目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 単回投与毒性試験 5
3 反復投与毒性試験 5
4 遺伝毒性試験 5
5 がん原性試験 6
6 生殖発生毒性試験 6
7 幼若動物を用いた試験 6
7.1 幼若動物を用いた試験：ダブラフェニブ 6
7.1.1 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験 6
7.1.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（本試験） 9
7.1.3 幼若雌ラットを用いた探索的試験（性成熟への影響） 12
7.1.4 幼若雄ラットを用いた探索的試験（腎毒性） 12
7.2 幼若動物を用いた試験：トラメチニブ 13
7.2.1 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験 13
7.2.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（本試験） 16
8 局所刺激性試験 18
9 その他の毒性試験 18
10 考察及び結論 19
11 参考文献 21

表 一 覧

Table 1-1 毒性試験一覧 4
Table 7-1 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ 8
Table 7-2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における TK パラメータ 10
Table 7-3 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ（試験 1） 15
Table 7-4 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ（試験 2） 15
Table 7-5 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ（試験 3） 15
Table 7-6 幼若ラットを用いた 6 週間投与毒性試験における TK パラメータ 18

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）
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve from time zero to time ‘t’	0 時間から投与後時間 t までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
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
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IMS	imaging mass spectrometry	質量分析イメージング
LDI	laser desorption ionization	レーザー脱離イオン化分析
KIM-1	kidney injury molecule 1	腎障害分子 1
MALDI	matrix assisted laser desorption/ionization	マトリックス支援レーザー脱離／イオン化分析
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
RPA-1	renal papillary antigen 1	腎乳頭抗原
SLS	sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

1 まとめ

ダブラフェニブメシル酸塩（以下，ダブラフェニブ）は，BRAF の選択的阻害薬であり，アデノシン三リン酸（ATP）との競合阻害により，その作用を発揮する。トラメチニブジメチルスルホキシド付加物（以下，トラメチニブ）は，MEK1/2（以下，MEK）の活性化及び同キナーゼ活性に対する選択的阻害薬である。今回，BRAF V600 遺伝子変異を有する固形腫瘍患者においてダブラフェニブ及びトラメチニブの併用による有効性及び安全性が確認されたことから，その治療薬としての効能・効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

ダブラフェニブ及びトラメチニブの非臨床安全性成績は，いずれも初回申請時に包括的な毒性試験が実施され，評価されている。今回，小児に投与する際の安全性評価をダブラフェニブ及びトラメチニブの幼若動物を用いた毒性試験に基づき実施した（Table 1-1）。主な試験については，医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」，ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」，及びその他の安全性に関するガイドラインに従い，「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」を遵守して実施した。これらの試験はグラクソ・スミス・クライン社が委託した受託研究機関の GLP 適合試験施設で実施した。

Table 1-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質
幼若動物を用いた試験：ダブラフェニブ			
忍容性及び用量設定試験（生後 7～21 日，7～35 日，22～35 日）	経口	ラット	ダブラフェニブ
4 週間＋6 週間回復性（本試験）（生後 7～35 日）	経口	ラット	ダブラフェニブ
探索的毒性試験（性成熟への影響）（生後 7～35 日）	経口	ラット（雌）	ダブラフェニブ
探索的毒性試験（腎毒性の検討）（生後 7～13 日，14～21 日，22～27 日，28～35 日，7～35 日）	経口	ラット（雄）	ダブラフェニブ
幼若動物を用いた試験：トラメチニブ			
忍容性及び用量設定試験（生後 7～21 日，7～35 日）	経口	ラット	トラメチニブ
6 週間＋6 週間回復性（本試験）（生後 7～45 日）	経口	ラット	トラメチニブ

動物種は，幼若動物を用いた毒性試験で一般的に用いられ，成熟動物における毒性試験の供試動物であるラットを選択した。投与経路は，予定臨床投与経路である経口投与とした。ダブラフェニブの市販製剤はダブラフェニブメシル酸塩であるが，幼若動物試験では，先に実施した生殖

発生毒性試験と同剤形（GSK2118436A，遊離塩基型）を用いて評価を実施した。トラメチニブの幼若動物試験では，市販製剤（トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）を使用した。本概要文ではいずれもダブラフェニブ及びトラメチニブと表記した。投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算量で示した（トラメチニブ換算係数：1.127）。

ダブラフェニブ

ダブラフェニブを幼若ラットに生後 7～35 日まで 4 週間反復経口投与した結果，本薬投与により成長抑制（体重増加量及び摂餌量の減少，骨長の短縮）及び膣開口の早期化が認められた。性周期への影響はみられなかったことから，性成熟へ及ぼす影響はないと考えられた。病理組織学的検査では，腎臓，精巣（休薬期間終了時），胃，及び胸腺に変化が認められた。腎臓の変化は幼若動物のみで認められた変化であり，離乳前に投与を開始した場合に発現頻度及び重症度が高かった。その他の変化は成熟動物でも認められ，ダブラフェニブの薬理作用に関連した変化と考えられた。骨長の短縮及び精巣の変化を除き，上記の変化は概ね回復性が認められた。腎臓への影響（尿細管沈着物）により，幼若ラットにおける無毒性量（NOAEL）は求められなかった。

トラメチニブ

トラメチニブを幼若ラットに生後 7～45 日まで 6 週間反復経口投与した結果，本薬投与により成長抑制（体重及び大腿骨長の減少），性成熟，及びリンの恒常性への影響（リン高値），並びに心臓重量の増加が認められた。主な病理組織学的変化は，骨の変化，複数臓器の鉱質沈着，又は変性，雌性生殖器の変化（性成熟及び乳腺発達の遅れ，黄体数減少及び卵巣重量減少），並びに皮膚の炎症であった。眼の病理組織学的変化（角膜鉱質沈着／ジストロフィー）及び心臓重量の増加を除き，成熟ラットにおいても同様の変化が認められている。休薬期間終了時では，骨の病理組織学的変化及び複数組織の鉱質沈着を除き，大部分の変化は回復した。認められた毒性変化は，トラメチニブの標的分子である MEK 阻害に起因した変化，又は関連した二次的変化と考えられた。本試験ではすべての投薬群で骨の病理組織学変化及び胃の鉱質沈着が認められたことから，NOAEL は求められなかった。

2 単回投与毒性試験

該当資料なし。

3 反復投与毒性試験

該当資料なし。

4 遺伝毒性試験

該当資料なし。

5 がん原性試験

該当資料なし。

6 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

7 幼若動物を用いた試験

7.1 幼若動物を用いた試験：ダブラフェニブ

幼若ラットを用いた毒性試験では，生後 1 ヵ月を超える小児患者への使用を支持するため，生後 7 日齢から投与を開始した。また，成熟ラットを用いた試験で精巣毒性が認められていることから，性成熟前の精巣への影響を明らかにするため，投与期間は雄の性成熟が開始する生後 35 日までとした。

7.1.1 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験

本試験は，幼若ラットにダブラフェニブを反復経口投与したときの忍容性を検討し，幼若ラットを用いた毒性試験（本試験，GLP 適用）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[Table 2.6.7.15.1 A-2011N121500]。

1 群雌雄各 10 又は 12 例の幼若ラットに，ダブラフェニブを 1000 mg/kg/日までの用量で反復経口投与した。忍容性試験（試験 1）では，ダブラフェニブの 1，100，及び 1000 mg/kg/日を生後 7～21 日まで投与した。用量設定試験（試験 2）では 5 群を設定し，生後 7～35 日まで投与した。それぞれ 0［媒体：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC K15M）／0.1% Tween® 80 溶液］，10，及び 50 mg/kg/日群（0，10，及び 50 mg/kg/日の用量を生後 7～35 日まで投与），10/100 mg/kg/日群（10 mg/kg/日を生後 7～21 日まで，100 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与），及び 50/300 mg/kg/日群（50 mg/kg/日を生後 7～21 日まで，300 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与）とした。試験 3 では，0（媒体），100，及び 300 mg/kg/日の用量を生後 22～35 日まで投与した。試験 1 の用量は成熟ラットを用いた反復投与試験の結果より設定した。また試験 2 及び 3 の用量は，各試験での忍容性，体重増加量，及びトキシコキネティクス（TK）の結果を基に設定した。検査項目として，生死の観察，一般状態観察，体重，肉眼所見（途中剖検例のみ），及び TK を評価した。未変化体及び代謝物の TK のための採血は，1 群雌雄各 1 又は 2 例／時点を用い，試験 1 では生後 13 及び 21 日，試験 2 では生後 13，21，22，及び 35 日，並びに試験 3 では生後 22 及び 35 日に実施した。

試験 1：死亡が認められたため 1000 mg/kg/日群の投与を出生後 14 日に中止した。生後 12 及び 13 日に雄 2 例が死亡し，雌 1 例が所在不明となった。雌 1 例は他の動物に捕食されたものと推察された。死亡例では，概して体重減少及び脱水症状（皮膚ツルゴールの定性的評価に基づき，以

下，皮膚ツルゴールの低下として記載）が認められ，その他の一般状態変化として自発運動の低下，努力性呼吸，水晶体混濁，削痩，及び冷感が認められた。1 mg/kg/日群では雄 1 例が生後 9 日に死亡が発見され，生後 7 及び 8 日に皮膚ツルゴールの低下が認められた。本例は投与開始時の体重が同群の他の動物と比較して 3 分の 1 であったことから，死亡と本薬投与との関連は不明であった。一般状態観察では，100 mg/kg/日群で皮膚ツルゴールの低下及び薄毛が認められた。1 mg/kg/日群では雄 1 例に皮膚ツルゴールの低下が認められたが，本例の投与開始時の体重は同群の他の動物と比較してはるかに低値であった。体重測定では，1 mg/kg/日群と比較して 100 mg/kg/日群で体重増加抑制傾向が認められた。

1000 mg/kg/日群の生後 13 日での曝露量は，1 mg/kg/日群と比較して，AUC0-t で最大 8.4 倍，Cmax で最大 8.2 倍に増加した。1 及び 100 mg/kg/日群では，反復投与後の血漿中濃度は生後 13 日～21 日まで減少した。

試験 2：50 mg/kg/日群の雌雄各 2 例が死亡した。このうち雄 2 例及び雌 1 例は本薬投与による影響と考えられ，死亡前に体重減少が認められた。残りの雌 1 例については投与過誤によるものと考えられた。本薬投与による死亡例のうち，雄 1 例では生後 11 及び 12 日に皮膚ツルゴールの低下が認められ，生後 13 日に死亡が発見された。他の雄 1 例では生後 14 日に死亡が発見されたが，一般状態の変化は観察されなかった。雌 1 例では生後 9 及び 18～24 日に皮膚ツルゴールの低下が認められ，生後 25 日に死亡が発見された。剖検では脾臓の大型化が認められた。50/300 mg/kg/日群では 2 例が体重減少の後，用量漸増前に死亡した。雄 1 例は生後 13 日に死亡が発見され，一般状態観察では生後 10～13 日に皮膚ツルゴールの低下，剖検時には胸腔内に混濁した黄褐色の液体が観察された。雌 1 例では，皮膚ツルゴールの低下，紅涙，粗毛，自発運動の低下，運動失調，正向反射の消失，眼の淡色化，努力性呼吸，呼吸困難，及び緩徐呼吸が認められ，生後 21 日に安楽死させた。本例では体重減少も認められた。10 mg/kg/日群では，雄 1 例を一般状態の悪化により生後 22 日に安楽死させた。一般状態の変化として皮膚ツルゴールの低下，眼瞼下垂，自発運動の低下，運動失調，正向反射の消失，冷感，緩徐呼吸，及び尾の黒色化が生後 17～22 日に認められた。本例では生後 17 日に急激な体重減少が認められ，生後 22 日まで継続的に減少した。同群の他の動物では同様の急激な体重減少はみられなかったことから，本死亡は本薬投与に関連しないものと考えられた。死亡例以外の変化として，一般状態観察では，50 mg/kg/日群及び 50/300 mg/kg/日群の雌雄で皮膚ツルゴールの低下，薄毛，粗毛，紅涙，自発運動の低下，及び腹部膨満が認められ，10 及び 10/100 mg/kg/日群の雌雄 1 又は 2 例で皮膚ツルゴールの低下及び薄毛が認められた。体重測定では，すべての投薬群で体重増加量の減少が生後 7～35 日に認められ，概して投与開始後 2 週間（生後 7～21 日）に顕著であった。

10 mg/kg/日群の曝露量は，生後 13～21 日では顕著な変化は認められなかったものの，生後 21～35 日では 3.6 倍減少した。50 mg/kg/日群では，生後 13～21 日に曝露量が減少したが（最大曝露差 2.8 倍），生後 21～35 日では顕著な変化は認められなかった。用量漸増後（10/100 及び

50/300 mg/kg/日群）のダブラフェニブの曝露量は，それぞれ 10 及び 50 mg/kg/日群の生後 13 日の曝露量と同程度であった。

試験 3：死亡及び本薬投与による一般状態の変化は認められなかった。体重測定では，100 及び 300 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量の減少が認められ，生後 22～35 日の体重増加量は，100 及び 300 mg/kg/日群の雄で対照群と比較してそれぞれ 0.84 及び 0.80 倍，雌でそれぞれ 0.78 及び 0.68 倍であった。ダブラフェニブの曝露量は生後 22～35 日で減少し，曝露差は最大 3.8 倍であった。

以上より，幼若ラットにダブラフェニブを 1000 mg/kg/日までの用量で反復経口投与した結果，50 mg/kg/日以上の用量で生後 7 日から投与したとき死亡が認められた。死亡前には体重減少及び一般状態の悪化（脱水，削痩，冷感，努力性呼吸，及び自発運動低下を含む）が認められた。

