Table of Contents

1 まとめ 6
2 単回投与毒性試験 9
2.1 ラット単回投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験 9
2.2 サル単回投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験 10
3 反復投与毒性試験 10
3.1 ラットを用いた試験 10
3.1.1 ラット単回投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験 10
3.1.2 ラット 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験 12
3.1.3 ラット 91 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験 15
3.2 サルを用いた試験 17
3.2.1 サル単回経投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験 17
3.2.2 サル 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験 19
3.2.3 サル 91 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験 21
4 遺伝毒性試験 23
4.1 In vitro 試験 23
4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 23
4.1.2 TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験 23
4.2 In vivo 試験 24
4.2.1 ラット in vivo 小核試験 24
4.2.2 雄ラット in vivo 小核試験 25
5 がん原性試験 25
6 生殖発生毒性試験 26
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 26
6.2 胚・胎児発生に関する試験 26
6.2.1 ラット胚・胎児発生用量設定試験 26
6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 26
6.4 新生児を用いた試験 26
6.4.1 幼若ラット反復投与毒性用量設定試験 26
6.4.2 幼若ラット反復投与毒性及び回復性試験 28
7 局所刺激性試験 31
8 その他の毒性試験 31
8.1 光毒性試験 31
8.1.1 有色ラット反復投与光毒性試験 31
8.2 新規添加剤の安全性評価 32
9 安全性薬理試験 33
9.1 中枢神経系 33
9.2 心血管系 33

9.3 呼吸系 34
10 考察及び結論 34
10.1 皮膚への影響 34
10.2 中枢神経系への影響 35
10.3 骨髄への影響 35
10.4 消化管への影響 36
10.5 その他の影響 36
10.6 反復投与毒性試験の所見と臨床曝露量との関連性 37
11 参考文献 40

List of Tables

Table 1-1: Repotrectinib の毒性試験プログラム 6
Table 2.1-1: ラット単回投与最大耐量試験の群構成 9
Table 2.2-1: サル単回投与最大耐量試験の群構成 10
Table 3.1.1-1: ラット 7 日間反復投与用量設定試験の群構成 11
Table 3.1.1-2: ラット 7 日間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値 11
Table 3.1.2-1: ラット 28 日間反復投与毒性試験の群構成 13
Table 3.1.2-2: ラット 28 日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値 13
Table 3.1.3-1: ラット 91 日間反復投与毒性試験の群構成 15
Table 3.1.3-2: ラット 91 日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値 16
Table 3.2.1-1: サル 7 日間反復投与用量設定試験の群構成 18
Table 3.2.1-2: サル 7 日間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値 18
Table 3.2.2-1: サル 28 日間反復投与毒性試験の群構成 19
Table 3.2.2-2: サル 28 日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値 20
Table 3.2.3-1: サル 91 日間反復投与毒性試験の群構成 21
Table 3.2.3-2: サル 91 日間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値 22
Table 4.2.2-1: 雄ラット in vivo 小核試験におけるトキシコキネティクス値 25
Table 6.4.1-1: 幼若ラット用量設定試験の群構成 27
Table 6.4.1-2: 幼若ラット用量設定毒性試験におけるトキシコキネティクス値 27
Table 6.4.2-1: 幼若ラット反復投与毒性試験の群構成 29
Table 6.4.2-2: 幼若ラット反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値 29
Table 8.1.1-1: 有色ラット反復投与光毒性試験の群構成 31
Table 10.6-1: Repotrectinib の重要な反復投与毒性試験における主な毒性とその最小影響量に対する曝露量比 37
Table 10.6-2: Repotectinib の重要な反復投与毒性試験における無毒性量に対する曝露量比 38

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
%MnPCE	micronucleus frequency	小核発現頻度
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{tlast}	area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method	投与後 0 時間から濃度測定可能最終時間までの濃度－時間曲線下面積
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
BID	twice daily	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nerve system	中枢神経系
CREST	antikinetochore	抗動原体抗体
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生に関する
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GI	gastro-intestinal	－
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
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
hCav1.2	human voltage-gated calcium channel 1.2	ヒト電位依存性カルシウムチャネル 1.2
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hNav1.5	human voltage-gated sodium channel 1.5	ヒト電位依存性ナトリウムチャネル 1.5
IC50	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LOEL	lowest observed effect level	最小作用量
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量

