180	33.5239
t_{max} (hr)	Initial Day	NA	NA	2.0	1.0	2.0	2.0	4.0	4.0
	Day 89	NA	NA	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	4.0
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, Day 90)		–	–	–	–	–	–	–	–
Food Consumption (g, Day 90)		–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology (terminal necropsy) [a]									
Platelet count ($\times 10^3/\mu L$)		1060.0	1172.3	−7	−10*	−9*	−20***	−27***	−26***

2.6.7.7.2 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**2**		**4**		**8**	
Number of Animals		M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
Blood Chemistry [a]									
AST (U/L)	Week 5	–	61.0	–	−1	–	+15	–	+36*
	Week 9	62.0	61.7	+17	+18	+14	+20	+40**	+61**
	Terminal necropsy	92.0	84.6	+28	+9	+17	+9	+114***	+68*
ALT (U/L)	Week 5	–	30.2	–	+4	–	+49**	–	+84***
	Week 9	37.0	35.2	+9	+20	+11	+39*	+51**	+84**
	Terminal necropsy	33.1	26.8	+24	+51	+15	+34	+163***	+125***
ALP (U/L)	Week 5	–	642.4	–	+29	–	+35	–	+73*
	Week 9	–	–	–	–	–	–	–	–
	Terminal necropsy	307.8	138.3	+8	+17	+7	+29	+37*	+75**
γ-GTP (U/L)	Week 5	–	–	–	–	–	–	–	–
	Week 9	–	–	–	–	–	–	–	–
	Terminal necropsy	1.13	1.18	+4	+8	+4	+3	+48*	+34
T-Bil (mg/dL)	Week 5	–	0.070	–	−10	–	−4	–	+40**
	Week 9	–	0.052	–	+19	–	+12	–	+77**
	Terminal necropsy	0.053	0.077	+2	±0	+13	+18	+58**	+83***
Organ Weight (terminal necropsy) [a]									
Thymus	Absolute (mg)	393.0	353.8	−17	−7	−15	−20	−34***	−31**
	Relative (mg/100 g body weight)	77.2	112.8	−19	−5	−19	−16	−31**	−24*
Spleen	Absolute (g)	0.798	0.531	−5	+3	−9	−5	−18*	−18*
	Relative (g/100 g body weight)	0.156	0.173	−6	+3	−13**	−3	−13**	−12
Heart	Absolute (g)	1.545	1.018	−1	+6	+7	+4	+8	+16***
	Relative (g/100 g body weight)	0.302	0.333	−3	+7	+2	+7	+14***	+25***
Adrenal gland (Right)	Absolute (mg)	–	38.5	–	+1	–	+1	–	+7
	Relative (mg/100 g body weight)	–	12.4	–	+2	–	+4	–	+16*
Adrenal gland (Left)	Absolute (mg)	–	41.0	–	−1	–	−2	–	+6
	Relative (mg/100 g body weight)	–	13.5	–	+1	–	+1	–	+13

2.6.7.7.2 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**2**		**4**		**8**	
Number of Animals		M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
Macroscopic Findings (terminal necropsy)									
Thymus									
Small		0	0	1 [b]	0	0	0	5	1
Ileum									
Retention, gas		0	0	0	0	0	0	2	0
Cecum									
Retention, gas		0	0	0	0	0	0	2	0
Colon									
Retention, gas		0	0	0	0	0	0	1	0
Ovary		NA		NA		NA		NA	
White, patch, bilateral			0		0		0		1
Histopathological Findings (terminal necropsy)									
Thymus (No. of animals examined)		12	12	1	NE	12	12	12	12
Atrophy	Slight	0	0	0		0	0	2	2
Increase, apoptotic body, cortex	Slight	0	0	0		0	0	2	3
Spleen (No. of animals examined)		12	12	NE	NE	12	12	12	12
Decrease, extramedullary hematopoiesis	Slight	0	0			0	0	1	2
Decrease, lymphocyte, white pulp	Slight	0	0			0	0	0	2
Mesenteric lymph node (No. of animals examined)		12	12	NE	NE	NE	12	12	12
Decrease, lymphocyte	Slight	0	0				0	0	3
Peyer's patch (No. of animals examined)		12	12	NE	NE	NE	12	12	12
Atrophy, germinal center	Slight	0	0				0	0	1
Bone marrow (No. of animals examined)		12	12	NE	NE	12	NE	12	12
Decrease, hematopoietic cell	Slight	0	0			0		4	0

2.6.7.7.2 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**2**		**4**		**8**	
Number of Animals		M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
Histopathological Findings (terminal necropsy) (continued)									
Liver (No. of animals examined)		12	12	NE	1	12	12	12	12
Swelling, epithelium, bile duct	Slight	0	0		0	0	0	1	4
Vacuolation, hepatocyte, midlobular	Slight	0	0		0	0	0	1	0
Adrenal gland (No. of animals examined)		12	12	NE	NE	12	12	12	12
Congestion/Hemorrhage, sinusoid, cortex	Slight	0	0			0	0	2	5
Degeneration/Necrosis, cortex	Slight	0	0			0	0	0	5
Ovary (No. of animals examined)		NA	12	NA	12	NA	12	NA	12
Cyst, multiple	Slight		0		0		1		1
Decrease, corpus luteum	Slight		0		0		0		2
Proliferation, interstitial gland	Slight		0		0		0		2