Table 7-1　幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)[a]		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
試験 1					
1	PND 13	7.71	7.59	0.974	1.01
	PND 21	NA[b]	NA[b]	0.196	0.260
100	PND 13	33.3	37.9	4.22	5.37
	PND 21	NA[b]	NA[b]	1.12	1.11
1000	PND 13	39.2	63.7	8.00	7.35
	PND 21	NA[c]	NA[c]	NA[c]	NA[c]
試験 2					
10	PND 13	14.8	16.7	2.41	3.16
	PND 21	11.4	9.17	2.73	2.04
	PND 22	NA	NA	NA	NA
	PND 35	3.17	3.64	1.03	1.09
50	PND 13	26.7	31.0	4.30	4.07
	PND 21	11.0	11.3	2.92	1.88
	PND 22	NA	NA	NA	NA
	PND 35	9.11	8.83	1.59	1.48
10/100[d]	PND 13	NA[f]	NA[f]	NA[f]	NA[f]
	PND 21	NA[f]	NA[f]	NA[f]	NA[f]
	PND 22	38.7	39.7	5.25	3.84
	PND 35	9.38	13.8	1.25	1.68
50/300[e]	PND 13	NA[g]	NA[g]	NA[g]	NA[g]
	PND 21	NA[g]	NA[g]	NA[g]	NA[g]
	PND 22	27.8	26.0	3.94	2.62
	PND 35	26.2	17.7	1.79	1.81
試験 3					

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)[a]		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
100	PND22	39.4	39.7	4.16	4.58
	PND35	19.2	10.4	2.03	2.60
300	PND22	60.7	63.5	8.96	6.71
	PND35	30.7	20.8	2.47	1.82

Source: Table 2.6.7.3 A, NA = Not applicable, PND = Post natal day.

a = AUC 値の算出には，投与前（0 時間）の血漿中濃度として 24 時間後の血漿中濃度を用いた。

b = 採血ポイントが限られていたため，パラメータを算出できなかった。

c = 動物は生後 21 日までに安楽死させた。

d = 生後 7～21 日まで 10 mg/kg/日を，生後 22～35 日まで 100 mg/kg/日を投与した。

e = 生後 7～21 日まで 50 mg/kg/日を，生後 22～35 日まで 300 mg/kg/日を投与した。

f = 生後 22 日の用量漸増前に 10 mg/kg/日を投与したが，本用量での曝露量は 10 mg/kg/日群を参照する。

g = 生後 22 日の用量漸増前に 50 mg/kg/日を投与したが，本用量での曝露量は 50 mg/kg/日群を参照する。

7.1.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（本試験）

本試験は，幼若ラットにダブラフェニブを生後 7～35 日まで反復経口投与したときの毒性及び TK を評価する目的で，GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.15.2 A-2012N148838]。

1 群雌雄各 30 例の幼若ラットからなる 5 群を設定し，投与用量は 0（媒体を生後 7～35 日まで投与，媒体：0.5% HPMC K15M／0.1% Tween® 80 溶液），1/3（1 mg/kg/日の用量を生後 7～21 日まで，3 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与），10/20（10 mg/kg/日を生後 7～21 日まで，20 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与），0/20（媒体を生後 7～21 日まで，20 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与），及び 0/200 mg/kg/日（媒体を生後 7～21 日まで，200 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与）とした。投与期間終了時に 1 群雌雄各 10 例を剖検した。1 群雌雄各 20 例を 6 週間休薬させ，回復性並びに学習及び記憶（行動検査）の評価に供し，1 群雌雄各 10 例を休薬期間終了時に剖検した。残りの 1 群雌雄各 10 例は回復性評価及び行動検査後に安楽死させた。検査項目として，生死の確認，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，性成熟（膣開口及び亀頭包皮分離），眼科学的検査，行動検査（Cincinnati 水迷路），血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，骨長測定（大腿骨／脛骨），病理組織学的検査，及び TK 測定を実施した。未変化体及び代謝物（M7，M4，M8）の TK のための採血は，1 群雌雄各 2 又は 3 例／時点を用い，生後 13，22，及び 35 日に実施した。

投薬に関連した死亡は認められなかった。すべての投薬群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められ，これに関連して 10/20 及び 0/200 mg/kg/日群の雌雄又はいずれかで骨長の短縮（大腿骨／脛骨）が認められた。また，10/20 及び 0/200 mg/kg/日群の雄では，投与期間終了時に摂餌量減少を伴うアルカリホスファターゼ活性の低下が認められた。これらの変化は部分的又は完全な回復性が認められた。

性成熟評価では，10/20，0/20，及び 0/200 mg/kg/日群の雌で膣開口が対照群と比較して 2～4 日早く認められたが（対照群では生後 32 日），生殖器に病理組織学的変化は認められなかった。雄の性成熟の開始（亀頭包皮分離）は対照群と同等であった。

病理組織学的検査では，すべての投薬群で投与終了時に腎臓の所見（皮質嚢胞，尿細管好塩基性化，二次的な尿細管拡張を伴う尿細管沈着物，間質性線維症／炎症，腎盂拡張，及び限局性の腎盂移行上皮過形成）が認められ，血液生化学的検査では，可逆的な尿素及びクレアチニンの増加が認められた。腎臓の所見は部分的な回復性が認められ，発現頻度及び重症度はダブラフェニブを離乳前に投与した 10/20 mg/kg/日群で高かった。胃では，10/20，0/20，及び 0/200 mg/kg/日群で非腺胃部粘膜の可逆的な過形成及び過角化が認められ，胸腺では，すべての投薬群の雌雄又はいずれかで可逆的なリンパ球のアポトーシス及び胸腺重量の減少が認められた。休薬期間終了時の検査では，10/20 及び 0/200 mg/kg/日群で精巣の所見（精上皮の変性／萎縮及び精細管拡張）が認められ，本変化は精巣上体の二次的変化（精子減少）を伴っていた。その他，10/20 mg/kg/日群の 1 例で，投与期間終了時及び休薬期間終了時に骨端軟骨の肥大がみられたが，本薬投与との関連性は不明であった。

以上より，幼若ラットにダブラフェニブを反復経口投与したときの毒性として，成長抑制（体重及び骨への影響），膣開口の早期化，腎臓，精巣，胃，及び胸腺への影響が認められた。本試験ではすべての投薬群で腎臓への影響（尿細管沈着物）が認められたため，NOAEL は求められなかった。ダブラフェニブを 1/3 mg/kg/日の用量で投与したときの生後 35 日目の曝露量（雌雄平均値）は AUC で 2.03 µg·h/mL，Cmax で 0.585 µg/mL であった。

Table 7-2　　幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量[a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (µg·h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
ダブラフェニブ					
1/3	PND 13[b]	5.10	3.29	0.724	0.664
	PND 22[c]	3.99	4.71	0.870	1.07
	PND 35[d]	2.14	1.92	0.591	0.579
10/20	PND 13[b]	12.9	13.1	2.51	2.51
	PND 22[c]	22.3	17.8	2.84	3.30
	PND 35[d]	7.11	6.21	1.45	1.28
0/20	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	21.8	17.1	3.85	4.39
	PND 35[d]	7.40	7.89	1.47	1.63
0/200	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	63.7	92.6	7.98	7.26
	PND 35[d]	11.0	15.9	1.93	2.27
M7					
1/3	PND 13[b]	13.5	12.6	0.829	0.835
	PND 22[c]	9.30	9.35	1.54	1.19

用量[a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (µg·h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
	PND 35[d]	2.92	5.76	0.497	0.764
10/20	PND 13[b]	46.9	43.1	3.86	4.01
	PND 22[c]	47.0	42.2	4.56	5.59
	PND 35[d]	9.32	18.1	1.55	3.12
0/20	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	46.3	39.1	4.60	4.85
	PND 35[d]	11.4	22.9	1.53	2.76
0/200	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	86.8	160	9.08	12.4
	PND 35[d]	14.8	30.8	2.26	2.71
M4					
1/3	PND 13[b]	25.6	25.8	1.22	1.41
	PND 22[c]	20.2	11.8	1.74	1.08
	PND 35[d]	10.2	3.44	1.44	0.424
10/20	PND 13[b]	148	129	7.41	6.56
	PND 22[c]	97.8	67.0	8.44	6.08
	PND 35[d]	31.2	17.9	3.03	1.46
0/20	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	86.0	63.1	6.65	5.06
	PND 35[d]	28.0	20.0	3.44	1.49
0/200	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	120	171	6.01	11.3
	PND 35[d]	60.7	38.1	5.87	2.82
M8					
1/3	PND 13[b]	0.262	0.440	0.0178	0.0217
	PND 22[c]	ND	ND	0.0303	0.0182
	PND 35[d]	ND	ND	0.0129	ND
10/20	PND 13[b]	2.57	2.37	0.157	0.111
	PND 22[c]	3.05	2.23	0.244	0.216
	PND 35[d]	0.495	ND	0.0318	0.0126
0/20	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	ND	ND	0.0469	0.0283
	PND 35[d]	0.153	ND	0.0403	0.0136
0/200	PND 13[b]	NA	NA	NA	NA
	PND 22[c]	1.23	1.70	0.0676	0.126
	PND 35[d]	1.41	0.718	0.120	0.0451

Source: Table 2.6.7.15.2 A-2012N148838, NA = Not applicable, ND = Not detected, PND = Post-natal day. 0/20 及び 0/200 mg/kg/日群では生後 7～21 日に媒体が投与されたため，生後 13 日のトキシコキネティクス用試料は採取しなかった。

a = 用量は生後 22 日に漸増又は投与を開始した。たとえば，1/3 mg/kg/日群は生後 7～21 日に 1 mg/kg/日のダブラフェニブを投与し，その後生後 22～35 日に 3 mg/kg/日を投与したことを示す。0/20 mg/kg/日群は生後 7～21 日に媒体を投与し，ダブラフェニブは生後 22～35 日に投与したことを示す。

b = 1/3 及び 10/20 mg/kg/日群では PND 13 は投与 7 日に相当する。

c = 1/3 及び 10/20 mg/kg/日群では，漸増投与を開始した PND 22 は投与 16 日に相当する。0/20 及び 0/200 mg/kg/日群では PND 22 はダブラフェニブの初日投与日に相当する。

d = 1/3 及び 10/20 mg/kg/日群では，PND 35 は投与 29 日に相当する。0/20 及び 0/200 mg/kg/日群では，PND 35 はダブラフェニブの投与 14 日に相当する。

7.1.3 幼若雌ラットを用いた探索的試験（性成熟への影響）

本試験は，ダブラフェニブにおける幼若ラットを用いた毒性試験（7.1.2 項）で認められた膣開口の早期化について検討するため，GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.15.1 A-2014N204291]。

1 群 56 例（対照群）及び 36 例（ダブラフェニブ群）の SD 系幼若雌ラットに，媒体（0.5% HPMC K15M／0.1% Tween® 80 溶液）及びダブラフェニブを生後 7～35 日まで反復経口投与した。ダブラフェニブ群では，10 mg/kg/日を生後 7～21 日まで投与し，その後 20 mg/kg/日を生後 22～35 日まで投与した（10/20 mg/kg/日群）。膣細胞診により膣開口及び性周期を評価し，膣開口直前，初回発情時，及び 2 回目の発情時に剖検した（雌雄各 10 例）。膣開口直前及び初回発情時の剖検時には，それぞれ週齢を合わせた対照群を設定した（雌雄各 10 例）。残りの剖検に割り付けられなかった動物は安楽死させた。生殖器の病理組織学的検査を実施し，対照群の一部について BRAF 発現の免疫組織化学的評価を実施した。

ダブラフェニブ群では，膣開口が対照群と比較して約 4 日早く認められ，外陰部皮膚の肥厚が観察された。本変化は病理組織学的検査で認められた過形成／過角化と一致していた。膣開口は膣遠位部の上皮過形成及び角化の限局的な増加との関連が認められたものの，性周期の早期発現は認められなかった。

上記より，膣開口の早期化は，ダブラフェニブの薬理作用に関連した角化亢進が局所的に発現したものと考えられ，性周期への影響は認められなかった。したがって，ダブラフェニブは性成熟に影響を及ぼさないと考えられた。

7.1.4 幼若雄ラットを用いた探索的試験（腎毒性）

本試験は，ダブラフェニブにおける幼若ラットを用いた毒性試験（7.1.2 項）で認められた腎毒性に対して感受性のある年齢範囲を特定するとともに，腎尿細管沈着物の特性を明らかにするため，GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.15.1 A-2013N164523]。

1 群 10 例の SD 系幼若雄ラットからなる 10 群を設定し，ダブラフェニブの 0（媒体：0.5% HPMC K15M／0.1% Tween® 80 溶液）及び 10/20 mg/kg/日（生後 7～21 日には 10 mg/kg/日，生後 22～35 日には 20 mg/kg/日）を投与した。投与期間は，生後 7～13 日，14～21 日，22～27 日，28～35 日及び 7～35 日とした。投与終了翌日に血液生化学的検査，尿検査［腎乳頭抗原（RPA-1），クラスタリン，好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（NGAL），腎障害分子 1（KIM-1），及び N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（NAG）］，剖検，腎臓重量測定，及び腎臓の病理組織学的検査を実施した。また，レーザー脱離イオン化（LDI）及びマトリックス支援レーザー脱離／イオン化（MALDI）分析を含む，質量分析イメージング（IMS）により腎臓凍結切片を分析し，

腎尿細管沈着物の化学組成，並びにダブラフェニブと M4，M7，及び M8 の 3 種類の代謝物の分布を確認した（1～4 例／群）。さらに腎臓ホモジネート中のこれらの濃度を測定した。

死亡及び本薬投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。生後 7～13 日投薬群では，体重増加量の減少が認められた。