略号	英語	日本語
MnPCE	polychromatic erythrocyte containing micronuclei	小核を有する幼若赤血球
NA	not applicable	―
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NTRK	neurotrophic receptor kinase	神経栄養因子キナーゼ受容体
PND	postnatal day	―
QD	once daily	1 日 1 回
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene	―
SLS	sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{max}	time to C_{max}	最高濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UV	ultraviolet	紫外線

1 まとめ

Repotrectinib（別名：TPX-0005、BMS-986472）は、受容体型チロシンキナーゼの ROS1、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）の活性化型キナーゼ構造を標的とする、アデノシン三リン酸（ATP）競合型の経口投与可能な低分子阻害剤である。ROS1 遺伝子、神経栄養因子キナーゼ受容体（NTRK）1、NTRK2 及び NTRK3 遺伝子（それぞれ TRKA、TRKB 及び TRKC をコードする）又は ALK 遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象とした Repotrectinib の臨床開発を支持するため、包括的な非臨床毒性試験プログラムを、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（ICH S9、2009 年）及び「『抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン』に関する質疑応答集（Q&A）」（ICH S9 Q&A、2018 年）に準じて実施した。毒性試験に用いる動物種には、代謝プロファイルにヒトとの類似性がみられ、忍容性評価に十分な全身曝露量が得られることから、ラット及びサルを選択した。

Repotrectinib の非臨床毒性試験として、ラット及びサルを用いた単回及び 7 日間反復投与探索的毒性試験並びに最長 91 日間［1 日 1 回（QD）］の反復投与毒性試験、有色ラットを用いた光毒性試験、妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する（EFD）用量設定試験、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験の用量設定試験及び本試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験を実施した。また、in vitro 安全性薬理評価は電気生理学的試験（【M2.6.2、4 項】参照）で実施し、in vivo 安全性薬理評価は 28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験に組み込んで実施した。In vivo 試験の投与経路は予定臨床投与経路である経口投与とし、投与媒体には、0.5%カルボキシメチルセルロース/1% Tween-80 脱イオン水溶液を用いた。すべての毒性試験及び安全性薬理試験において、臨床用と同様の微細化結晶 Repotrectinib を使用した。

すべての重要な試験は、医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）を遵守し、ICH ガイドラインに従って実施した。

実施した毒性試験を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: Repotrectinib の毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適合	試験番号
単回投与毒性試験				
単回	経口	ラット	非適合	00201
単回	経口	サル	非適合	00211
反復投与毒性試験				
7 日間用量設定	経口	ラット	非適合	00201
28 日間 [b]	経口	ラット	適合	00219
91 日間 [b]	経口	ラット	適合	00272
7 日間用量設定	経口	サル	非適合	00211

Table 1-1: Repotrectinib の毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適合	試験番号
28 日間 [b,c]	経口	サル	適合	00229
91 日間 [b,c]	経口	サル	適合	00357
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験	In vitro	細菌 [a]	適合	00270
小核試験	In vitro	TK6 細胞	適合	00271
小核試験	経口	ラット	適合	00248
小核試験	経口	ラット	適合	00388
生殖発生毒性試験				
胚・胎児発生に関する用量設定試験	経口	ラット	非適合	00397
幼若動物を用いた毒性試験				
用量設定試験	経口	ラット	非適合	00480
本試験	経口	ラット	適合	00481
その他の試験				
3 日間反復投与光毒性試験	経口	ラット	適合	00240

Abbreviation: GLP = Good Laboratory Practice.

[a] *Salmonella typhimurium*/TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli*/WP2 *uvr*A

[b] in vivo 安全性薬理評価として詳細症状観察における中枢神経系及び呼吸系に関連する症状の有無の観察を組み込んだ。

[c] in vivo 安全性薬理評価として心電図検査を組み込んだ。

ラット及びサルを用いた単回投与試験において、Repotrectinib を最高 1000 mg/kg まで経口投与したときの忍容性は良好であった。

ラット及びサルを用いた Repotrectinib の 7、28 及び 91 日間（QD）反復経口投与試験において、主な標的器官は皮膚及び中枢神経系（ラット）、骨髄（ラット及びサル）、消化管（サル）であった。これらの所見は概して回復性又は回復傾向を示した。ラットでは Repotrectinib の全身曝露量に性差が認められ、反復投与後の投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、雌で雄より高値を示した。サルでは、Repotrectinib の全身曝露量に性差は認められなかった。