M: Male, F: Female, NE: Not examined, NA: Not applicable

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[b] Incidental (judged to be toxicological insignificance)

−: No noteworthy findings

Significantly difference from control group (Dunnett test): * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

2.6.7.7.3 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

Report Title: A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs with a 4-Week Recovery Period						**Test Article:** pimitespib			
Species/Strain: Dog/Beagle		**Duration of Dosing:** 4 weeks				**Study No.** 12CA03			
Initial Age: 8 months		**Duration of Postdose:** 4 weeks				**Location in CTD:** 4.2.3.2.5			
Date of First Dose: July 5, 2012		**Method of Administration:** Oral (Gavage)				**GLP Compliance:** Yes			
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/suspension									
Special Features: None									
No Observed Adverse Effect Level: Not reported									
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**3**		**6**		**12**	
Number of Animals		M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6	F:6
Toxicokinetics									
C_{max} (µg/mL)	Initial Day	NA	NA	0.594	0.486	0.786	0.647	1.837	1.997
	Day 27	NA	NA	0.838	0.669	0.832	0.796	1.323	1.301
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	Initial Day	NA	NA	5.089	3.934	7.093	5.989	17.059	22.674
	Day 27	NA	NA	6.022	5.102	7.223	6.956	10.395	11.605
t_{max} (hr)	Initial Day	NA	NA	2.7	2.0	2.7	2.3	2.2	3.2
	Day 27	NA	NA	1.7	2.3	2.3	1.7	1.7	2.0
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Cumulative Body Weight Gain Based on the Day 0 (kg) [a]	Day 6	0.22	0.08	0.03	0.10	0.07	0.03	0.02	−0.18
	Day 13	0.22	0.14	0.03	0.10	0.07	0.03	−0.08	−0.15
	Day 20	0.38	0.16	0.10	0.13	0.03	0.10	−0.07*	−0.05
	Day 27	0.30	0.18	0.03	0.10	0.00	0.10	−0.05	−0.18*
Food Consumption		–	–	–	–	–	–	–	↓[b]
Clinical Observations									
Loose stool		2	3	3	2	2	3	5	5
Mucous feces		1	1	2	1	2	3	6	5
Watery stool		0	0	1	1	0	0	2	1
Bloody stool		0	0	0	0	0	0	0	1
Ophthalmology		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis		–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7.3 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**3**		**6**		**12**	
Number of Animals		M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:6	F:6
Hematology [c]									
RBC (×10 ^{6}/μL)	Week 1	6.992	–	−10	–	−2	–	−3	–
	Week 4	7.320	–	−9*	–	−2	–	−9*	–
Hemoglobin (g/dL)	Week 1	15.06	–	−8	–	+1	–	−4	–
	Week 4	15.68	–	−6	–	+1	–	−8*	–
Reticulocyte count (×10 ^{3}/μL)	Week 1	48.76	43.34	+15	−52	+68*	+24	−40	−48
	Week 4	59.72	55.16	−19	−43	+45	+59	−9	+23
Lymphocyte count (×10 ^{3}/μL)	Week 1	–	3.326	–	−13	–	+13	–	−21
	Week 4	–	3.292	–	0	–	+25*	–	−11
Platelet count (×10 ^{3}/μL)	Week 1	339.0	339.4	−13	−23	+1	−7	−3	−7
	Week 4	372.4	331.4	−19	−16	+5	+13	+24	+38*
Blood Chemistry		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weight		–	–	–	–	–	–	–	–
Macroscopic Findings (No. of Animals) **Terminal Necropsy**		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Gallbladder Eminence, mucosa, focal		0	0	0	0	0	0	1	0
Peyer's patch Small		0	0	0	0	0	0	0	1
Ileum Dark red, mucosa, focal		0	0	0	0	0	0	0	1
Cecum Dark red, mucosa, focal		0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7.3 イヌを用いた４週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**3**		**6**		**12**	
Histopathological Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy (Continued)		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Bone marrow									
Increase, hematopoietic cell	Slight	0	0	0	0	0	0	1	2
Thymus									
Atrophy	Slight	0	0	0	0	0	0	1	3
Peyer's patch									
Atrophy	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Cecum									
Deposit, brown pigment, lamina propria, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Duodenum									
Cell infiltration, inflammatory cell, major papilla, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Degeneration/Necrosis, epithelium, major papilla, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Gallbladder									
Retention, mucus, mucosa, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Increase, apoptotic body, mucosa	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Jejunum									
Cell infiltration, inflammatory cell, lamina propria, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Degeneration/Necrosis, epithelium, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Ileum									
Cell infiltration, inflammatory cell, lamina propria, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, lamina propria, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7.3 イヌを用いた４週間反復経口投与毒性試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**6**		**12**	
Histopathological Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Kidney Basophilic tubule, cortex, multifocal, bilateral Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Postdose Evaluation (No. of Animals)	M:2	F:2	M:0	F:0	M:0	F:0	M:2	F:2
Died or Sacrificed Moribund	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Body Weight	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Food Consumption	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Clinical Observations	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Ophthalmology	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Electrocardiography	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Urinalysis	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Hematology	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Blood Chemistry	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Organ Weight	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Macroscopic Findings	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−
Histopathological Findings	−	−	NE	NE	NE	NE	−	−

M: Male, F: Female, NE: Not examined, NA: Not applicable

[a] Group means are shown.