腎臓への影響として，腎臓重量の増加，主試験で認められた腎臓の病理組織学的変化に類似の所見に加え，尿中 RPA-1，クラスタリン，NGAL，KIM-1，NAG，アルブミン，及び総タンパク，並びに血清尿素の増加が認められた。これらの変化は離乳前投薬群（生後 7～13 日投与及び生後 14～21 日投与）で顕著に認められ，生後 22 日以降の離乳後に投与を開始した群では尿細管沈着物は認められず，腎所見の発現頻度及び重症度は概して低かった。RPA-1 は離乳後も増加が持続した唯一のパラメータであったが，その程度は離乳前よりも小さかった。

MALDI-IMS により，腎尿細管沈着物は主にカルシウム，リン酸，カリウム，及び脂質等のさまざまな成分からなる混合物であることが確認された。この沈着物にダブラフェニブ及びその代謝物は含まれていなかった。ダブラフェニブ及びその代謝物は，生後 7～13 日投薬群では腎臓にびまん性又は髄質及び腎盂領域に局所的に検出されたが，生後 7～35 日投薬群では，生後 36 日の剖検での日齢の高い動物では認められなかった。腎ホモジネートでの定量分析の結果，ダブラフェニブの代謝物は生後 7～13 日投薬群で最も高濃度で認められ，M4，M7，M8 の順で高かった。これは組織採取時と同じ生後 14 日における曝露量（7.1.2 項）と概ね一致していた。生後 22 日以降に評価した群では代謝物濃度は著しく減少しており，多くが定量限界未満であった。未変化体は MALDI-IMS では生後 7～13 日投薬群で腎臓組織内に限局的な分布が認められたが，腎組織中濃度としてはいずれの日齢群でも検出されなかった。

以上より，22 日齢未満のラットで比較的強い腎毒性がみられたことから，動物種差はあるものの，ラット及びヒトでの腎臓の発達及び成熟過程を比較した場合，1 歳未満のヒト乳児で尿細管障害が生じるリスクは高くなると考えられた。

7.2 幼若動物を用いた試験：トラメチニブ

7.2.1 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験

本試験は，幼若ラットにトラメチニブを反復経口投与したときの忍容性を確認し（試験 1），幼若ラットを用いた毒性試験（主試験，GLP 適用）の用量設定の根拠となる情報を得ること（試験 2 及び試験 3）を目的として，GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.15.1 B-2012N146940]。媒体は 1.5% HPMC／5% マンニトール 60／0.2% ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）懸濁液を用いた。検査項目として，生死の確認，一般状態観察，体重測定，及び TK 測定を実施した。TK のための採血は，1 群雌雄各 1 又は 2 例／時点を用い，生後 13 日（試験 1），生後 13，21，及び 35 日（試験 2），並びに生後 22 及び 35 日（試験 3）に実施した。

試験 1（忍容性試験）：1 群雌雄各 18 例の幼若 SD 系ラットにトラメチニブを生後 7 日に初期負荷用量として 0.04，0.13，0.43，1.3，及び 4.3 mg/kg の用量で経口投与し，その後，生後 8～21 日に維持用量としてそれぞれ 0.02，0.06，0.21，0.64，及び 2.1 mg/kg/日の用量で反復経口投与した。群名称は初期負荷用量／維持用量として表記した。また，試験 1 の用量は，mg/m^2 から mg/kg に換算（換算係数：4.6）して，1 群の用量を mg/kg/日で表記した（Freireich et al. 1966）。TK を生後 13 日に測定した（Table 7-3）。

0.13/0.06 mg/kg/日以上の群で本薬投与に関連した死亡及び一般状態の悪化による安楽死が認められた。0.04/0.02 mg/kg/日群の 1 例で死亡が認められたが，死因は投与過誤であった。一般状態観察では，0.13/0.06 mg/kg/日以上の群で，自発運動の低下，脱水（皮膚ツルゴールの低下），冷感，正向反射の消失，全身の蒼白化，耳及び四肢の黄色化，あえぎ呼吸，呼吸緩徐，並びに削痩が認められた。体重測定では，0.13/0.06 mg/kg/日以上の群で体重減少が認められた。0.04/0.02 mg/kg/日群では特記すべき所見は認められなかった。

試験 2（用量設定試験）：1 群雌雄各 10 例の幼若 SD 系ラットにトラメチニブを 0（媒体），0.01，0.02，及び 0.05 mg/kg/日の用量で生後 7～35 日まで経口投与した。また，TK を生後 13，21，及び 35 日に測定した（Table 7-4）。

対照群の雌雄各 1 例及び 0.05 mg/kg/日群の雄 3 例，雌 2 例が生後 16～32 日に死亡，又は一般状態の悪化により安楽死となった。死亡例の剖検所見でスポンジ状の肺並びに気管及び肺の穿孔が認められたことから，死因は投与過誤によるものと考えられた。一般状態観察では，0.05 mg/kg/日群の雄で全身蒼白，脱水，過呼吸，四肢蒼白，眼瞼下垂，冷感，円背位，粗毛，削痩，及び耳蒼白が認められた。体重及び体重増加量は，すべての投薬群で生後 7～21 日で同程度であった。0.5 mg/kg/日群の雄及び 0.02 mg/kg/日以上の群の雌で生後 22～35 日に体重増加量の減少が認められた。試験 2 では生後 13 日から曝露量が減少したため（Table 7-4），試験 3 では用量を漸増した。

試験 3（用量設定試験）：1 群雌雄各 10 例の幼若 SD 系ラットにトラメチニブを 0（媒体），0.05/0.08，0.05/0.17，0/0.08 及び 0/0.17 mg/kg/日の用量で生後 7～21 日まで反復経口投与し，生後 22～35 日まで用量を漸増した（群名称は生後 7～21 日の投与量／生後 22～35 日の投与量で表記した）。TK を生後 22 及び 35 日に測定した（Table 7-5）。

対照群の雄 1 例（生後 17 日），0.05/0.17 mg/kg/日群の雌 2 例（生後 13～14 日），及び 0/0.17 mg/kg/日群の雌 3 例（生後 12～18 日）で死亡が認められた。一般状態観察で投与後にあえぎ呼吸が認められたこと，肉眼的所見でスポンジ状の肺が認められたこと，媒体投与の期間中に死亡が認められたことから，これらは投与過誤によるものと考えられた。一般状態観察では，いずれの群でも生存例で本薬投与に関連した変化は認められなかった。体重増加量の減少が 0.05/0.08 及び 0.05/0.17 mg/kg/日群で生後 7～21 日に認められた。生後 22～35 日に用量を漸増したところ，0.05/0.08 及び 0.05/0.17 mg/kg/日群では引き続き体重増加量の減少が認められ，0/0.08

及び 0/0.17 mg/kg/日群においても体重増加量の減少が認められた。0.05/0.08 及び 0.05/0.17 mg/kg/日群では，生後 22～35 日に 0.08 又は 0.17 mg/kg/日を反復投与した場合，AUC0-t はそれぞれ 2.5 倍又は 2.0 倍減少した。Cmax はそれぞれ 3.5 倍又は 2.1 倍減少した。0/0.08 及び 0/0.17 mg/kg/日群では，生後 22～35 日に 0.08 又は 0.17 mg/kg/日を反復投与しても曝露量に変化は認められなかった。

Table 7-3 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ（試験 1）

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.04/0.02	PND 13	710	600	37.1	28.2
0.13/0.06	PND 13	1938	1564	88.6	85.6

Source: Table 2.6.7.3 B, PND = Post-natal day. 高用量は毒性のため採血できなかった。

a = 生後 7 日に初期負荷用量として 0.04 及び 0.13 mg/kg/日を投与し，生後 8～12 日に維持用量としてそれぞれ 0.02 及び 0.0.6 mg/kg/日を投与した。

Table 7-4 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ（試験 2）

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.01	PND 13	86.4	74.4	5.45	4.33
	PND 21	68.9	54.9	3.62	3.65
	PND 35	10.2	12.3	0.595	0.692
0.02	PND 13	240	256	11.8	12.5
	PND 21	124	124	7.07	7.48
	PND 35	20.2	29.5	1.07	1.69
0.05	PND 13	1380	1200	64.1	59.6
	PND 21	604	469	53.5	36.8
	PND 35	74.3	89.1	4.11	5.77

Source: Table 2.6.7.15.1 B-2012N146940, PND = Post-natal day.

a = 生後 7 日から投与を開始した。

Table 7-5 幼若ラットを用いた忍容性及び用量設定試験における TK パラメータ（試験 3）

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.05/0.08	PND 22	189	226	20.0	18.2
	PND 35	74.2	90.5	4.82	6.06
0.05/0.17	PND 22	425	344	30.5	26.8
	PND 35	172	220	12.3	15.3
0/0.08	PND 22	67.6	58.7	3.76	5.42
	PND 35	58.4	91.2	3.99	5.70
0/0.17	PND 22	161	147	10.1	14.4

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
	PND 35	135	188	11.1	14.3

Source: Table 2.6.7.15.1 B-2012N146940, PND = Post-natal day.
a = 生後 7 日から投与を開始し，生後 22 日に用量を漸増した。

7.2.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（本試験）

本試験は，幼若ラットにトラメチニブを反復経口投与したときの毒性及び TK を評価することを目的として，GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.15.2 B-2013N165537]。

1 群各雄 20 例及び雌 30 例の幼若 SD 系ラットにトラメチニブを 0（媒体：1.5% HPMC／5% マンニトール 60／0.2% SLS 懸濁液），0.0125/0.08，0.025/0.17，及び 0.05/0.35 mg/kg/日の用量（生後 7～21 日の投与量／生後 22～45 日の投与量）で生後 7～45 日まで 6 週間反復経口投与した。幼若ラットを用いた用量設定試験（7.2.1 項）で曝露量の減少が認められたため，投与期間を通して一貫した曝露量を維持するため，生後 22 日から用量を漸増した。投与期間終了時に各群の雌雄各 10 例を剖検し，6 週間の休薬期間（性周期の評価を実施）後に各群の雄 10 例及び雌 20 例を剖検した。検査項目として，生死の確認，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，生殖機能検査，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，骨長測定（大腿骨／脛骨），器官重量測定，病理組織学的検査，及び TK 測定を実施した。TK は生後 13，22，及び 45 日に測定した（2 又は 3 例／時点／群）。

死亡が対照群を含めて 16 例に認められたが，いずれも本薬との関連性はないと考えられた。0.0125/0.08 mg/kg/日群の雌 1 例が生後 41 日に死亡したが，一般状態の変化は認められなかった。剖検所見として肺全葉の斑状赤色及び暗赤色が認められたが，本変化に用量反応性はなく，本薬との関連性はないと考えられた。0.05/0.35 mg/kg/日群の雄 1 例で脱水，削痩，及び円背位がみられ，生後 12 日に別動物に喰殺された。当該死亡例は単発的であったため，本薬投与に関連したものではないと考えられた。一般状態観察及び剖検結果に基づき，その他の全例の死亡は投与過誤によるものと考えられた。

一般状態観察では，0.025/0.17 mg/kg/日以上の群で痂皮（全身性）が認められた。痂皮はすべての生存例で休薬期間終了時までに回復した。0.05/0.35 mg/kg/日の雄及び 0.025/0.17 mg/kg/日以上の雌では回復した痂皮部位に薄い被毛が認められた。その他の変化として，0.05/0.35 mg/kg/日群で粗毛，部分的な閉眼（眼瞼下垂），及び前肢又は後肢の赤色化が認められた。

すべての投薬群の雄で大腿骨長の短縮，0.025/0.17 mg/kg/日以上群の雄で摂餌量の減少，体重減少，及び体重増加量の減少が認められた。0.025/0.17 mg/kg/日以上の群の雌で体重増加量の減少，0.05/0.35 mg/kg/日群の雌で体重減少及び大腿骨長の短縮が認められた。

生殖機能検査では，0.05/0.35 mg/kg/日群の雌雄で性成熟（膣開口及び亀頭包皮分離）の遅延が認められた。雌で性周期への影響は認められなかった。

眼科学的検査では，0.025/0.17 mg/kg/日以上の群で角膜ジストロフィーの発現頻度の増加が認められ，病理組織学的検査でみられた角膜の鉱質沈着と関連していた。

血液学的検査では，すべての投薬群でリンパ球数の減少，0.025/0.17 mg/kg/日以上の群で好中球及び単球の増加，フィブリノーゲン濃度の増加（雌），ヘモグロビンの減少（雄），赤血球分布幅の増加（雌）が認められた。0.05/0.35 mg/kg/日の群でフィブリノーゲン濃度の増加（雄），赤血球パラメータ［赤血球数，ヘモグロビン（雌），ヘマトクリット値，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）］の減少，赤血球分布幅の増加（雄）が認められた。いずれの変化も休薬期間後に回復性が示された。

血液凝固系検査では，いずれの投薬群においても本薬投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では，すべての投薬群でアルブミンの減少（雌）及び総タンパクの減少（アルブミン／グロブリン比に関連）が認められた。0.025/0.17 mg/kg/日以上の群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加，アラニンアミノトランスフェラーゼの増加，アルブミンの減少（雄），尿素の増加（雌），リンの増加，カルシウムの減少，トリグリセリドの減少，及びグコースの減少（雌），並びに 0.05/0.35 mg/kg/日の群で尿素の増加（雄），コレステロールの減少，及びグルコースの減少（雄）が認められた。いずれも休薬期間後に回復性が示された。

尿検査では，0.025/0.17 mg/kg/日以上の群の雌でクレアチニン補正した尿タンパクの増加が認められたが，休薬期間後に回復性が示された。

器官重量測定では，すべての投薬群で卵巣，肝臓，及び脾臓重量の減少が認められ，いずれも回復性が認められた。0.025/0.17 mg/kg/日以上の群で副腎重量の増加（雌のみ）及び胸腺重量の減少が認められた。0.05/0.35 mg/kg/日群では心臓及び精巣重量の増加，並びに前立腺重量の減少が認められた。心臓重量以外の変化は，いずれも回復性が示された。休薬期間後に 0.05/0.35 mg/kg/日群の雌でみられた胸腺重量の増加は，関連した病理組織学的変化はなく本薬投与に関連した変化でないと考えられた。肝臓及び心臓で器官重量増加に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