反復投与毒性試験では、投与に関連した所見として、ラットで 5 mg/kg 以上で皮膚のびらん、潰瘍及び炎症がみられ、91 日間試験の雄 50/40 mg/kg 及び雌 40/30 mg/kg（死亡及び瀕死のため、Day 25 より雄は 50 mg/kg から 40 mg/kg に、雌は 40 mg/kg から 30 mg/kg に減量）では有害所見と考えられた。また、雄 50/40 mg/kg 以上及び雌 40/30 mg/kg 以上（おおむね忍容性のみられない用量）で運動

失調及び振戦などの中枢神経系所見が認められた。骨髄への影響は 5 mg/kg 以上でラット及びサルにみられ、骨髄細胞の減少と関連した赤血球量及び網状赤血球数の減少並びに骨髄巨核球の増加と関連した血小板数の増加が認められ、雌ラットの 40/30 mg/kg（91 日間試験）及びサルの 15 mg/kg 以上で有害所見と考えられた。サルでは消化管の有害所見として、嘔吐、水様便がみられ、91 日間試験のみで 5 mg/kg 以上で大腸に軽微な亜急性及び慢性炎症並びに軽微～軽度の粘膜腺過形成も認められた。その他には、リンパ系における所見及び体重増加が認められた。ラットの雄 15 mg/kg 以上及び雌 5 mg/kg 以上で、循環血中及び複数のリンパ器官におけるリンパ球減少が認められたが、有害ではないと考えられた。サルの 15 mg/kg 以上で複数のリンパ器官において、ストレスに起因するものと考えられるリンパ球減少が認められた。摂餌量の増加に起因すると考えられた体重増加が、ラットの 28 日間試験で雄 30 mg/kg 及び雌 20 mg/kg で認められた。

反復投与毒性試験（GLP 適合）で認められた主な標的器官毒性所見について、それぞれの最小作用量（LOEL）における曝露量を、臨床の薬効量である 160 mg QD 及び 160 mg 1 日 2 回（BID）投与の曝露量と比較し、Table 10.6-1 に曝露量比を示した。また、各 GLP 反復投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）との曝露量比を Table 10.6-2 に示した。

Repotrectinib の遺伝毒性を、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験及びラットを用いた in vivo 小核試験（2 試験）により評価した。Repotrectinib は Ames 試験で変異原性を示さなかった。TK6 細胞を用いた小核試験において、Repotrectinib は S9 代謝活性化の存在下及び非存在下で小核を誘発した。続けて実施した抗動原体抗体（CREST）染色の結果から、Repotrectinib による小核の誘発は、異数性誘発作用によるものであったことが示された。ラットを用いた in vivo 小核試験において、小核誘発性は 500 mg/kg 以上で陽性であったが、100 mg/kg 以下では陰性であったことから、小核誘発性には閾値がみられた。この結果からも、Repotrectinib による小核誘発は異数性作用によるものであることが裏付けられた。

ラットを用いた EFD 試験の用量設定試験において、胎児の外表奇形として後肢の異常回転がみられたことから、ICH S9 Q&A の記載に準じて、EFD 本試験は実施しなかった。

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験の用量設定試験及び本試験でも、成熟ラットでみられた所見と同様の中枢神経系所見が認められた。幼若ラットでの中枢神経系への影響は、同程度の曝露量で成熟ラットに認められた影響よりも重篤であり、急性期の死亡及び早期安楽死に至った。Repotrectinib の曝露量は日齢によって変化し、最終投与後の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は初回投与後より最大 80%低かった。幼若ラットの本試験では、3 mg/kg で体重及び摂餌量の減少、大腿骨長の減少並びに血小板数の増加が認められた。膣開口に達した日齢での体重は 1 及び 3 mg/kg で低値を示した。亀頭包皮分離の日齢及び体重、膣開口の日齢、聴覚性驚愕反応、自発運動、並びに学習及び記憶（Biel maze）において、最高用量の 3 mg/kg まで Repotrectinib に関連した影響は認められなかった。

Repotrectinib は進行固形癌患者の治療を目的としているため、Repotrectinib のがん原性試験、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体の機能に関する試験は実施していない。これらの試験は、進行がん患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請に必要とされない（ICH S9）。