[b] Test article-related decreases in food consumption were observed in three female dogs at a dose of 12 mg/kg.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

−: No noteworthy findings

Significantly difference from control group (Dunnett test): * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

2.6.7.7.4 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

Report Title: A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs						**Test Article:** pimitespib			
Species/Strain: Dog/Beagle		**Duration of Dosing:** 13 weeks				**Study No.** 16CA02			
Initial Age: 8 months for males, 9 months for females		**Duration of Postdose:** None				**Location in CTD:** 4.2.3.2.6			
Date of First Dose: February 25, 2016		**Method of Administration:** Oral (Gavage)				**GLP Compliance:** Yes			
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/suspension									
Special Features: None									
No Observed Adverse Effect Level: Not reported									
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**1**		**3**		**6**	
Number of Animals		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics									
C_{max} (μg/mL)	Initial Day	NA	NA	0.185	0.239	0.607	0.554	0.812	0.813
	Day 90	NA	NA	0.206	0.185	0.337	0.403	0.626	1.010
AUC_{0-24} (μg•hr/mL)	Initial Day	NA	NA	0.927	0.880	4.082	4.094	6.061	8.586
	Day 90	NA	NA	0.832	0.581	2.870	2.199	6.281	7.431
t_{max} (hr)	Initial Day	NA	NA	2.3	0.8	2.3	1.7	2.0	3.3
	Day 90	NA	NA	1.5	0.8	1.7	1.0	10.0	2.7
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight		–	–	–	–	–	–	–	–
Food Consumption		–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology		–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Chemistry		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weight		–	–	–	–	–	–	–	–
Macroscopic Findings		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathological Findings		–	–	–	–	–	–	–	–

M: Male, F: Female, NA: Not applicable
–: No noteworthy findings

2.6.7.7.5　イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験　高用量追加試験

Report Title: A 13-Week Oral Repeated High Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs					**Test Article:** pimitespib		
Species/Strain: Dog/Beagle		**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Study No.** 19CA01		
Initial Age: 8 months		**Duration of Postdose:** None			**Location in CTD:** 4.2.3.2.7		
Date of First Dose: February13, 2019		**Method of Administration:** Oral (Gavage)			**GLP Compliance:** Yes		
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/suspension							
Special Features: None							
No Observed Adverse Effect Level: Not reported							
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**9**		**12**	
Number of Animals		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics							
C_{max} (µg/mL)	Initial Day	NA	NA	1.694	1.770	1.226	1.846
	Day 90	NA	NA	0.994	1.069	1.370	1.108
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	Initial Day	NA	NA	17.116	18.182	11.160	16.902
	Day 90	NA	NA	10.599	10.696	14.028	11.175
t_{max} (hr)	Initial Day	NA	NA	2.7	2.7	2.7	2.0
	Day 90	NA	NA	2.7	2.0	9.3	2.0
Noteworthy Findings							
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	1[a]
Body Weight		–	–	–	–	–	↓[b, c]
Food Consumption		–	–	–	–	–	↓[d, e]
Clinical Observations		–	–	–	–	–	f, g
Ophthalmology							
Redness of eyelids	Week 13	0	0	0	0	0	1
Electrocardiography		–	–	–	–	–	–
Urinalysis		–	–	–	–	–	–

2.6.7.7.5 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 高用量追加試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**9**		**12**	
Number of Animals		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Hematology [h]							
WBC (×10 ^{3}/μL)	Week 4	8.613	−	+19	−	+5	−
	Week 8	8.393	−	+41	−	+22	−
	Week 13	8.337	−	+15	−	+30*	−
RBC (×10 ^{6}/μL)	Week 4	6.960	7.480	−6	−12*	−7	−27**
	Week 8	6.817	7.690	−14	−16*	−18	−28**
	Week 13	7.427	7.663	−19	−18**	−21	−33***
Hemoglobin (g/dL)	Week 4	−	16.73	−	−8	−	−23**
	Week 8	−	17.10	−	−7	−	−20*
	Week 13	−	16.87	−	−8	−	−25**
Hematocrit (%)	Week 4	−	48.97	−	−7	−	−23**
	Week 8	−	49.80	−	−8	−	−20*
	Week 13	−	48.60	−	−7	−	−22**
MCV (fL)	Week 4	66.80	65.43	+2	+6*	+2	+7*
	Week 8	64.93	64.70	+7	+10***	+6	+12***
	Week 13	64.87	63.40	+11**	+14***	+12**	+17***
MCH (pg)	Week 4	−	22.33	−	+5	−	+6
	Week 8	−	22.23	−	+10**	−	+11**
	Week 13	−	22.00	−	+12***	−	+13**
MCHC (g/dL)	Week 4	−	34.17	−	−1	−	±0
	Week 8	−	34.37	−	±0	−	−1
	Week 13	−	34.70	−	−2	−	−4*
Platelet (×10 ^{3}/μL)	Week 4	341.3	378.3	+28	+2	+28	+35
	Week 8	337.3	347.3	+41	+12	+50	+51
	Week 13	305.3	359.3	+63	+14	+65	+58*
Neutrophil (×10 ^{3}/μL)	Week 4	4.767	4.450	+39	−2	+11	+64*
	Week 8	4.567	5.433	+80	−3	+43	+12
	Week 13	4.637	4.757	+37*	+40	+49*	+20