剖検では，すべての投薬群で大腿骨遠位端の拡大，0.025/0.17 mg/kg/日以上の群でリンパ節の拡大，大腿骨の短縮，脛骨の関節拡大，0.05/0.35 mg/kg/日群で肝臓の暗色，前立腺／精嚢の小型化が認められた。大腿骨の短縮及び脛骨の関節拡大以外の変化は，いずれも回復性が示された。

病理組織学的検査では，すべての投薬群で骨（大腿骨，脛骨，又は胸骨）の変化（一次海綿骨の壊死，一次海綿骨の骨吸収促進及び軟骨細胞の残存，骨端肥厚及び変性，並びに骨端部の肥大）が認められた。0.0125/0.08 mg/kg/日以上の群で複数臓器（主に胃，眼，腎臓，肝臓，副腎，胸腺，顎下リンパ節，大動脈，鼻腔／副鼻腔，空腸，気管，膀胱）に鉱質沈着又は変性，鼻腔／副鼻腔の炎症，胸腺で壊死の増加（雌），骨髄細胞の増加及び壊死（雌），リンパ節で形質細胞の増加，腸間膜リンパ節の出血（雄），肝臓で類洞内皮細胞の活性（雄）が認められた。

0.025/0.17 mg/kg/日以上の群では，副腎皮質の肥大，脾臓でリンパ枯渇及び髄外造血の増加（雌），胸腺でリンパの枯渇及び壊死の増加（雄），骨髄細胞の増加及び壊死（雄），皮膚の表

皮肥厚，潰瘍形成，びらん，及び炎症，並びに肝臓で肝細胞壊死（雌），類洞内皮細胞の活性（雌），乳腺発達の遅延（雌）が認められた。

0.05/0.35 mg/kg/日群では，脾臓でリンパ枯渇及び髄外造血の増加（雄），リンパ節の過形成及び壊死，腸管関連リンパ組織（GALT）でリンパ球の枯渇（雄），腸間膜リンパ節の出血（雌），リンパ節の血栓（雄），黄体数の減少及び子宮粘膜上皮の肥厚，眼で角膜の炎症，前眼領域の滲出液（雌），肺で肺胞マクロファージの集簇，十二指腸の壊死，及びハーダー腺の萎縮（雌），肝臓で肝細胞壊死（雄）が認められた。

休薬期間終了時の病理組織学的検査では，骨の変化及び複数組織（胃，眼，大動脈，腎臓，鼻腔／副鼻腔，気管，肝臓）の鉱質沈着を除き，大部分の変化は回復した。休薬期間中に0.025/0.17 mg/kg/日以上の群で腎尿細管の好塩基性化が認められた。複数組織（角膜を除く）の鉱質沈着，並びに骨，皮膚，及び雌性生殖器の所見は，成熟ラットでも認められているトラメチニブの薬理作用に起因した変化である。

本試験では，すべての投薬群で骨の病理組織学変化及び胃の鉱質沈着が認められたことから，NOAELは求められなかった。生後45日の0.0125/0.08 mg/kg/日群における曝露量（雌雄平均値）は，AUC0-tで107 ng·h/mL，Cmaxで7.91 ng/mLであった（Table 7-6）。

Table 7-6　幼若ラットを用いた6週間投与毒性試験におけるTKパラメータ

用量[a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-t (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.0125/0.08	PND 13	107	81.8	5.57	3.82
	PND 22	125	119	10.8	7.78
	PND 45	82.2	131	6.65	9.16
0.025/0.17	PND 13	298	280	16.9	13.5
	PND 22	285	293	22.7	21.0
	PND 45	219	392	16.1	27.0
0.05/0.35	PND 13	774	662	35.9	35.7
	PND 22	865	904	79.4	64.9
	PND 45	725	480	58.4	40.7

Source: Table 2.6.7.15.2 B-2013N165537, PND = Post-natal day.
a = 生後7日から投与を開始し，生後22日に用量を漸増した。

8　局所刺激性試験

該当資料なし。

9　その他の毒性試験

該当資料なし。

10 考察及び結論

ダブラフェニブ及びトラメチニブを小児に投与する際の安全性を担保することを目的に，幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験を実施した。

ダブラフェニブ

ダブラフェニブを幼若ラットに生後 7～35 日まで 4 週間反復経口投与した結果，本薬投与により成長抑制及び膣開口の早期化が認められ，腎臓，精巣，胃，及び胸腺に病理組織学的変化が認められた。これまでの成熟動物を対象とした試験ではみられなかった幼若ラットの毒性として，成長に対する影響，膣開口の早期化，及び部分的に可逆的な腎臓に対する影響が認められた。

成長に関連した所見として，すべての投薬群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められ，体重増加抑制と相関して，10/20 及び 0/200 mg/kg/日群では骨長の短縮（大腿骨／脛骨）が観察された。これらの変化は部分的又は完全な回復性が認められた。体重及び摂餌量に対する影響は，成熟ラットでも同様に認められている。

膣開口の早期化が 10/20，0/20，及び 0/200 mg/kg/日群の雌で認められたが，生殖器に病理組織学的変化は認められず，雄の性成熟に影響は認められなかった。探索的試験の結果，膣開口と関連して膣遠位部の上皮過形成及び角化の限局的な増加が認められたものの，性周期への影響は認められなかった。したがって，本変化はダブラフェニブの薬理作用に関連した角化亢進が局所的に発現したものであり，性周期との関連は認められなかったことから，本薬が性成熟に及ぼす影響はないと考えられた。性成熟への影響が認められていないこと及びヒトでは膣開口が出生前に完了することから，本変化はヒトでの重要な安全性リスクにならないと考えられた。

用量依存的な一連の腎臓の変化（嚢胞形成，好塩基性尿細管，二次的な尿細管拡張を伴う尿細管沈着物，間質性線維症／炎症，及び限局性腎盂移行上皮過形成）は，尿細管内沈着物による二次的な閉塞性障害を示唆するものと考えられ，すべての投薬群で回復傾向が認められた。腎毒性はダブラフェニブを単剤投与又はトラメチニブと併用投与した成熟動物で認められていない。探索的試験の結果，尿細管沈着物は主にカルシウム，リン酸，カリウム，及び脂質等のさまざまな成分からなる混合物であることが確認された。この沈着物にダブラフェニブ関連物質は含まれていなかった。腎臓所見の発現頻度及び重症度は，離乳後に投与したラットと比較して，離乳前の投与で高かった。以上より，22 日齢未満のラットで比較的強い腎毒性が認められたことから，腎臓の発達及び成熟に動物種差はあるものの，1 歳未満のヒト乳児で尿細管障害が生じるリスクはより高いと考えられた。

精巣毒性は休薬期間終了時のみに認められ，10/20 及び 0/200 mg/kg/日群の雄で精巣上体の精子減少を伴う精上皮の変性／萎縮及び精細管拡張が認められた。その他，胃では 10/20，0/20，及び 0/200 mg/kg/日群で非腺胃部粘膜の可逆的な過形成／過角化，胸腺ではすべての投薬群でリンパ球のアポトーシス及び胸腺重量の減少が認められたが，いずれも回復性が認められた。腎臓を

除き，これらの変化は成熟動物でも認められており，ダブラフェニブの薬理作用に関連した変化と考えられた。

腎臓への影響（尿細管沈着物）により，幼若ラットにおける NOAEL は求められなかった。ダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において，日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者に 150 mg/回を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与した際の AUC0-24h は 11.8 μg·h/mL，Cmax は 2.08 μg/mL であった。幼若動物で検討した最低用量（1/3 mg/kg/日）での生後 35 日のダブラフェニブの AUC0-t は 2.03 μg·h/mL，Cmax は 0.585 μg/mL であり（いずれも雌雄平均値），日本人成人の臨床曝露量と比較して，それぞれ 0.17 倍及び 0.28 倍であった。

トラメチニブ

トラメチニブを幼若ラットに生後 7～45 日まで 6 週間反復経口投与した結果，本薬投与により成長抑制（体重及び大腿骨長の短縮），性成熟，及びリンの恒常性への影響（リン高値），並びに心臓重量の増加が認められた。主な病理組織学的変化は，骨の変化（一次海綿骨の壊死及び骨吸収促進，骨端肥厚及び変性），複数臓器（主に胃，眼，腎臓，肝臓，副腎，胸腺，顎下リンパ節，大動脈，鼻腔／副鼻腔，空腸，気管，膀胱）の鉱質沈着又は変性，雌性生殖器の変化（性成熟及び乳腺発達の遅れ，黄体数減少，及び卵巣重量減少），皮膚の炎症であった。休薬期間終了時では，骨の病理組織学的変化及び複数組織の鉱質沈着を除き，大部分の変化は回復した。認められた毒性変化は，トラメチニブの標的分子である MEK 阻害に起因した変化，又は関連した二次的変化と考えられた。また，眼の角膜における鉱質沈着又はジストロフィー，及び心臓重量の増加を除き，トラメチニブを投与した成熟ラットにおいても同様の変化が認められている。本試験では，すべての投薬群で骨の病理組織学変化及び胃の鉱質沈着が認められたことから，NOAEL は求められなかった。

トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）において，日本人の進行固形癌患者に本薬 2 mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した際の AUC0-24h は 375 ng·h/mL，Cmax は 25.5 ng/mL であった。幼若動物で検討した最低用量（0.0125/0.08 mg/kg/日）での生後 45 日のトラメチニブの AUC0-t は 107 ng·h/mL，Cmax は 7.91 ng/mL であり（いずれも雌雄平均値），日本人成人の臨床曝露量のそれぞれ 0.29 倍及び 0.31 倍であった。

以上より，幼若動物におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの毒性については一連の非臨床試験でその特徴が十分に明らかにされた。ダブラフェニブ投与により，幼若ラットでは日齢に依存した腎毒性が認められたことから，ヒト乳児では腎障害のリスクがより高いと考えられた。また，トラメチニブが小児に投与された場合，骨端板閉鎖前の小児に対する骨への影響等の毒性が成人と比較して強く発現する可能性が考えられた。

11 参考文献

[Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, et al. (1966)] Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. Cancer Chemother Rep; 50(4):219-44.

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス:トキシコキネティクス試験一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 8
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 13
2.6.7.5 単回投与毒性試験 14
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 14
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 14
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 14
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 14
2.6.7.10 がん原性試験 14
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 14
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 14
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 15
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 15
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 16
2.6.7.15.1 幼若動物を用いた試験：重要な試験以外の試験 16
2.6.7.15.1 A ダブラフェニブを用いた試験 16
2.6.7.15.1 B トラメチニブを用いた試験 21
2.6.7.15.2 幼若動物を用いた試験：重要な試験 24
2.6.7.15.2 A ダブラフェニブを用いた試験 24
2.6.7.15.2 B トラメチニブを用いた試験 31
2.6.7.16 局所刺激性試験 42
2.6.7.17 その他の毒性試験 42

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）
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve from time zero to time ‘t’	0 時間から投与後時間 t までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily dose	1 日 2 回投与
BSA	body surface area	体表面積
BW	body weight	体重
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
F	female	雌
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
KIM-1	kidney injury molecule 1	腎障害分子 1
M	male	雄
MALDI	matrix assisted laser desorption/ionization	マトリックス支援レーザー脱離／イオン化分析
IMS	imaging mass spectrometry	質量分析イメージング
NA	not applicable	該当なし
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン
ND	not detected	検出されず
NE	not evaluated	評価されず
NOAEL	no observed-adverse effect level	無毒性量
PND	post-natal day	出生後
R.O.	reverse osmosis	逆浸透
RPA-1	renal papillary antigen 1	腎乳頭抗原
SD	Sprague-Dawley	—
SLS	sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.7.1 毒性試験一覧

2.6.7.1 A ダブラフェニブを用いた試験

Test article: GSK2118436A (parent)

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Juvenile toxicity:								
Juvenile toxicity study (dose finding study)	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	Up to 4 weeks	1, 100, 1000 0, 10, 50, 10/100[a], 50/300[a] 0, 100, 300	No	[redacted], US	[2011N215000]	4.2.3.5.4-1
Juvenile toxicity study	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	PND 7 to 35 (4 weeks with 6 weeks off-dose period)	0, 1/3[b], 10/20[b], 0/20[b], 0/200[b]	Yes	[redacted] Canada	[2012N148838]	4.2.3.5.4-3
Juvenile investigative toxicity study	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	PND 7 to 35, 4 weeks	0, 10/20[c]	No	GSK, US	[2014N204291]	4.2.3.5.4-5
Juvenile investigative renal toxicity study	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	PND 7 to 13, PND 14 to 21, PND 22 to 27, PND 28 to 35 or PND 7 to 35	0, 10/20[d]	No	GSK, US	[2013N164523]	4.2.3.5.4-6

[redacted] = [redacted], GSK = GlaxoSmithKline, PND = post-natal day, SD = Sprague-Dawley.

a = Expressed as PND 7 to 21 doses/PND 22 to 35 doses.

b = Expressed as pre-/post-weaning doses (weaning on PND 21).

c = The first value was given on PND 7 to 21 and the second value was given from PND 22 to 35.

d = Dose was escalated as pups aged to maintain similar systemic exposure; pups received 10 mg/kg/day from PND 7 to PND 21, and then 20 mg/kg/day from PND 22 to PND 35. Due to the different ages of the treatment periods, rats may have received only one dose level, but the dose group is referred to as 10/20 mg/kg/day because systemic exposure is not intended to markedly change.