安全性薬理評価として、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）アッセイを含むヒトイオンチャネルの in vitro アッセイ並びに in vivo 心電図評価（サル）及び呼吸系又は中枢神経系への影響を示唆する症状の観察を 28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験に組み込んで実施した。Repotrectinib に関連した心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。成熟及び幼若ラットの反復投与毒性試験で中枢神経系症状（振戦及び運動失調）が認められた。

有色雌ラットを用いた光毒性試験では、皮膚及び眼に光毒性は認められなかった。

以上の非臨床安全性評価の結果から、Repotrectinib を進行固形癌患者に臨床使用することの妥当性が確認された。

2 単回投与毒性試験

2.1 ラット単回投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験

ラットに Repotrectinib を単回経口投与し、最大耐量（MTD）を決定するとともに、MTD までの用量を 7 日間反復経口投与し、毒性及びトキシコキネティクス（TK）を評価した（試験番号 00201）。本項では単回投与の結果を記載する。7 日間反復投与の結果は 3.1.1 項に記載する。

Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 3 匹）に、Repotrectinib を Day 1 に 400 mg/kg、Day 3 に 600 mg/kg、Day 6 に 800 mg/kg 及び Day 8 に 1000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした（Table 2.1-1）。検査項目は、生死、一般状態及び体重（各群投与後 3 日まで観察又は測定）とした。

Table 2.1-1: ラット単回投与最大耐量試験の群構成

Group Number	Day of Dosing	Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals	
					Male	Female
1	1	400	10	40	3	3
2	3	600	10	60	3	3
3	6	800	10	80	3	3
4	8	1000	10	100	3	3

全例が計画剖検時まで生存した。Repotrectinib に関連した影響は、1000 mg/kg 群の雌でみられた投与後 3 日の体重増加量の低値のみであった。

以上より、ラットにおける Repotrectinib の単回投与時の MTD は 1000 mg/kg 超と考えられた。

2.2 サル単回投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験

サルに Repotrectinib を単回経口投与し、MTD を決定するとともに、MTD までの用量を 7 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価した（試験番号 00211）。本項では単回投与の結果を記載する。7 日間反復投与の結果は 3.2.1 項に記載する。

カニクイザル（雌雄各 1 匹）に Repotrectinib を 30、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で、それぞれ Day 1、4、8 及び 11 に用量漸増で単回経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした（Table 2.2-1）。検査項目は、生死、一般状態（最終投与後 4 日まで観察）及び体重（各投与日の投与前）とした。

Table 2.2-1: サル単回投与最大耐量試験の群構成

Group Number	Day of Dosing	Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals	
					Male	Female
1	1	30	5	6	1[a]	1[a]
	4	100	5	20		
	8	300	5	60		
	11	1000	5	200		

[a] The same 1 male and 1 female were used across all escalations

2 例とも試験期間を通して生存した。Repotrectinib に関連した一般状態の変化は、雄の 300 及び 1000 mg/kg 投与でみられた水様便及び着色便のみであった。いずれの用量においても、2 例とも体重に明らかな影響は認められなかった。

以上より、カニクイザルにおける Repotrectinib の単回投与時の MTD は 1000 mg/kg 超と考えられた。

3 反復投与毒性試験

3.1 ラットを用いた試験

3.1.1 ラット単回投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験

ラットに Repotrectinib を単回経口投与し、MTD を決定するとともに、MTD までの用量を 7 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価した（試験番号 00201）。本項では反復投与の結果を記載する。単回投与の結果は 2.1 項に記載する。

ラット（1 群雌雄各 5 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。さらに TK 評価用のサテライト群（1 群雌雄各 6 匹）を設定し、同様に 7 日間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした（Table 3.1.1-1）。

検査項目は、生死、一般状態、体重、臨床病理学的検査、剖検、器官重量及び TK とした。

Table 3.1.1-1: ラット 7 日間反復投与用量設定試験の群構成

Group Number	Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals	
				Male	Female
Main Study					
5	0	10	0	5	5
6	100	10	10	5	5
7	300	10	30	5	5
8	1000	10	100	5	5
Toxicokinetic Study					
9	100	10	10	6	6
10	300	10	30	6	6
11	1000	10	100	6	6

Repotrectinib の曝露量には性差がみられ、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は雌で雄より高値を示した。Day 1 の曝露量は用量比を下回って増加した。Day 7 の曝露量は Day 1 よりわずかに減少した。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 3.1.1-2 に示す。