2.6.7.7.5 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 高用量追加試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**9**		**12**	
Number of Animals		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Hematology (continued)							
Monocyte (×10 ^{3}/μL)	Week 4	0.423	0.373	+84	−8	+40	+80*
	Week 8	0.343	0.453	+61	+5	+100*	−21
	Week 13	0.400	0.350	+44	+49	+78	+54
Fibrinogen (mg/dL)	Week 4	−	114.7	−	+51	−	+73*
	Week 8	−	129.3	−	+45	−	+45
	Week 13	−	136.7	−	+33	−	+54
Blood Chemistry [h]							
ALP (U/L)	Week 4	−	263.0	−	+55	−	+70
	Week 8	−	232.0	−	+81	−	+140**
	Week 13	−	183.3	−	+74	−	+154*
γ-GTP (U/L)	Week 4	−	3.23	−	+24	−	+32
	Week 8	−	3.47	−	+30	−	+44*
	Week 13	−	3.37	−	+25	−	+57
Total protein (g/dL)	Week 4	−	5.877	−	+6	−	+7
	Week 8	−	5.947	−	+9*	−	+10*
	Week 13	−	5.820	−	+7	−	+7
Albumin (g/dL)	Week 4	−	2.803	−	−1	−	−13
	Week 8	−	2.803	−	−1	−	−17*
	Week 13	−	2.753	−	−3	−	−15
Globulin (g/dL)	Week 4	−	3.073	−	+13	−	+24*
	Week 8	−	3.143	−	+17	−	+34**
	Week 13	−	3.067	−	+16	−	+28*
A/G (ratio)	Week 4	−	0.917	−	−12	−	−30*
	Week 8	−	0.897	−	−16	−	−38**
	Week 13	−	0.897	−	−16	−	−34*

2.6.7.7.5 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 高用量追加試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**9**		**12**		
Number of Animals		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	
Organ Weight		–	–	–	–	–	i	
Macroscopic Findings		–	–	–	–	–	j	
Histopathological Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy / Unscheduled Necropsy †		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:2	F:1†
Thymus								
Atrophy	Slight	0	0	1	1	2	2	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Spleen								
Atrophy, white pulp	Slight	0	0	0	0	2	1	0
Atrophy, marginal zone	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Increase, extramedullary hematopoiesis	Slight	0	0	0	0	0	1	0
Bone marrow								
Increase, hematopoietic cell	Slight	0	0	1	1	2	2	0
Decrease, hematopoietic cell	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Mesenteric lymph node								
Atrophy	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Blood absorption, sinusoid, medulla	Marked	0	0	0	0	0	0	1
Peyer's patch								
Atrophy	Slight	0	0	0	0	1	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Cell infiltration, macrophage	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Stomach								
Increase, single cell necrosis, fundus	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Increase, single cell necrosis, pylorus	Slight	0	0	1	0	3	1	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7.5 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 高用量追加試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**9**		**12**		
Histopathological Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy / Unscheduled Necropsy † (continued)		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:2	F:1†
Duodenum								
Dilatation, crypt	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, mucosa, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Increase, single cell necrosis, crypt	Slight	0	0	1	0	1	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Jejunum								
Increase, single cell necrosis, crypt	Slight	0	0	0	0	1	0	1
Ulcer, mucosa, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Ileum								
Congestion, mucosa	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, mucosa and submucosa, multifocal	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, muscular layer, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Increase, single cell necrosis, crypt	Slight	0	0	1	0	1	0	0
Ulcer, mucosa, focal	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Cecum								
Increase, single cell necrosis, crypt	Slight	0	0	0	0	1	0	0
Colon								
Congestion/Hemorrhage, mucosa, focal	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Increase, single cell necrosis, crypt	Slight	0	0	0	0	1	0	0
Rectum								
Increase, single cell necrosis, crypt	Slight	0	0	0	0	1	1	0