2.6.7.1 B トラメチニブを用いた試験

Test article: GSK1120212B

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Juvenile toxicity:								
Juvenile toxicity study (dose range finding)	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	PND 7 to 35, 4 weeks	Refer to Key[a]	No	[redacted], US	[2012N146940]	4.2.3.5.4-2
Juvenile toxicity study	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	PND 7 to 45 (6 weeks with 6 weeks off-dose period)	0, 0.0125/0.08[b], 0.025/0.17[b], 0.05/0.35[b]	Yes	[redacted], US	[2013N165537]	4.2.3.5.4-4

[redacted] = [redacted], PND = post-natal day, SD = Sprague-Dawley.

a = For Subset 1, trametinib was given at a loading dose on PND 7 of 0.04, 0.13, 0.43, 1.3 and 4.3 mg/kg and daily thereafter of 0.02, 0.06, 0.21, 0.64 and 2.1 mg/kg/day. For Subset 2, trametinib was given at doses of 0, 0.01, 0.02 or 0.05 mg/kg/day from PND 7 to 35. Due to decreased exposure from PND 13 to 21 in Subset 2, dose escalation was done in Subset 3. For Subset 3, trametinib was given at doses of 0, 0.05/0.08, 0.05/0.17, 0/0.08 or 0/0.17 mg/kg/day from PND 7 to 21 with dose escalation occurring on PND 22 to 35.

b = Doses were escalated on PND 22, e.g. 0.0125/0.08 indicates 0.0125 mg/kg/day given from PND 7 to 21 followed by 0.08 mg/kg/day from PND 22 to 45.

2.6.7.2 トキシコキネティクス:トキシコキネティクス試験一覧表

2.6.7.2 A ダブラフェニブを用いた試験

Test article: GSK2118436A (parent)

Study type:	Species and strain	Method of administration	Dose (mg/kg/day)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Juvenile toxicity:						
Juvenile toxicity study (dose range finding)	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	1, 100, 1000 10, 50, 10/100[a], 50/300[a] 100, 300	No	[2011N121500]	4.2.3.5.4-1
Juvenile toxicity study	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	1/3[b], 10/20[b], 0/20[b], 0/200[b]	Yes	[2012N148838]	4.2.3.5.4-3

SD = Sprague-Dawley, PND = post-natal day.

a = Expressed as PND 7 to 21 doses/PND 22 to 35 doses.

b = Expressed as pre-/post-weaning doses (weaning on PND 21).

2.6.7.2 B トラメチニブを用いた試験

Test article: GSK1120212B

Study type:	Species and strain	Method of administration	Dose (mg/kg/day)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Juvenile toxicity:						
Juvenile toxicity study (dose range finding)	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	Refer to Key[a]	No	[2012N146940]	4.2.3.5.4-2
Juvenile toxicity study	Rat / Crl:CD (SD)	Oral, gavage	0, 0.0125/0.08[b], 0.025/0.17[b], 0.05/0.35[b]	Yes	[2013N165537]	4.2.3.5.4-4

SD = Sprague-Dawley, PND = post-natal day.

a = For Subset 1, trametinib was given at a loading dose on PND 7 of 0.04, 0.13, 0.43, 1.3 and 4.3 mg/kg and daily thereafter of 0.02, 0.06, 0.21, 0.64 and 2.1 mg/kg/day. For Subset 2, trametinib was given at doses of 0, 0.01, 0.02 or 0.05 mg/kg/day from PND 7 to 35. Due to decreased exposure from PND 13 to 21 in Subset 2, dose escalation was done in Subset 3. For Subset 3, trametinib was given at doses of 0, 0.05/0.08, 0.05/0.17, 0/0.08 or 0/0.17 mg/kg/day from PND 7 to 21 with dose escalation occurring on PND 22 to 35.

b = Doses were escalated on PND 22, e.g. 0.0125/0.08 indicates 0.0125 mg/kg/day given from PND 7 to 21 followed by 0.08 mg/kg/day from PND 22 to 45.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

2.6.7.3 A ダブラフェニブを用いた試験

Test article: GSK2118436A (parent)

Daily dose (mg/kg/day)	Start dose day (PND)	Study day (PND)	Rats male	female	Study number	Location in CTD
AUC0-t (µg·h/mL)						
1[a]	7	13	7.71	7.59	[2011N121500]	4.2.3.5.4-1
		21	NA[b]	NA[b]		
1/3[h]	7	13[i]	5.10	3.29	[2012N148838]	4.2.3.5.4-3
		22[j]	3.99	4.71		
		35[k]	2.14	1.92		
10[a]	7	13	14.8	16.7	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		21	11.4	9.17		
		22	NA	NA		
		35	3.17	3.64		
10/20[h]	7	13[i]	12.9	13.1	2012N148838	4.2.3.5.4-3
		22[j]	22.3	17.8		
		35[k]	7.11	6.21		
0/20[h]	7	13[i]	NA	NA	2012N148838	4.2.3.5.4-3
		22[j]	21.8	17.1		
		35[k]	7.40	7.89		
10/100[a, d]	7	13	NA[f]	NA[f]	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		21	NA[f]	NA[f]		
		22	38.7	39.7		
		35	9.38	13.8		

2.6.7.3 A ダブラフェニブを用いた試験（続き）

Daily dose (mg/kg/day)	Start dose day (PND)	Study day (PND)	Rats male	female	Study number	Location in CTD
AUC0-t (µg·h/mL)						
50[a]	7	13	26.7	31.0	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		21	11.0	11.3		
		22	NA	NA		
		35	9.11	8.83		
50/300[a, e]	7	13	NA[g]	NA[g]	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		21	NA[g]	NA[g]		
		22	27.8	26.0		
		35	26.2	17.7		
100[a]	7	13	33.3	37.9	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		21	NA[b]	NA[b]		
100[a]	22	22	39.4	39.7	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		35	19.2	10.4		
0/200[h]	7	13[i]	NA	NA	2012N148838	4.2.3.5.4-3
		22[j]	63.7	92.6		
		35[k]	11.0	15.9		
300[a]	22	22	60.7	63.5	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		35	30.7	20.8		
1000[a]	7	13	39.2	63.7	2011N121500	4.2.3.5.4-1
		21	NA[c]	NA[c]		
6 (300 mg, Human)[l]		21	11.8 (Mean value for males and females)		-	-

BID = Twice daily dose, HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, NA = not appliciable, PND = post-natal day.

a = For purpose of calculating AUC values the 24 hours plasma concentration was used for the pre-dose (0 hour) plasma concentration.

b = Parameters could not be calculated due to limited number of sampling time points.

c = Animals were terminated prior to PND 21.

d = Pups were given 10 mg/kg/day from PND 7 to 21 and 100 mg/kg/day from PND 22 to 35.

e = Pups were given 50 mg/kg/day from PND 7 to 21 and 300 mg/kg/day from PND 22 to 35.

f = Pups given 10 mg/kg/day not 10/100 mg/kg/day are representative of pups given 10 mg/kg/day, the dose given to 10/100 mg/kg/day pups prior to dose escalation on PND 22.

g = Pups given 50 mg/kg/day not 50/300 mg/kg/day are representative of pups given 50 mg/kg/day, the dose given to 50/300 mg/kg/day pups prior to dose escalation on PND 22.

h = Doses were escalated/initiated on PND 22, e.g., 1/3 indicates 1 mg/kg/day GSK2118436A given from PND 7-21 followed by 3 mg/kg/day from PND 22-35; 0/20 indicates vehicle given from PND 7-21 and GSK2118436A given from PND 22-35.

i = For groups given 1/3 or 10/20 mg/kg/day, PND 13 was Dosing Day 7.

j = For groups given 1/3 or 10/20 mg/kg/day, PND 22 was Dosing Day 16, the day of dose escalation; for groups given 0/20 or 0/200 mg/kg/day, PND 22 was the first day of administration of GSK2118436A.

k = For groups given 1/3 or 10/20 mg/kg/day, PND 35 was Dosing Day 29; for groups given 0/20 or 0/200 mg/kg/day, PND 35 was the 14th day of administration of GSK2118436A.

l = Estimated mean AUC0-24 based on actual geometric mean AUC0-12 of 5.9 µg·h/mL achieved in Japanese subjects given 150 mg BID (Total daily dose 300 mg HPMC capsules), (Phase I study BRF116056).

2.6.7.3 B　　トラメチニブを用いた試験

Test article: GSK1120212B

Daily dose (mg/kg/day)	Start dose day (PND)	Study day (PND)	Rats male	female	Study number	Location in CTD
AUC0-t (ng·h/mL)						
0.01[b]	7	13	86.4	74.4	[2012N146940]	4.2.3.5.4-2
	7	21	68.9	54.9		
	7	35	10.2	12.3		
0.0125/0.08[d]	7	13	107	81.8	[2013N165537]	4.2.3.5.4-4
	7	22	125	119		
	7	45	82.2	131		
0.02[b]	7	13	240	256	2012N146940	4.2.3.5.4-2
	7	21	124	124		
	7	35	20.2	29.5		
0.025/0.17[d]	7	13	298	280	2013N165537	4.2.3.5.4-4
	7	22	285	293		
	7	45	219	392		
0.04/0.02[a]	7	13	710	600	2012N146940	4.2.3.5.4-2
0.05[b]	7	13	1380	1200	2012N146940	4.2.3.5.4-2
	7	21	604	469		
	7	35	74.3	89.1		
0.05/0.08[c]	7	22	189	226	2012N146940	4.2.3.5.4-2
	7	35	74.2	90.5		
0.05/0.17[c]	7	22	425	344	2012N146940	4.2.3.5.4-2
	7	35	172	220		
0.05/0.35[d]	7	13	774	662	2013N165537	4.2.3.5.4-4
	7	22	865	904		
	7	45	725	480		

2.6.7.3 B トラメチニブを用いた試験（続き）

Daily dose (mg/kg/day)	Start dose day (PND)	Study day (PND)	Rats male	male	Study number	Location in CTD
0/0.08[c]	7	22	67.6	58.7	2012N146940	4.2.3.5.4-2
	7	35	58.4	91.2		
0.13/0.06[a]	7	13	1938	1564	2012N146940	4.2.3.5.4-2
0/0.17[c]	7	22	161	147	2012N146940	4.2.3.5.4-2
	7	35	135	188		
0.04 (2 mg, Human)[e]			375 (Mean value for males and females)		-	-

PND = post-natal day.

a = Trametinib was given at a loading dose on PND 7 of 0.04, 0.13, 0.43, 1.3 and 4.3 mg/kg and daily thereafter of 0.02, 0.06, 0.21, 0.64 and 2.1 mg/kg/day.

b = Trametinib was given at doses of 0, 0.01, 0.02 or 0.05 mg/kg/day from PND 7 to 35.

c = Trametinib was given at doses of 0, 0.05/0.08, 0.05/0.17, 0/0.08 or 0/0.17 mg/kg/day from PND 7 to 21 with dose escalation occurring on PND 22 to 35.

d = Doses were escalated on PND 22, e.g. 0.0125/0.08 indicates 0.0125 mg/kg/day given from PND 7 to 21 followed by 0.08 mg/kg/day from PND 22 to 45.

e = Combined male and female steady state data from Clinical Study MEK114784. Subjects administered 2 mg/day.

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

2.6.7.4 A ダブラフェニブを用いた試験

Test article: GSK2118436A (parent)

Batch no.	Purity (%)	Impurities				Study number	Study type
		不純物A*	不純物B*	不純物C*	不純物D*		
		≤ 0.30%	≤ 0.15%	≤ 0.15%	≤ 0.15%		
JW211647-142P	99.6	0.33	ND	0.10	ND	[2011N215000]	Juvenile toxicity study (dose range finding)
						[2012N148838]	Juvenile toxicity study
JW212156-04P	99.6	0.36	ND	< 0.05	ND	[2014N204291]	Investigative juvenile toxicity study
JW211647-166P						[2013N164523]	Investigative juvenile renal toxicity study

ND = not detected

2.6.7.4 B トラメチニブを用いた試験

Test article: GSK1120212B

Batch no.	Purity (%)	Impurities			Study number	Study type
		不純物E*	不純物F*	不純物G*		
		≤ 0.15%	≤ 0.15%	≤ 0.15%		
091450	98.8	0.05	0.11	ND	[2012N146940]	Juvenile toxicity study (dose range finding)
					[2013N165537]	Juvenile toxicity study

ND = not detected

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

該当資料なし。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし。

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

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

2.6.7.15.1 幼若動物を用いた試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.15.1 Aダブラフェニブを用いた試験

Test article: GSK2118436A (parent)

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	PND 7 to 21 doses[a] (mg/kg/day)	PND 22 to 35 doses[a] (mg/kg/day)	No. per group / sex	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Oral Juvenile Tolerability / Dose Range Finding Study in Rats								
Rat / Crl:CD(SD)	Oral, gavage 0.5% (w/v) HPMC K15M, 0.1% (v/v) Tween® 80 in R.O. deionized water / suspension	Subset 1: 15 days	1 100 1000	NA NA NA	12 12 12	Based on mortality, clinical observations and notably reduced body weight gain, doses ≥ 50 mg/kg/day were not tolerated when given beginning on PND 7, whereas in older pups, doses of 100 or 300 mg/kg/day given beginning on PND 22 were tolerated, with only reduced body weight gain. The dose of 1000 mg/kg/day caused mortality resulting in early dose group termination by PND 14. At 100 mg/kg/day when given from PND 7 to 21, test article-related clinical observations and limited body weight gain occurred. Mortality, clinical observations and reduced body weight gain were observed in pups given 50 mg/kg/day from PND 7 to 35 and in pups given 50/300 mg/kg/day. For pups given 10/100 mg/kg/day, test articled-related clinical observations and reduced body weight gain occurred during the first 2 weeks of dosing. For pups given 10 mg/kg/day from PND 7 to 35, test article-related reductions in body weight gain occurred, predominately during the first 2 weeks of dosing. The dose of 1 mg/kg/day given from PND 7 to 21 was generally well tolerated. When given from PND 22 to 35, dose-related reductions in body weight gain were observed at ≥ 100 mg/kg/day.	[2011N121500]	4.2.3.5.4-1
		Subset 2: 29 days	0 10 50 10 50	0 10 50 100 300	10 10[b] 10[b] 10 10			
		Subset 3: 14 days	NA NA NA	0 100 300	10 10 10			

HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, NA = not applicable, PND = post-natal day, R.O. = reverse osmosis, SD = Sprague-Dawley. Subset 1: Dosing occurred on PND 7 to 21 for each dose. Subset 2: Dosing occurred on PND 7 to 35 for the 10 and 50 mg/kg/day groups. For the 10→100 and 50→300 mg/kg/day groups doses were escalated on Day 22. Subset 3: Dosing occurred on PND 22 to 35 for each dose.

a = Doses are expressed in terms of the parent compound.

b = Four additional litters were assigned to toxicokinetic blood collection on PND 13 or 21.