Table 3.1.1-2: ラット 7 日間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
100	1	1990	3790	17200	41200
	7	1590	2950	19100	33100
300	1	2290	4600	25400	62000
	7	1630	2150	18400	29900
1000	1	2530	4340	40500	80700
	7	1640	1880	24800	27500

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

全例が計画剖検時まで生存した。一般状態に Repotrectinib に関連した変化は認められなかった。

100 mg/kg 以上では、雌で体重減少が認められた。雌雄で造血抑制を示す所見として、赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）の軽度～中等度の減少、網状赤血球数の中等度～高度の減少、及び総白血球数、リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数の軽微～中等度の減少が認められた。これらの所見は、雌の全用量で有害な変化と考えられた。また、血小板の

軽度～中等度の増加がみられ（雌では 100 mg/kg のみ）、アルカリホスファターゼ（ALP）の軽度で用量依存的な減少及び尿素窒素の軽度な増加が雄で認められた。これらは、体重及び体重増加量の減少から示唆される摂餌量減少及び軽度の脱水と一致した変化と考えられた。

300 mg/kg 以上では、脾臓及び胸腺の小型化が認められ、それに伴う循環血中リンパ球数の減少がみられたことから、投与に関連したリンパ系への影響が示唆された。雌でトリグリセリドに軽度の増加がみられた。また、雌で ALP 及びアルブミンの軽度の減少並びに尿素窒素の軽度の増加が認められ、摂餌量の減少及び軽度の脱水に伴う変化と考えられた。

1000 mg/kg では、雄に投与に関連した体重減少が認められた。雄における赤血球量及び網状赤血球数の減少は有害な変化と考えられた。雌では軽度の血小板減少が認められた。雄でコレステロールの軽微な増加がみられた。

以上より、本試験で認められた主な所見は、体重減少、赤血球量及び網状赤血球数の減少から示される造血抑制並びにリンパ系への影響であった。赤血球量及び網状赤血球への影響は、雌の全用量及び雄の 1000 mg/kg で有害な変化と考えられたが、忍容性は最高用量の 1000 mg/kg まで概して良好であった。

3.1.2 ラット 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験

ラットに Repotrectinib を 28 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価するとともに、28 日間の休薬期間による回復性を評価した（試験番号 00219）。

Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 16 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、30、100 及び 300 mg/kg（雄）並びに 6、20 及び 60 mg/kg（雌）の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経口投与した。さらに TK 評価用のサテライト群［1 群雌雄各 3 匹（対照群）又は 6 匹（Repotrectinib 投与群）］を設定し、同様に 28 日間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした（Table 3.1.2-1）。雄の 100 mg/kg では死亡がみられたため、Day 20 から休薬し、Day 22 から用量を 50 mg/kg に減量して投与を再開した。300 mg/kg の雄及び 60 mg/kg の雌では瀕死・死亡がみられたため、Day 20 から各群 6 匹を回復期間に供し、主試験群及び TK 群は安楽死させた。

検査項目は、生死、一般状態（週 1 回の詳細症状観察及び不定期な獣医学的観察を含む）、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。計画剖検は、28 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 10 匹）及び 28 日間の休薬期間終了時（1 群雌雄各 6 匹）に実施した。

Table 3.1.2-1: ラット 28 日間反復投与毒性試験の群構成

Dose Level (mg/kg)		Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)		Number of Animals			
					Main Study		Toxicokinetics	
Male	Female		Male	Female	Male	Female	Male	Female
0	0	10	0	0	16[a]	16[a]	3	3
30	6	10	3	0.6	16[a]	16[a]	6	6
100/50[b]	20	10	10/5	2	16[a]	16[a]	6	6
300[c,d]	60[d]	10	30	6	16[a]	16[a]	6	6

[a] Six animals/sex/group were retained for a 28-day treatment-free recovery period.
[b] Due to mortality, 100 mg/kg/day animals were placed on a dosing holiday beginning on Day 20 and dosing resumed at a reduced dose level of 50 mg/kg/day on Day 22.
[c] Animals were dosed up to 14 days before beginning a dosing holiday on Day 15.
[d] Due to mortality at 300 mg/kg/day (males) and at 60 mg/kg/day (females), main study and TK animals in these groups were terminated on Day 20. The recovery period for these animals began on Day 20.