2.6.7.7.5 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 高用量追加試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**9**		**12**		
Histopathological Findings (No. of Animals) Terminal Necropsy / Unscheduled Necropsy † (Continued)		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:2	F:1†
Liver								
Edema, interstitial, common bile duct	Slight	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, interstitial, common bile duct	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Necrosis, epithelium, common bile duct, diffuse	Marked	0	0	0	0	0	0	1
Gallbladder								
Edema, interstitial	Marked	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, mucosa and submucosa	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Increase, single cell necrosis, mucosa	Slight	0	0	0	0	1	0	0
Necrosis, mucosa, multifocal	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Duodenum								
Cell infiltration, inflammatory cell, common bile duct, focal	Slight	0	0	0	0	1	0	0
Fibrosis, common bile duct, focal	Slight	0	0	0	0	1	1	0
Hemorrhage, interstitial, common bile duct	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Necrosis, epithelium, common bile duct, focal	Slight	0	0	0	0	1	1	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	1
Single cell necrosis, epithelium, common bile duct	Slight	0	0	0	1	1	0	0
Testis			NA		NA		NA	NA
Degeneration/Necrosis, germinal epithelium	Slight	0		0		1		
Epididymis			NA		NA		NA	NA
Decrease, spermatozoa, lumen	Slight	0		0		1		

2.6.7.7.5 イヌ 13 週間反復高用量投与試験 高用量追加試験（続き）

M: Male, F: Female, NE: Not examined, NA: Not applicable

[a] One female dog receiving 12 mg/kg was prematurely euthanized on Day 24 in a moribund condition.

[b] The body weight of one female dog receiving 12 mg/kg was transiently decreased by 0.3 kg (4%) from Day 6 to Day 13.

[c] The moribund female dog showed a 1.4 kg (18%) body weight loss from Day 20 to Day 24.

[d] Transiently decreased food consumption (−25%) was noted in one female dog receiving 12 mg/kg in Week 2.

[e] The moribund female presented an almost complete loss of food consumption in Week 4.

[f] One female dog receiving 12 mg/kg demonstrated loss of fur (auricle) and erythema (periophthalmic, perioral or inguina) from Day 76 onwards, and crust formation (head or auricle) from Day 88 onwards.

[g] The moribund female dog presented vomitus from Day 21 to Day 23, bloody stool from Day 22 onwards, and watery stool, nasal watery discharge, prone position, hypothermia and decrease in locomotor activity on Day 24.

[h] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[i] Marked decreases in the absolute and relative thymus weights were noted only in the moribund female dog.

[j] TAS-116-treatment-related macroscopic findings were observed only in the moribund female dog, including small thymus, dark red mesenteric lymph node, dark red duodenal, jejunal and ileal mucosa, dilatate common bile duct, and dark red gallbladder mucosa.

−: No noteworthy findings

Significantly difference from control group (Dunnett test): * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

Report Title: Reverse Mutation Test of TAS-116 in Bacteria						**Test Article:** pimitespib	
Test for Induction of: Reverse Mutation in Bacterial cells			**No. of Independent Assays:** One			**Study No.** 12CA10	
Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Escherichia coli* WP2*uvrA*			**No. of Replicate Cultures:** Two			**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1	
Metabolizing System: Rat liver S9 mix			**GLP Compliance:** Yes			**Date of Treatment:** December 2012	
Vehicles:	**For Test Article:** Dimethyl sulfoxide (DMSO)						
Treatment: Pre-incubation method; 51 hours plate incorporation							
Cytotoxic Effects: None at 2500 µg/plate							
Genotoxic Effects: There was no increase in revertant colonies in either with or without metabolic activation in any strain.							
Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level (µg/plate)**	**Number of revertant colonies / plate (Main test)**				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
Without Activation	TAS-116	0	118	13	27	26	16
		39.1	115	9	30	22	20
		78.1	135	10	33	17	19
		156	121	11	25	17	17
		313	121	10	29	18	26
		625	108†	10†	22†	18†	17†
		1250	109†	10†	28†	18†	16†
		2500	123†	9†	27†	19†	18†
	AF-2	0.01	467		146		
	NaN_3	0.5		531			
	AF-2	0.1				560	
	9AA	80					276

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level (µg/plate)**	**Number of revertant colonies / plate (Main test)**				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
With Activation	TAS-116	0	124	8	32	31	31
		39.1	129	8	37	35	27
		78.1	123	8	34	28	23
		156	125	12	23	32	24
		313	118	10	28	28	21
		625	128†	12†	25†	18†	11†
		1250	112†	8†	27†	24†	17†
		2500	112†	7†	22†	16†	16†
	2AA	1	628				
		2		210			83
		10			429		
		0.5				171	

† Precipitates of test article were observed
Positive controls: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2), sodium azide (NaN_3), 9-aminoacridine (9AA), 2-aminoanthracene (2AA)

2.6.7.8.2 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

Report Title: Chromosomal Aberration Test of TAS-116 in CHL/IU Cells			**Test Article:** pimitespib
Test for Induction of: Chromosomal aberration	**No. of Independent Assays:** One		**Study No.** 12CA11
Strains: Cultured Chinese hamster lung cells	**No. of Replicate Cultures:** Two		**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.2
Metabolizing System: Rat liver S9 mix	**No. of Cells Analyzed/Dose:** 200		
Date of Treatment: December 2012	**GLP Compliance:** Yes		
Vehicles:	**For Test Article:** Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**For Positive Controls:** Water for injection/physiological saline	
Treatment: Short-term treatment: 6 hours treatment with and without S9 mix, 18 hours recovery Continuous treatment: 24 hours treatment without S9 mix			
Cytotoxic Effects: Relative cell counts were 42.5% at 125 µg/mL in the short-term treatment without S9 mix, and 41.9% at 125 µg/mL in the short-term treatment with S9 mix. In the continuous treatment, there were no clear decrease of cell counts. However, the mitotic cells were severely decreased in 1.25 µg/mL or more.			
Genotoxic Effects: Significant increase in the frequency of cells with structural chromosome aberration at ≥0.313 µg/mL in the continuous treatment. There was dose-depend increase in the frequencies.			

Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration or Dose Level (µg/mL)**	**Treatment time/Incubation time (h)**	**Relative cell count (%)**	**Number of cells analyzed**	**Number of cells with aberrations -gap (%)**	**Number of polyploid cells (%)**
Without Activation	TAS-116	0	6/18	100.0	200	0.5	0.0
		15.6	6/18	79.3	200	1.0	0.0
		31.3	6/18	75.9	200	0.0	0.5
		62.5	6/18	74.5	200	1.0	0.5
	MMC	0.1	6/18	95.6	200	46.0*	0.5
With Activation	TAS-116	0	6/18	100.0	200	0.0	0.0
		15.6	6/18	108.6	200	1.5	0.0
		31.3	6/18	127.5	200	0.5	0.0
		62.5	6/18	95.9	200	0.0	0.5
	CPA	10	6/18	118.0	200	17.5*	0.0

2.6.7.8.2 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level (µg/mL)	Treatment time/Incubation time (h)	Relative cell count (%)	Number of cells analyzed	Number of cells with aberrations -gap (%)	Number of polyploid cells (%)
Without Activation	TAS-116	0	24/0	100.0	200	0.5	0.5
		0.156	24/0	95.3	200	1.0	0.0
		0.313	24/0	100.8	200	6.0*	0.0
		0.625	24/0	81.8	200	21.5*	0.5
	MMC	0.1	24/0	105.3	200	50.0*	0.0

Positive controls: mitomycin C (MMC), cyclophosphamide monohydrate (CPA)
Significant difference compared with DMSO (vehicle control) group, Fisher's exact test: * $P<0.05$

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラットを用いた小核試験

Report Title: Micronucleus Test of TAS-116 in Rats		**Test Article:** pimitespib
Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:** Once per day for 2 days	**Study No.** 14CA07
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	**Sampling Time:** 23 to 24 hours after administration	**Location in CTD:** 4.2.3.3.2.1
Age: 8 weeks	**Method of Administration:** Oral (gavage)	
Cells Evaluated: Reticulocyte	**Vehicle/Formulation:** 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose/suspension	
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000	**GLP Compliance:** Yes	**Date of Dosing:** April 15 and 16, 2014
Special Features: Positive control was administered by a single oral dosing		
Toxic/Cytotoxic Effects/Evidence of Exposure: Ratio of reticulocytes to the total erythrocytes significantly decreased at 30 mg/kg in comparison with vehicle control group		
Genotoxic Effects: Frequency of micronucleated reticulocytes significantly increased at 30 mg/kg in comparison with vehicle control group		

Test Article	**Dose (mg/kg/day)**	**No. of Animals**	**Ratio of reticulocytes (%)**	***P* value**	**Frequency of micronucleated reticulocyte (%)**	***P* value**
TAS-116	0	6	68.7 ± 4.35	NA	0.13 ± 0.07	NA
TAS-116	7.5	6	66.9 ± 7.23	0.9412	0.13 ± 0.05	0.5000000
TAS-116	15	6	61.0 ± 7.67	0.1513	0.18 ± 0.05	0.2025161
TAS-116	30	6	50.0 ± 7.20	0.0003$^{###}$	0.30 ± 0.15	0.0023007**
Cyclophosphamide	20	6	57.1 ± 7.14	NA	2.13 ± 0.78	0.0000000***

NA: Not applicable
Significantly different from TAS-116 0 mg/kg group: Dunnett type test, $^{###}$ P<0.001; Conditional binominal test, ** P<0.01, *** P<0.001

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 ラット胚・胎児発生に関する予備試験

Report Title: Reproductive and Developmental Toxicity Study of TAS-116 -A Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats-			**Test Article:** pimitespib	
Design similar to ICH 4.1.3: Yes	**Duration of Dosing:** GD 7-17		**Study No.** 16CB03	
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	**Day of Mating**: GD 0		**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.1	
Initial Age: 12 weeks	**Day of Caesarean Section:** GD 21		**GLP Compliance:** No	
Date of First Dose: May 24, 2016	**Method of Administration:** Oral (gavage)			
Special Features: None	**Vehicle/Formulation:** 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose solution/suspension			
No Observed Adverse Effect Level	**F_0 Females:** Less than 4 mg/kg/day		**F_1 Litters:** Less than 4 mg/kg/day	
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**4**	**8**	**10**
Dams				
No. of Mated	10	10	10	10
No. of Pregnant	**6**	**8**	**9**	**10**
No. of Died or Sacrificed Moribund	0	0	2	6
No. of Aborted or Total Resorption of Litter	0	3	7	4
Clinical Observations				
Vaginal hemorrhage	0	1	0	3
Abnormal stool (watery, bloody, loose, mucous, or decreased feces)	0	0	3	9
Macroscopic Findings	–	–	–	–
Body Weight (g) (GD17) [a]	373.2	−7*	−17***	−17***
Food Consumption (g/animal/day) (GD17)[a]	28.8	−5	−37**	−38*
No. of Caesarean Section	6	8	7	4
Caesarean Data				
Mean No. of corpora lutea	15.8	15.3	16.4	15.0
Mean No. of implantations	14.5	14.5	13.7	13.5
Mean % of pre-implantation loss	7.58	4.80	16.19	9.95