2.6.7.15.1 A　ダブラフェニブを用いた試験（続き）

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg/day)	No. of females per group[b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Investigative Oral Juvenile Toxicity Study with Dabrafenib in Female Rats							
Rat / Crl:CD(SD)	Oral, gavage 0.5% (w/v) HPMC K15M and 0.1% (v/v) Tween® 80 in purified water / suspension	PND 7 to 35	0 (control) 10/20[a]	56 36	Females were examined for vaginal opening and estrous cyclicity by vaginal cytology, and necropsied either just prior to vaginal opening, at first estrus or at second estrus. Age-matched controls for animals euthanized just prior to vaginal opening and at first estrus were included. Reproductive organs were examined histologically, including immunohistochemistry for Braf expression on selected control animals. GSK2118436 treatment induced vaginal opening approximately 4 days earlier than controls, along with thickening of the vulvar skin observed clinically, which corresponded to the microscopic observation of hyperplasia/hyperkeratosis. Vaginal opening in animals given GSK2118436 was associated with focal increases in epithelial hyperplasia and keratinization of the distal vagina and occurred without an early onset of estrous cyclicity.	[2014N204291]	4.2.3.5.4-5

HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, PND = post-natal day, SD = Sprague-Dawley.

a = The first value was given on PND 7 to 21 and the second value was given from PND 22 to 35.

b = Necropsy subsets of up to 10 females/subset/group were formed as animals reached criteria (vaginal depression, first estrus, second estrus, or age-matched controls). Extra females not assigned to necropsy subsets were euthanized and discarded. Males were included in the study only to mimic the conditions of the juvenile toxicity study with a balanced sex ratio.

2.6.7.15.1 A　ダブラフェニブを用いた試験（続き）

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg/day)	No. of females per group[b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Oral Investigative Renal Study in Juvenile Rats							
Rat / Crl:CD(SD)	Oral, gavage 0.5% (w/v) HPMC K15M and 0.1% (v/v) Tween® 80 in water / suspension	PND 7 to 13, 14 to 21, 22 to 27, 28 to 35 or 7 to 35	0 (control) 10/20[a]	10	There was a decrease in body weight gain for the pups treated from PND 7 to 13. In the preweaning treatment intervals (PND 7 to 13 and PND 14 to 21), there were marked test article-related kidney effects: increased kidney weight, high incidence of renal tubular deposits, dilation of cortical and medullary tubules, cortical cysts, degeneration of cortical and medullary tubules, suppurative inflammation, and epithelial hyperplasia, elevated urine RPA-1, clusterin, NGAL, KIM-1, NAG, albumin and/or total protein and serum urea. Pups that started dosing after weaning, PND 21 and older, did not have renal tubular deposits and generally had lower incidence and severity of renal findings. RPA-1 was the only urine parameter that remained elevated postweaning, but to a lesser magnitude than preweaning elevations. Imaging mass spectroscopy revealed the renal tubular deposits were a heterogeneous mixture containing calcium, potassium, phosphate, lipids and other material; the deposits were devoid of any GSK2118436-related material. On PND 14, GSK2118436 and three of its metabolites were detected diffusely and/or focally in the kidneys from pups treated from PND 7 to 13, but were not present in older juvenile kidneys evaluated on PND 36 after treatment from PND 7 to 35.	[2013N164523]	4.2.3.5.4-6

2.6.7.15.1 A　ダブラフェニブを用いた試験（続き）

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg/day)	No. of females per group[b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
					Quantification of kidney homogenates showed that the highest concentration of GSK2118436-related material occurred in animals dosed from PND 7 to 13 and assessed on PND 14, and was present as metabolites. The predominant metabolite was M4 followed by M7 and M8 which was generally consistent with systemic parent and metabolite levels in the GLP study at the time of tissue collection. In groups which were assessed on PND 22 or older (n = 3), markedly lower levels of M4, M7 and M8 were observed with many instances of levels below the limit of quantification. GSK 2118436 (parent) was not detected in kidney tissue in any treatment age group, but was observed in the midline section by MALDI IMS in the younger pups.		

HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, IMS = imaging mass spectrometry, KIM-1 = kidney injury molecule 1, MALDI = matrix assisted laser desorption/ionization, NAG = N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NGAL = neutrophil gelatinase-associated lipocalin, PND = post-natal day, RPA-1 = renal papillary antigen 1, SD = Sprague-Dawley.

a = Dose level was escalated as pups aged to maintain similar systemic exposure; pups received 10 mg/kg/day from PND 7 to PND 21, and then 20 mg/kg/day from PND 22 to PND 35. Due to the different ages of the treatment periods, rats may have received only one dose level, but the dose group is referred to as 10/20 mg/kg/day for consistency in the report and because systemic exposure is not intended to be different.

2.6.7.15.1 B トラメチニブを用いた試験

Test article: GSK1120212B

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg/day)	No. of females per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
A Dose Range Finding Oral Gavage Study in the Juvenile Sprague-Dawley Rat							
Rat / Crl:CD(SD)	Oral (gavage) 1.5 (w/v) % HPMC (P603), 5.0 (w/v) % Mannitol (P60) and 0.2 (w/v) % sodium lauryl sulfate / suspension	Tolerability phase: (Subset 1): Up to 15 days PND 7 to 21	0.04[a]/0.02[b] 0.13[a]/0.06[b] 0.43[a]/0.21[b] 1.3[a]/0.64[b] 4.3[a]/2.1[b]	18[c]	For Subset 1 There was test article-related mortality at doses ≥ 0.13/0.06 mg/kg/day. One death occurred at 0.04/0.02 mg/kg/day and was attributed to a dosing error on PND 14. In pups given ≥ 0.13/0.06 mg/kg/day, death was generally preceded by test article-related clinical signs of decreased motor activity, mild and moderate dehydration (based on skin turgor), cold to touch, lost righting reflex, a pale appearance to the whole body, yellow ears and extremities, gasping, bradypnea and thin body condition. From PND 17 to 20, remaining pups had mean body weight losses. There were no noteworthy findings at 0.04/0.02 mg/kg/day.	[2012N146940]	4.2.3.5.4-2
		Dose range finding phase (Subset 2): 29 days	0 (control)[d] 0.01[d] 0.02[d] 0.05[d]	10[c]	For Subset 2 One male and one female pup in the control group and three male and two female pups in the 0.05 mg/kg/day dose group were found dead or euthanized between PND 16 and 32. Macroscopic observations in these animals included spongy lungs or perforations of the trachea and/or lungs; therefore, these deaths were attributed to dosing errors.		

2.6.7.15.1 B　トラメチニブを用いた試験（続き）

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg/day)	No. of females per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
					Generally, test article-related clinical signs in surviving male and female pups occurred at 0.05 mg/kg/day. Clinical observations in the male pups included whole body pale in appearance, mild to moderate dehydration, hyperpnea, pale extremities, ptosis, cold to touch, hunched posture, ungroomed coat, thin body condition and pale appearance to the ears. Generally, from PND 7 to 21 body weight and body weight gains were comparable among all dose groups. Body weight gains were reduced in male pups given 0.5 mg/kg/day and female pups given ≥ 0.02 mg/kg/day from PND 22 to 35. Due to decreased exposure from PND 13 to 21 in Subset 2, dose escalation was done in Subset 3.		
		Dose range finding phase (Subset 3): 29 days	0 (control)[e] 0.05[e]/0.08[e] 0.05[e]/0.17[e] 0[e]/0.08[e] 0[e]/0.17[e]	10[f]	For Subset 3 There was one control group male pup found dead on PND 17. There were two female pups found dead in the 0.05/0.17 mg/kg/day and three female pups found dead in the 0/0.17 mg/kg/day dose group. These deaths were presumed to be attributed to dosing errors because clinical observations included gasping after dosing or macroscopic observations of spongy lungs or because the deaths occurred during the period when the pups were receiving the control article. At 0.05/0.08 and 0.05/0.17 mg/kg/day, test article-related reductions in body weight gains occurred from PND 7 to 21 in male pups (0.85 × and 0.84 × control, respectively) and in female pups (0.88 × and 0.86 × control, respectively). From PND 22 to 35, test article-related reductions in body		

2.6.7.15.1 B　トラメチニブを用いた試験（続き）

Species / strain	Method of administration (vehicle / formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg/day)	No. of females per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
					weight gains continued after dose escalation in both male and female rats at doses of 0.05/0.08 and 0.05/0.17 mg/kg/day (to 0.88 × control and to 0.79 × control, respectively). Additionally, test article-related reductions in body weight gain occurred from PND 22 to 35 in male and female rats at 0/0.08 and 0/0.17 mg/kg/day (to 0.88 × control and to 0.91 × control, respectively).		

BSA = body surface area, HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, PND = post-natal day, SD = Sprague-Dawley.

a = Dose on PND 7. Individual dose volumes were determined based upon BSA calculated from the most recently collected body weight; BSA (m^2) = 10.5 × (body weight in grams)$^{2/3}$ / 10^4. For reporting consistency, doses for Subset 1 were referred to in the text as mg/kg/day, although were actually dosed using mg/m^2. Conversion from mg/m^2 to mg/kg are approximate and were calculated using a conversion (km) factor of 4.6.

b = Dose on PND 8 to 13 (pups assigned to toxicokinetic blood sample collection) or PND 8 through 21 (pups assigned to the main study). Doses are expressed in terms of the parent compound. Individual dose volumes were determined based upon BSA calculated from the most recently collected body weight; BSA (m^2) = 10.5 × (body weight in grams)$^{2/3}$ / 10^4. For reporting consistency, doses for Subset 1 were referred to as mg/kg/day, although were actually dosed using mg/m^2. Conversion from mg/m^2 to mg/kg are approximate and were calculated using a conversion (km) factor of 4.6.

c = For subset 1, 1 or 2 pups per sex per time point were selected for blood collection on PND 13. For subset 2, blood samples for TK were collected on 1 or 2 pups per sex per time point per group on PND 13, 21, and 35.

d = Doses on PND 7 to 13 (pups assigned to toxicokinetic sample collection) or PND 7 to 35 (pups assigned to the main study).

e = Dosing was initiated on PND 7, with dose escalation on PND 22.

f = 1 or 2 juvenile rat pups per group per time point were selected for blood collection.

2.6.7.15.2　幼若動物を用いた試験：重要な試験

2.6.7.15.2 A　　ダブラフェニブを用いた試験

Report title: GSK2118436A: Oral Juvenile Toxicity Study in Rats (From Days 7 to 35 of Age) Followed by a 6 Week Off-Drug Period

Test article: GSK2118436A (parent)

Species / strain: Rats / Crl:CD(SD)

Duration of dosing: PND 7 to 35 inclusive or PND 22 to 35 inclusive

Study no.: [2012N148838]

Initial age: 7 days of age or 22 days of age (PND)

Duration of postdose: 6 weeks

Location in CTD: 4.2.3.5.4-3

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

Method of administration: Oral gavage, once daily

GLP compliance: Yes

Vehicle / formulation: 0.5% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K15M and 0.1% (v/v) Tween® 80 in ultra pure water / suspension

Litters Culled: Culled on PND 4 to 4/sex/litter (main/off-drug / behaviour / PND 35 TK litters) or to 5/sex/litter (PND 13 and 22 TK litters)

Special features: Toxicokinetic evaluation of parent and 3 metabolites on PND 13, 22 and 35, dose escalation on PND 22; Behavioral Performance (learning and memory evaluations), 6 week off-drug evaluation; Animals scheduled for behavior only, and not off-drug study animals, were euthanized within 1 week of the completion of the behavior testing phase. Organs were not weighed, and no tissues were retained.

No observed-adverse effect level (NOAEL): Not determined.