雄では、Day 1 における Repotrectinib の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は 30～100 mg/kg で用量比を下回って増加し、100～300 mg/kg では増加がみられなかった。Day 28 では、30～50 mg/kg で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の増加はみられなかった。雌では、Day 1 及び Day 28 において Repotrectinib の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は 6～20 mg/kg でおおむね用量に比例して増加したが、Day 1 の 20～60 mg/kg では用量比を下回って増加した。反復投与後、Repotrectinib の曝露量は、雄の 30 mg/kg 並びに雌の 6 及び 20 mg/kg で増加した。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 3.1.2-2 に示す。

Table 3.1.2-2: ラット 28 日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
30	1	Male	986	7040
	28		1490	15100
50	22		1910	17900
	28		1560	17100
100	1		1710	20600
300	1		1890	22300
6	1	Female	333	2140
	28		775	4940
20	1		1070	7280
	28		1800	15500
60	1		1990	15600

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

眼科学的検査及び尿検査所見に Repotrectinib に関連した変化は認められなかった。

死亡及び瀕死が 100 mg/kg 以上の雄及び 60 mg/kg の雌で投与開始後 3 週間以内にみられた。これらの個体では、体重及び摂餌量の減少がみられ、一般状態観察では腹臥位、鼻周囲の付着物、削痩、振戦、立毛、呼吸増加、呼吸困難がみられた。さらに 300 mg/kg の雄で、開脚、陰茎の伸長、円背位、活動性低下、運動失調、傾斜姿勢、皮膚弾力性の喪失、皮温低下、粗毛が認められた。100 mg/kg の雄生存例は休薬し、50 mg/kg に減量したところ、全例が投与期間終了時まで生存し、休薬期間後に Repotrectinib に関連する所見は回復した。300 mg/kg の雄及び 60 mg/kg の雌の回復群では、28 日間の休薬期間後にすべての Repotrectinib に関連する所見が回復した。

30 mg/kg以上の雄及び6 mg/kg以上の雌で、痂皮及び擦過傷が主に頸部、頭部、顔面、耳、肩、顎、胸部に認められ、これらは投与後に観察された過剰な遊び行動に起因するものと考えられた。これらの皮膚所見に関連した病理組織学的所見として、全用量でびらん・潰瘍（軽微～重度）が、最終剖検例、死亡例及び切迫屠殺例のいずれにもみられた。びらん・潰瘍には、表面漿液細胞性痂皮、亜急性炎症を伴う皮膚肉芽組織、びらん・潰瘍に隣接する表皮過形成及び過角化が含まれた。28 日間の回復期間終了時には、いずれの用量でも同様の病変は認められなかった。骨髄及びリンパ系の抑制を示す所見として、赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）、網状赤血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数の軽度～中等度の減少がみられ、関連する病理組織学的所見として骨髄細胞の減少がみられた。血小板数の軽度～中等度の増加も雌雄の全用量で認められたが、関連する病理組織学的所見はみられなかった。Repotrectinib に関連した血液学的検査項目の変化はいずれも、28 日間の休薬期間終了時までにおおむね回復した。

炎症性の刺激を示す変化として、30 mg/kg 以上の雄及び 20 mg/kg 以上の雌で、好中球数及び単球数の軽度～中等度の増加、フィブリノゲン及びグロブリンの軽度～中等度の増加並びにアルブミンの軽度な減少が認められた。これらの所見は、病理組織学的検査で認められた骨髄の顆粒球過形成及び皮膚のびらん・潰瘍に関連すると考えられた。また、これらの用量では活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の軽度な短縮も認められ、炎症性の刺激に関連した所見と考えられた。これらの炎症性変化は、28 日間の回復期間終了時にはおおむね回復した。

体重増加量及び摂餌量の増加が 30 mg/kg の雄及び 20 mg/kg の雌で認められたが、これらの所見は休薬期間中に回復した。

60 mg/kg の雌で、軽微～軽度の ALP 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が認められ、軽微な肝臓への影響が示唆されたが、関連する病理組織学的所見はみられなかった。これらの変化は休薬期間終了時には回復した。300 mg/kg の雄の早期終了時及び回復期間終了時並びに 60 mg/kg の雌の回復期間終了時にクレアチニンの軽度な減少がみられたが、これらの群では早期終