2.6.7.11.1 ラット胚・胎児発生に関する予備試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**4**	**8**	**10**
Litters				
No. of Dams with live fetuses	6	5	0	0
Mean No. of Live Fetuses	13.0	4.0[#]	0.0[###]	0.0[##]
Mean % of Post-implantation Loss	10.38	72.45[#]	100.0[###]	100.0[##]
Mean Fetal Body Weight (Male) (g)	5.880	4.720[**]	NA	NA
Mean Fetal Body Weight (Female) (g)	5.660	4.735[**]	NA	NA
Fetal Sex Ratio (Male / Total)	47.4	53.1	NA	NA
Fetal Examination				
No. of Litters	6	5	0	0
External Malformations†				
No. of fetuses with malformations (No. of dams)	0	2 (2)	NA	NA
Types of malformations (No. of fetuses)	–	Cleft palate (1), Bent tail (1)	NA	NA
Visceral Malformations†				
No. of fetuses with malformations (No. of dams)	3 (3)	7 (4)	NA	NA
Types of malformations (No. of fetuses/dams)	Membranous ventricular septum defect (2/2), Convoluted ureter (1/1)	Anophthalmia (2/2), Membranous ventricular septum defect (3/2), Muscular ventricular septum defect (1/1), Right-sided aortic arch (1/1), Absent ductus arteriosus (1/1), Transposition of great vessels (1/1), Narrowed pulmonary trunk (1/1), Transposed azygos (2/2), Absent kidney (2/2), Dilated renal pelvis (1/1), Misshapen kidney (1/1), Malpositioned adrenal (2/2), Absent ureter (2/2), Convoluted ureter (2/2), Dilated ureter (1/1), Malpositioned ovary (2/2), Small ovary (1/1), Absent uterine horn (1/1), Transposed umbilical artery (1/1)	NA	NA

2.6.7.11.1 ラット胚・胎児発生に関する予備試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**4**	**8**	**10**
Fetal Examination (continued)				
No. of Litters	6	5	0	0
Skeletal Malformations†				
No. of fetuses with malformations (No. of dams)	1 (1)	12 (5)	NA	NA
Types of malformations (No. of fetuses/dams)	Bipartite ossification of thoracic centrum (1/1)	Bipartite ossification of sternebra (1/1), Fused sternebra (2/2), Misaligned sternebra (3/3), Branched rib (1/1), Detached rib (5/4), Discontinuous rib (1/1), Full supernumerary rib (1/1), Fused rib (2/1), Fused rib cartilage (4/2), Intercostal rib (2/1), Short rib (5/4), Absent thoracic centrum (1/1), Bipartite ossification of thoracic centrum (3/3), Dumbbell ossification of thoracic centrum (1/1), Fused thoracic centrum (1/1), Fused thoracic centrum cartilage (1/1), Hemicentric thoracic centrum (2/1), Incomplete ossification of thoracic centrum (2/2), Split cartilage of thoracic centrum (3/3), Unossified thoracic centrum (1/1), Absent lumbar vertebra (3/2)	NA	NA
Ossification Counts†	−	Moderate Retardation of phalanges of hindpaw, and sacral and caudal vertebra	NA	NA

GD: Gestation Day, NA: Not applicable
[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
† The 8 and 10 mg/kg groups were not examined because no live fetuses were obtained.
−: No noteworthy findings
Significantly different from TAS-116 0 mg/kg group: F-test/t test, or Bartlett test/Dunnett type test, * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001
Significantly different from TAS-116 0 mg/kg group: Wilcoxon rank sum test, or Dunnett test (Joint-ranking)(two-side), # P<0.05, ## P<0.01, ### P<0.001