Daily dose (mg/kg/day) (PND 7 to 35)[a]		**0 (Control)**		**1/3**		**10/20**		**0/20**		**0/200**	
		M: 30	**F: 30**	**M: 30**	**F: 30**	**M: 30**	**F: 30**	**M: 30**	**F: 30**	**M: 30**	**F: 30**
Number of animals											
Main study		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Off-drug		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Toxicokinetics (n = 2 or 3/dose/point):		12	12	35	35	35	35	20	20	20	20
GSK2118436 Parent											
AUC0-t (µg.h/mL):	PND 13	NA	NA	5.10	3.29	12.9	13.1	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	3.99	4.71	22.3	17.8	21.8	17.1	63.7	92.6
	PND 35	NA	NA	2.14	1.92	7.11	6.21	7.40	7.89	11.0	15.9

2.6.7.15.2 A　幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：ダブラフェニブ（続き）

Daily dose (mg/kg) (PND 7 to 35)[a]		0 (Control)		1/3		10/20		0/20		0/200	
		M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30
Cmax (µg/mL):	PND 13	NA	NA	0.724	0.664	2.51	2.51	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	0.870	1.07	2.84	3.30	3.85	4.39	7.98	7.26
	PND 35	NA	NA	0.591	0.579	1.45	1.28	1.47	1.63	1.93	2.27
GSK2298683 (M4)											
AUC0-t (µg.h/mL):	PND 13	NA	NA	25.6	25.8	148	129	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	20.2	11.8	97.8	67.0	86.0	63.1	120	171
	PND 35	NA	NA	10.2	3.44	31.2	17.9	28.0	20.0	60.7	38.1
Cmax (µg/mL):	PND 13	NA	NA	1.22	1.41	7.41	6.56	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	1.74	1.08	8.44	6.08	6.65	5.06	6.01	11.3
	PND 35	NA	NA	1.44	0.42	3.03	1.46	3.44	1.49	5.87	2.82
GSK2285403 (M7)											
AUC0-t (µg.h/mL):	PND 13	NA	NA	13.5	12.6	46.9	43.1	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	9.30	9.35	47.0	42.2	46.3	39.1	86.8	160
	PND 35	NA	NA	2.92	5.76	9.32	18.1	11.4	22.9	14.8	30.8
Cmax (µg/mL):	PND 13	NA	NA	0.83	0.84	3.86	4.01	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	1.54	1.19	4.56	5.59	4.60	4.85	9.08	12.4
	PND 35	NA	NA	0.50	0.76	1.55	3.12	1.53	2.76	2.26	2.71
GSK2167542 (M8)											
AUC0-t (µg.h/mL):	PND 13	NA	NA	0.26	0.44	2.57	2.37	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	ND	ND	3.05	2.23	ND	ND	1.23	1.70
	PND 35	NA	NA	ND	ND	0.50	ND	0.15	ND	1.41	0.72
Cmax (µg/mL):	PND 13	NA	NA	0.018	0.022	0.157	0.111	NA	NA	NA	NA
	PND 22	NA	NA	0.030	0.018	0.244	0.216	0.047	0.028	0.068	0.126
	PND 35	NA	NA	0.013	ND	0.032	0.013	0.040	0.014	0.120	0.045

2.6.7.15.2 A　幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：ダブラフェニブ（続き）

Daily dose (mg/kg) (PND 7 to 35)[a]		0 (Control)		1/3		10/20		0/20		0/200	
		M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30
Noteworthy Findings:											
Mortality	Main Study and Off-Drug	0	0	0	1[e]	0	0	1[b]	0	0	1[b]
	Toxicokinetics	0	0	1[d]	0	2[d]	1[d]	0	0	0	0
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight[c] (%[a])	PND 7	18.60 g	17.87 g	0.96	0.94*	0.95	0.96	0.96	0.94*	0.97	0.96
	PND 13	33.97 g	32.95 g	0.96	0.95*	0.92*	0.92*	0.98	0.96	0.99	0.97
	PND 21	60.07 g	57.88 g	0.94*	0.94*	0.91*	0.91*	0.94*	0.93*	0.97	0.96
	PND 28	104.5 g	94.4 g	0.91*	0.92*	0.86*	0.88*	0.91*	0.90*	0.87*	0.87*
	PND 35	165.3 g	135.5 g	0.91*	0.92*	0.87*	0.92*	0.91*	0.92*	0.86*	0.87*
	PND 77	434.3 g	244.3 g	0.93*	0.98	0.92*	1.06	0.95	0.96	0.93*	0.98
Body Weight Changes[c] (%[a])											
	PND 7 to 13	15.37 g	15.08 g	0.96	0.96	0.88*	0.86*	1.00	0.98	1.01	0.98
	PND 14 to 21	23.12 g	21.88 g	0.92*	0.94	0.90*	0.90*	0.91*[b]	0.93*[b]	0.95	0.95
	PND 22 to 28	40.9 g	33.2 g	0.90	0.92	0.83*	0.89*	0.87*	0.86*	0.73*	0.73*
	PND 29 to 35	53.0 g	35.3 g	0.89*	0.93	0.89*	1.01	0.91*	0.94	0.85*	0.89*
	PND 21 to 35	105.2 g	77.6 g	0.89*	0.91*	0.85*	0.93*	0.89*	0.91*	0.79*	0.80*
	PND 35 to 77	268.5 g	108.9 g	0.95	1.06	0.96	1.22*	0.97	1.01	0.97	1.12*
Food Consumption[c] (%[a])											
	PND 21 to 35	598.5 g	514.5 g	0.88	0.86	0.87	0.91	0.87	0.91	0.87	0.84
	PND 35 to 77	2552.4 g	1666.6 g	0.87	0.85	0.88	0.99	0.83	0.94	0.87	0.87
Sexual Maturation											
Day of vaginal opening		NA	31.7	NA	31.3	NA	27.7*	NA	29.0*	NA	28.7*
Day of preputial separation		40.6	NA	40.2	NA	39.7	NA	38.9*	NA	39.8	NA

2.6.7.15.2 A　幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：ダブラフェニブ（続き）

Daily dose (mg/kg) (PND 7 to 35)[a]	0 (Control)		1/3		10/20		0/20		0/200	
	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Behavioral Performance	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry										
Alkaline phosphatase (U/L)										
PND 36	273	197	271	228	231	188	274	217	219	200
PND 77	136	94.5	139	92.4	163	90.0	159	97.1	145	105
Urea (mmol/L)										
PND 36	3.54	3.81	4.20	4.64	4.60	4.93*	4.17	4.53	4.36	4.54
PND 77	5.20	5.46	5.47	4.63	5.68	5.54	4.97	4.80	5.45	5.24
Creatinine (µmol/L)										
PND 36	15.3	19.8	18.0	18.0	19.8[f]	18.0	18.0	18.9	18.0[f]	18.0
PND 77	26.9	31.0	26.9	26.0	27.8	27.8	26.9	26.8	28.6	29.4
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Necropsy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Measurements										
Femur lengths (absolute, mm)										
PND 36[g]	26.35	25.36	25.95	24.82	25.22*	23.44*	25.74	24.70	25.18*	24.68
PND 77[g]	38.72	33.84	38.01	33.42	35.79*	33.86	37.82	33.61	37.69	33.37
Tibia lengths (absolute, mm)										
PND 36[g]	30.81	30.06	30.27	28.96*	29.06*	27.69*	30.17	29.06*	29.36	29.13
PND 77[h]	43.03	37.98	42.37	37.65	40.42	37.80	42.35	38.02	42.12	37.87

2.6.7.15.2 A　幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：ダブラフェニブ（続き）

Daily dose (mg/kg) (PND 7 to 35)[a]	0 (Control)		1/3		10/20		0/20		0/200	
	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30
Organ Weights[c]										
Thymus (absolute)										
PND 36	0.569 g	0.440 g	0.79*	0.95	0.81*	0.86	0.80*	0.87	0.78*	0.85
PND 77	0.438 g	0.380 g	1.02	1.06	0.98	1.09	1.06	1.02	0.97	1.00
Microscopic Observations										
(End of Dosing Period - PND 36)										
No. of animals examined:	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney										
Cyst[i]	3	1	1	1	8	8	1	1	0	2
Basophilia: tubular	3	1	5	3	8	6	8	5	4	3
Dilatation: pelvis	0	0	1	0	1	4	0	0	1	0
Dilatation: tubular	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Deposits: tubular[j]	0	0	3	2	9	10	0	1	1	0
Transitional cell hyperplasia, pelvis	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Fibrosis/inflammation	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Stomach										
Hyperplasia/hyperkeratosis, non-glandular	0	0	0	0	2	2	1	1	4	2
Neutrophilic inflammation	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Thymus										
Lymphoid apoptosis	0	0	NE	1	0	1	1	1	0	3
Bone - Femur/Tibia										
Physeal hypertrophy	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.15.2 A　幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：ダブラフェニブ（続き）

Daily dose (mg/kg) (PND 7 to 35)[a]	0 (Control)		1/3		10/20		0/20		0/200	
	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30	M: 30	F: 30
Microscopic Observations										
(Off-drug period - PND 77)										
No. of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney										
Basophilia: tubular	5	1	3	3	9	8	3	1	2	0
Cyst	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0
Dilatation: pelvis	0	1	0	0	4	2	0	0	1	0
Dilatation: tubular	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
Deposits: tubular	0	0	5	1	8	10	0	2	1	4
Stomach										
Neutrophilic inflammation	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Bone - Femur/Tibia										
Physeal hypertrophy	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Epididymis										
Oligo/aspermia	0	NA	0	NA	3	NA	0	NA	3	NA
Testis										
Degeneration/atrophy: seminiferous epithelium	1	NA	0	NA	4	NA	0	NA	4	NA
Dilatation: tubular	0	NA	0	NA	4	NA	0	NA	4	NA

F = female, HPMC = hydroxypropyl methlycellulose, M = male, NA = not applicable, ND = not determined, insufficient data to calculate AUC, NE = not examined, PND = post-natal day, SD = Sprague-Dawley, TK = toxicokinetics. -: No noteworthy findings.

a = Doses were escalated/initiated on PND 22, e.g., 1/3 indicates 1 mg/kg/day GSK2118436A given from PND 7 to 21 followed by 3 mg/kg/day from PND 22 to 35; 0/20 indicates vehicle given from PND 7 to 21 and GSK2118436A given from PND 22 to 35.

b = Not test item-related, occurred while receiving vehicle only.

c = For controls, group mean is shown. For treated groups, the magnitude of change relative to controls is shown.

d = Not test item-related - due to problems with blood collection, gavage error, or accidental trauma.

e = Not test item-related - was considered an isolated occurrence at a lower dose (not preceded by clinical observations or body weight loss) and there were no test item-related deaths at higher doses.

f = Individual changes were apparent in 2/10 males given 10/20 and 1/10 male given 0/200 mg/kg/day, up to 1.76X control (3004, 3008, 5002).

g = Cube root analysis showed no differences from controls.

h = Cube root analysis showed no differences from controls, except for 10/20 mg/kg/day females at PND 77, which had statistical significance on tibia length.

i = Cortical cysts were frequently associated with localized fibrosis and/or inflammatory cell infiltration.

j = Slight interstitial fibrosis or inflammation secondary to deposits was noted at 10/20 mg/kg/day.

* = At least $p \leq 0.05$ (Dunnett or Dunn). Statistical significance is based on raw data (not on the magnitude difference from control).

2.6.7.15.2 B　　トラメチニブを用いた試験

Report title: GSK1120212B: Oral Juvenile Toxicity Study in Rats (from Day 7 to 45 of age) followed by a 6-Week Off-Drug Period

Test article: GSK1120212B

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

Duration of dosing: PND 7 to 45

Study no.: [2013N165537]

Initial age: 7 days of age (PND)

Duration of postdose: 6 weeks

Location in CTD: 4.2.3.5.4-4

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

Method of administration: Oral by gavage, once daily

GLP compliance: Yes

Vehicle / formulation: 1.5% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose [HPMC (P603)]; 5.0% mannitol (P60) and 0.2% (w/v) sodium lauryl sulfate (SLS) / suspension

Special features: None.

No observed-adverse effect level (NOAEL): Based on adverse test article-related microscopic findings in bone and mineralization in the stomach at all doses tested, the NOAEL could not be determined in this study.

Daily Dose (mg/kg/day)[a]		**0 (Control)**		**0.0125/0.08[a]**		**0.025/0.17[a]**		**0.05/0.35[a]**	
		M: 20	**F: 30**	**M: 20**	**F: 30**	**M: 20**	**F: 30**	**M: 20**	**F: 30**
Number of animals									
Main study		10	10	10	10	10	10	10	10
Off-drug		10	20	10	20	10	20	10	20
Toxicokinetics:	PND 13	6	6	15	15	15	15	15	15
	PND 22	6	6	10	10	10	10	10	10
	PND 45	10	10	10	10	10	10	10	10
Toxicokinetics:									
AUC0-t (ng.h/mL)	PND 13	NA	NA	107	81.8	298	280	774	662
	PND 22	NA	NA	125	119	285	293	865	904
	PND 45	NA	NA	82.2	131	219	392	725	480
Cmax (ng/mL)	PND 13	NA	NA	5.57	3.82	16.9	13.5	35.9	35.7
	PND 22	NA	NA	10.8	7.78	22.7	21.0	79.4	64.9
	PND 45	NA	NA	6.65	9.16	16.1	27.0	58.4	40.7

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Mortality								
Main study and off-drug	3[b]	0	0	1[c]	2[b]	0	2[b]	0
Toxicokinetics	1[b]	2[b]	1[b]	1[b]	0	0	1[d]	2[b,d]
Clinical Observations - No. observations / No. rats								
Scabs[e] (PND 7 to 46)	0	0	0	0	1/1	32/9	124/14	190/28
Scabs[e] (PND 47 to euthanasia)	0	24/1	0	18/1	90/5	237/15	137/8	360/19
Sparse haircoat (neck, head, back, underside, limbs and/or generalized)[e] (PND 47 to euthanasia)	0	0	0	0	0	80/6	31/4	319/17
Ungroomed coat (PND 47 to euthanasia)	0	0	0	0	0	0	4/1	23/2
Partially closed eyes (PND 47 to euthanasia)	0	0	0	0	0	0	15/1	26/2
Red discoloration on fore and hind limbs (PND 47 to euthanasia)	0	0	0	0	0	0	0	15/2
Body Weight[f]								
PND 45	240.4 g	176.4 g	1.00	1.01	0.94*	0.97	0.80**	0.91**
PND 87	508.8 g	285.8 g	1.05	1.00	0.99	0.98	0.87**	0.95
Body Weight Changes[f]								
PND 35 to 42	63.5 g	34.5 g	1.01	1.03	0.89**	0.91*	0.71**	0.88**
PND 42 to 45	26.3 g	13.2 g	1.06	0.97	0.92	0.87	0.56**	0.58**
PND 45 to 87	270.0 g	110.4 g	1.07	0.97	1.02	0.99	0.92	1.01
Food Consumption[f,g]								
PND 42 to 45	70.4 g/day	49.9 g/day	0.98	0.94	0.85	1.00	0.71	1.00
PND 45 to 87	28.8 g/day	18.8 g/day	1.05	0.99	1.01	1.04	0.92	1.04

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]		0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
		M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Sexual Maturation									
Day of Vaginal Opening		NA	31.8	NA	32.2	NA	32.3	NA	34.5**
Body weight at opening[f]		NA	108.2 g	NA	1.05	NA	1.03	NA	1.09**
Day of preputial separation		45.4	NA	46.7	NA	49.1	NA	53.0*	NA
Body weight at separation[f]		246.6 g	NA	1.07	NA	1.07	NA	1.01	NA
Estrous cyclicity (No of cycles/14 days)		NA	3.2	NA	2.8	NA	2.8	NA	2.7
Ophthalmoscopy									
Corneal dystrophy - No. rats (No. eyes) Main Study		0 (0)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	7 (10)	0 (0)	9 (16)	4 (7)
Corneal dystrophy - No. rats (No. eyes) off-drug		1 (2)	1 (2)	2 (2)	2 (4)	7 (12)	6 (9)	10 (19)	9 (12)
Hematology[f]									
Neutrophil (10^3/cmm)	PND 46	1.41	1.03	1.07	1.41	2.39*	4.75*	4.56*	4.99*
Monocytes (10^3/cmm)	PND 46	0.34	0.31	1.03	1.19	1.50*	2.52*	2.15*	1.74*
Fibrinogen (mg/dL)	PND 46	285	273	1.03	1.04	1.08	1.42*	1.49*	1.49*
Erythrocytes (10^6/cmm)	PND 46	6.80	6.85	0.96	1.01	0.93	1.00	0.85*	0.88*
Hemoglobin (g/dL)	PND 46	14.3	14.5	0.97	0.99	0.93*	0.96	0.83*	0.82*
Hematocrit (%)	PND 46	43.5	42.9	0.97	1.01	0.94	0.98	0.89*	0.89*
MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	PND 46	33.0	33.8	1.00	0.99	0.98	0.98	0.93*	0.92*
MCV, mean cell volume (fL)	PND 46	63.9	62.6	1.02	1.00	1.02	0.99	1.05	1.01
Red cell distribution width (%)	PND 46	14.6	14.0	1.01	1.01	1.08	1.07*	1.27*	1.22*
Lymphocytes (10^3/cmm)	PND 46	9.14	8.25	0.76*	0.78*	0.57*	0.54*	0.39*	0.37*
Coagulation		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry[f]									

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]		0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
		M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Phosphorous (mg/dL)	PND 46	9.56	8.75	1.05	1.02	1.11*	1.10	1.18*	NE
Phosphorous (mg/dL)	PND 88/89	7.14	6.65	0.96	1.06	0.99	1.12*	1.09*	1.11*
Aspartate aminotransferase (IU/L)	PND 46	80	65	1.09	1.14	1.34*	2.48*	2.61*	2.45*
Alanine aminotransferase (IU/L)	PND 46	34	30	1.32	1.13	1.71*	2.10*	2.76*	2.90*
Albumin (g/dL)	PND 46	3.16	3.35	0.93	0.93*	0.84*	0.78*	0.68*	0.53*
Total protein (g/dL)	PND 46	5.14	5.26	0.93*	0.95*	0.89*	0.86*	0.89*	NE
Albumin:globulin ratio	PND 46	1.60	1.76	0.99	0.94	0.87	0.74*	0.55*	NE
Calcium (mg/dL)	PND 46	10.37	10.61	0.97	0.97	0.95*	0.94*	0.89*	0.86[i]
Urea (mg/dL)	PND 46	9	11	1.22	1.09	1.22	1.82*	2.22*	2.7[i]
Cholesterol (mg/dL)	PND 46	73	67	0.85	1.06	0.93	0.79	0.66*	NE
Triglycerides (mg/dL)	PND 46	45	31	0.84	0.77	0.55*	0.48*	0.49*	NE
Glucose (mg/dL)	PND 46	160	172	0.96	0.95	0.91	0.81*	0.64*	0.63[i]
Urinalysis[f]									
Protein/creatinine ratio	PND 46	1.98	0.52	0.64	0.73	0.89	1.25	0.92	2.92
Femur Lengths[f]	PND 46	31.2 mm	28.9 mm	0.96**	1.01	0.93**	0.98	0.85**	0.91**
	PND 88/89	39.2 mm	36.0 mm	1.01	0.98	0.95**	0.94	0.78**	0.79**
Organ Weights[f] (relative to BW) PND 46									
Heart		0.453	0.475	0.94	0.95	1.03	1.01	1.14**	1.07
Ovaries, paired		NA	0.048	NA	0.83*	NA	0.85	NA	0.56**
Testes, paired		0.999	NA	0.96	NA	1.02	NA	1.08*	NA
Prostate		0.117	NA	0.95	NA	1.00	NA	0.78*	NA
Liver		4.043	3.973	0.90**	0.94**	0.86**	0.93	0.82**	0.92**

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Spleen	0.311	0.300	0.78*	0.73**	0.73**	0.85*	1.06	1.05
Adrenals, paired	0.02	0.032	1.00	0.94	1.05	1.19*	1.30	1.25**
Thymus	0.323	0.367	1.04	0.89	0.83*	0.74**	0.72**	0.58**
Organ Weights[f] (relative to BW) PND 88/89								
Heart	0.357	0.381	0.99	1.04	0.99	1.08	1.13**	1.21**
Thymus	0.105	0.139	1.04	1.18	1.02	1.17	1.14	1.40**
Macroscopic Examination PND 46								
Number of animals	11	10	10	10	12	10	10	10
Lymph nodes - Enlarged[h]	0	0	0	0	1	4	8	9
Liver - Dark area	0	0	0	0	0	0	3	1
Femur - Distal end enlarged	0	0	2	2	4	7	0	1
Femur - Short	0	0	0	0	1	0	8	7
Tibial joint - Enlarged	0	0	0	0	4	1	10	9
Prostate/Seminal vesicles - Small	0	NA	0	NA	0	NA	4	NA
Macroscopic Examination PND 88/89								
Number of animals	12	20	10	21	10	20	12	20
Femur - Short	0	0	0	0	0	0	8	9
Tibial joint - Enlarged	0	0	0	0	0	0	5	3
Microscopic Examination Main Study - PND 46								
Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Femur								
Thickening: physis	0	0	2	2	8	10	10	10
Degeneration: physis	0	2	1	0	7	3	10	9

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Necrosis/increased resorption: primary spongiosa	0	0	1	2	8	9	9	10
Chondrocyte retention: primary spongiosa	0	0	0	0	1	1	5	1
Widening: physeal region	0	0	0	0	5	4	5	9
Tibia								
Widening: physeal region	0	0	0	0	1	1	10	9
Thickening: physis	0	0	0	0	4	1	10	9
Necrosis/increased resorption: primary spongiosa	0	0	0	0	1	0	10	9
Degeneration: physis	0	0	0	0	0	0	1	3
Chondrocyte retention: primary spongiosa	0	0	0	0	0	0	1	2
Sternum								
Chondrocyte retention: primary spongiosa	0	0	0	0	0	0	1	2
Stomach								
Mineralization	0	0	9	8	10	10	10	10
Degeneration/dilatation: glandular	0	0	0	0	5	4	8	8
Eye								
Mineralization: cornea	0	0	0	0	0	1	3	0
Mineralization: conjunctiva	0	0	1	1	2	0	0	0
Dystrophy: cornea	0	0	0	0	0	0	8	1
Inflammation: cornea	0	0	0	0	0	0	1	1
Exudate: anterior compartment	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney								

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Degeneration: tubular	0	0	0	0	0	4	3	5
Mineralization	0	0	0	0	4	2	8	7
Liver								
Necrosis	0	0	0	0	0	1	4	5
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1	0
Reactive sinusoidal lining cells	0	0	1	0	0	1	3	0
Adrenal								
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	1
Hypertrophy: cortical	0	0	0	0	2	3	5	7
Skin								
Acanthosis	0	0	0	0	4	9	7	9
Ulceration/Erosion	0	1	0	0	1	6	3	4
Inflammation	0	0	0	0	1	3	0	1
Spleen								
Lymphoid depletion	0	0	0	0	0	2	5	6
Extramedullary hematopoiesis: increased	1	4	1	0	1	7	7	9
Thymus								
Mineralization	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoid depletion	0	0	0	0	2	4	9	7
Necrosis	1	0	1	2	4	4	9	9
Bone Marrow								
Increased myeloid cellularity	0	0	0	1	3	5	7	7
Necrosis	0	0	0	1	2	2	5	3
Lymph Nodes								

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Mandibular: mineralization	NE	0	NE	0	0	0	1	0
Mandibular: hyperplasia: lymphoid	0	0	0	0	0	0	4	1
Mandibular: necrosis	0	0	0	0	0	0	4	7
Mandibular: plasmacytosis	0	0	2	2	1	4	4	10
Mesenteric erythrocytosis/hemorrhage	0	0	1	0	1	0	7	2
Lymph Nodes draining skin lesions								
Plasmacytosis	0	0	0	0	1	2	6	9
Thrombosis	0	0	0	0	0	0	1	0
Ovary								
Decreased no. corpora lutea	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7
Uterus								
Hypertrophy: surface epithelium	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5
Mammary Gland								
Terminal end buds prominent	0	1	2	2	1	5	0	6
Aortic Arch								
Mineralization	0	0	0	0	0	0	4	0
Lung								
Macrophage accumulation	1	0	1	0	0	1	5	5
Nasal Cavities/Sinuses								
Mineralization	6	5	9	6	10	6	10	10
Inflammation	0	0	1	2	7	3	9	8
Degeneration: olfactory epithelium	0	0	1	2	1	3	2	1
Harderian Gland								
Atrophy	0	0	0	0	0	0	0	2
Duodenum								

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Necrosis: cryptal	0	0	0	0	0	0	1	1
Jejunum								
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1	0
GALT[j]								
Lymphoid depletion	0	0	0	0	0	0	5	0
Trachea								
Mineralization	0	0	0	1	0	0	0	3
Urinary Bladder								
Mineralization	0	0	0	0	1	0	2	0
Microscopic Examination - Off-drug								
Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Femur								
Thinning/loss: physis	0	0	6	3	6	8	9	10
Degeneration: physis	0	0	3	0	6	0	2	0
Increased resorption/loss: primary spongiosa	0	0	2	2	7	1	9	10
Chondrocyte retention: primary spongiosa	0	0	1	0	6	1	3	4
Widening: physeal region	0	0	0	0	0	0	6	9
Fracture	0	0	1	0	0	0	0	0
Tibia								
Thinning/loss: physis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	5	2
Widening: physeal region	NE	NE	NE	NE	NE	NE	5	3
Degeneration: physis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3	0
Increased resorption/loss: primary	NE	NE	NE	NE	NE	NE	4	2

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
spongiosa								
Chondrocyte retention: primary spongiosa	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	1
Fibrosis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	0
Stomach								
Mineralization	0	0	10	9	10	9	10	9
Degeneration/dilatation: glandular	0	0	1	0	0	0	1	0
Eye								
Dystrophy: cornea	1	0	0	0	0	1	2	0
Mineralization: cornea	0	0	0	0	2	0	3	1
Mineralization: conjunctiva	0	0	0	0	0	0	4	1
Aortic Arch								
Mineralization	0	0	NE	NE	NE	NE	3	1
Kidney								
Mineralization	0	0	1	0	5	5	7	7
Degeneration: tubular	0	0	0	0	0	0	1	0
Basophilia: tubular	7	1	7	2	8	5	10	8
Nasal Cavities/Sinuses								
Mineralization	7	8	7	6	5	5	10	10
Inflammation	0	0	0	0	1	1	0	1
Degeneration: olfactory epithelium	0	0	0	1	0	2	0	0
Deviation: septum	0	0	0	0	0	0	1	1
Thymus								
Hemorrhage	1	0	NE	NE	NE	NE	4	0
Trachea								

2.6.7.15.2 B 幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験：トラメチニブ（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Control)		0.0125/0.08[a]		0.025/0.17[a]		0.05/0.35[a]	
	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30	M: 20	F: 30
Mineralization	0	0	1	0	0	1	0	1
Liver								
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1	0

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, - No noteworthy findings, BW = body weight, F = female, GALT = gut-associated lymphoid tissue, HPMC = hydroxypropyl methylcellulose, M = male, NA = not applicable, NE = not evaluated, SLS = sodium lauryl sulfate.

a = Doses were escalated on PND 22, e.g. 0.0125/0.08 indicates 0.0125 mg/kg/day given from PND 7 to 21 followed by 0.08 mg/kg/day from PND 22 to 45.

b = Not considered vehicle or test article-related; dosing error

c = Not considered test article-related; no dose response

d = Not considered test article-related; isolated occurrence

e = Recorded clinically on day of euthanasia and confirmed at necropsy.

f = For controls group means are shown, for treated groups X change as compared to controls. (Statistical significance is based on actual data, not change.) Due to differences in rounding of numerical data, slight variations may exist.

g = Statistical analysis not performed for food consumption prior to PND 45, as some cages had Subset 3 (TK) animals in with Subsets 1 or 2 animals.

h = male: Inguinal, axillary, submandibular, mandibular, iliac and/or popliteal, female: Mandibular, submandibular, inguinal, axillary, iliac and/or mesenteric

i = n = 1

j = Gut associated lymph tissue

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当資料なし。