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

該当なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Reproductive and Developmental Toxicity Study of TAS-116 -A Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats-			**Test Article:** pimitespib	
Design similar to ICH 4.1.3: Yes	**Duration of Dosing:** GD 7-17		**Study No.** 17CA01	
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	**Day of Mating:** GD 0			
Initial Age: 12 weeks	**Day of Caesarean Section:** GD 21		**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.2	
Date of First Dose: February 21, 2017	**Method of Administration:** Oral (gavage)		**GLP Compliance:** Yes	
Special Features: None	**Vehicle/Formulation:** 5 mg/mL hydroxypropyl methylcellulose solution/suspension			
No Observed Adverse Effect Level:	**F_0 Females:** 2 mg/kg/day		**F_1 Litters:** 2 mg/kg/day	
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**1**	**2**	**4**
Dams				
No. of Mated	22	22	22	22
No. of Pregnant	**21**	**19**	**22**	**20**
No. of Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. of Aborted or Total Resorption of Litter	0	0	0	9
Clinical Observations				
Vaginal hemorrhage	0	0	0	2
Macroscopic Findings	–	–	–	Hydrometra (1)
Body Weight (g) (GD17)[a]	362.3	−2	−5	−8***
Food Consumption (g/animal/day) (GD17)[a]	30.5	−3	−8	−12***
No. of Caesarean Section	21	19	22	20
Caesarean Data				
Mean No. of corpora lutea	14.2	14.2	14.5	14.9
Mean No. of implantations	13.7	13.3	12.5	14.1
Mean % of pre-implantation loss	3.79	6.92	12.57	5.64
Litters				
Mean No. of Live Fetuses	13.3	12.9	12.1	4.5###
Mean % of Post-implantation Loss	2.75	2.45	3.09	69.00###
Mean Fetal Body Weight (Male) (g)	5.949	5.881	5.876	5.070***
Mean Fetal Body Weight (Female) (g)	5.562	5.618	5.601	4.656***
Fetal Sex Ratio (Male / Total)	54.5	46.9	50.0	46.1

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**1**	**2**	**4**
Fetal Examination				
No. of Litters	21	19	22	11
External Malformations				
No. of fetuses with malformations (No. of dams)	0	0	0	16 (8)
Types of malformations (No. of fetuses/dams)	–	–	–	Absent eye bulge (11/6), Palpebral coloboma (1/1), Small eye bulge (3/1), Bent tail (1/1), Umbilical hernia (1/1)
Visceral Malformations				
No. of fetuses with malformations (No. of dams)	7 (5)	3 (3)	10 (9)	24 (10)
Types of malformations (No. of fetuses/dams)	Dilated cerebral ventricle (1/1), Membranous ventricular septum defect (4/3), Dilated renal pelvis (2/2), Convoluted ureter (2/2)	Membranous ventricular septum defect (3/3)	Membranous ventricular septum defect (9/8), Transposed umbilical artery (1/1)	Anophthalmia (3/3), Microphthalmia (5/3), Atrial septum defect (2/2), Enlarged ventricular wall (1/1), Membranous ventricular septum defect (17/7), Misshapen aortic valve (1/1), Muscular ventricular septum defect (3/3), Persistent atrioventricular canal (2/2), Interrupted aortic arch (1/1), Malpositioned subclavian branch (1/1), Retroesophageal subclavian (1/1), Abnormal lung lobation (2/2), Absent kidney (7/4), Dilated renal pelvis (3/2), Misshapen kidney (1/1), Enlarged adrenal (1/1), Absent ureter (8/5), Convoluted ureter (3/2), Dilated ureter (3/2), Transposed umbilical artery (1/1)

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**1**	**2**	**4**
Fetal Examination (continued)				
No. of Litters	21	19	22	10
Skeletal Malformations				
No. of fetuses with malformations (No. of dams)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	19 (8)
Types of malformations (No. of fetuses/dams)	–	–	Bipartite ossification of sternebra (1/1), Wavy rib (1/1)	Fused sternebra (1/1), Misaligned sternebra (3/2), Absent rib (2/1), Branched rib (3/3), Full supernumerary rib (1/1), Fused rib (4/3), Fused rib cartilage (5/2), Short rib (1/1), Fused cervical arch (2/1), Split cartilage of cervical centrum (1/1), Fused thoracic arch (2/1), Bipartite ossification of thoracic centrum (2/2), Dumbbell ossification of thoracic centrum (1/1), Fused thoracic centrum cartilage (2/1), Hemicentric thoracic centrum (2/2), Split cartilage of thoracic centrum (2/1), Absent thoracic vertebra (3/2), Thoracic hemivertebra (1/1), Supernumerary thoracic vertebra (2/1), Hemicentric lumbar centrum (1/1), Split cartilage of lumbar centrum (1/1), Absent lumbar vertebra (1/1), Lumbar hemivertebra (2/1). Detached rib cartilage (7/5)

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	1	2	4
Fetal Examination (continued)				
Skeletal Malformations				
Ossification Counts	−	−	−	Moderate Retardation of phalanges and metacarpal in forepaw, phalanges and metatarsal in hindpaw, sternebra, rib, and sacral and caudal vertebra

GD: Gestation Day, NA: Not applicable
[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
−: No noteworthy findings
Significantly different from TAS-116 0 mg/kg group: F-test/t test, or Bartlett test/Dunnett type test, *** P<0.001
Significantly different from TAS-116 0 mg/kg group: Wilcoxon rank sum test, or Dunnett test (Joint-ranking)(two-side), ### P<0.001

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

該当なし

2.6.7.15　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.16 その他の毒性試験

2.6.7.16.1 光毒性試験

Test Article: pimitespib

Species/Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses or Concentration**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study No./ Location in CTD Module**
Balb/3T3 clone A31 cells	In vitro	1 hr (incubation) + 50 minutes (±UV)	2.5, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL	N=6/group	The cell growth was not inhibited 50% or more under any treatment conditions. The mean photo effect value was less than 0.1. TAS-116 did not induce phototoxic response to Balb/3T3 clone A31 cells.	B120980/ 4.2.3.7.7.1

UV: ultraviolet