了時に軽度の脱水を示唆すると考えられるナトリウム、カルシウム、尿素窒素の軽微～軽度の増加が認められた。

以上より、本試験の NOAEL は、50/100 及び 300 mg/kg の雄並びに 60 mg/kg の雌で早期死亡が認められ、病理組織学的検査で骨髄細胞の減少が認められたことに基づき、雄で 30 mg/kg、雌で 20 mg/kg と考えられた。NOAEL における Day 28 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 1490 ng/mL 及び 15100 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1800 ng/mL 及び 15500 ng·h/mL であった。

3.1.3 ラット 91 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験

ラットに Repotrectinib を 91 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価するとともに、28 日間の休薬期間による回復性を評価した（試験番号 00272）。

Sprague-Dawley ラット［1 群雌雄各 20 匹（対照群及び高用量群）又は 15 匹（低用量及び中用量群）］に、Repotrectinib を 0（媒体対照）、5、15、40（雌）及び 50 mg/kg（雄）の用量で 1 日 1 回、91 日間反復経口投与した。さらに TK 評価用のサテライト群［1 群雌雄各 4 匹（対照群）又は 8 匹（Repotrectinib 投与群）（それぞれ 1 匹又は 2 匹の差替え用動物を含む）］を設定し、同様に 91 日間反復経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした（Table 3.1.3-1）。高用量の 40 mg/kg（雌）及び 50 mg/kg（雄）では有害所見がみられたため、雌は Day 18 から、雄は Day 21 から休薬し、Day 25 からそれぞれ 30 及び 40 mg/kg に減量して投与を再開した。

検査項目は、生死、一般状態（週 1 回の詳細症状観察及び不定期な獣医学的観察を含む）、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。計画剖検は、91 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 15 匹）及び 28 日間の休薬期間終了時（対照群及び高用量群の雌雄各 5 匹）に実施した。

Table 3.1.3-1: ラット 91 日間反復投与毒性試験の群構成

Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals			
			Main Study		Toxicokinetics	
			Male	Female	Male	Female
0	10	0	20 [a]	20 [a]	4[d]	4[d]
5	10	0.5	15	15	8[e]	8[e]
15	10	1.5	15	15	8[e]	8[e]
40/30[b]	10	4/3[b]	-	20 [a]	-	8[e]
50/40[c]	10	5/4[c]	20[a]	-	8[e]	-

[a] Five animals were retained for a 28-day recovery period.
[b] Beginning on Day 18, all females at 40 mg/kg/day were placed on a dosing holiday and dosing resumed on Day 25 at 30 mg/kg/day.
[c] Beginning on Day 21, all males at 50 mg/kg/day were placed on a dosing holiday and dosing resumed on Day 25 at 40 mg/kg/day.
[d] One animal included as possible replacement animal.

[e] Two animals included as possible replacement animals.

雄では、Day 1 における Repotrectinib の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、5～50 mg/kg でおおむね用量に比例して増加し、Day 91 の 5～40 mg/kg では用量比を下回って増加した。雌の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、Day 1 の 5～40 mg/kg では用量比を上回って増加し、Day 91 の 5～15 mg/kg ではおおむね用量に比例して増加したが、15～30 mg/kg では増加はみられなかった。反復投与後、Repotrectinib の曝露量は、5 及び 15 mg/kg の雌雄で増加した。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 3.1.3-2 に示す。

Table 3.1.3-2: ラット 91 日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
5	1	Male	81.1	637
5	91		352	2710
15	1		281	2170
15	91		954	7190
50	1		934	7980
40	91		1630	17300
5	1	Female	120	1050
5	91		660	4300
15	1		962	7140
15	91		2410	20500
40	1		1980	15600
30	91		2040	22000

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

眼科学的検査及び尿検査所見に Repotrectinib に関連した変化は認められなかった。

50 mg/kg の雄及び 40 mg/kg の雌で死亡及び瀕死が投与期間中に認められた。早期死亡に関連してみられた変化は、概して体重減少、摂餌量減少、運動失調、削痩、振戦、易刺激性、脱力、皮膚擦過傷・痂皮であった。雌の 1 例では蒼白、呼吸数及び努力性呼吸の増加、体重減少、振戦、運動失調が認められ、Day 14 に安楽死させた。50 mg/kg の雄及び 40 mg/kg の雌の生存例は、Day 25 に投与量を雄で 40 mg/kg、雌で 30 mg/kg に減量して投与を再開したが、減量後にも死亡及び瀕死が認められた。

5 mg/kg 以上では、雌雄に投与に関連した痂皮形成及び粗毛が主に頸部、頭部、顔面、耳、肩、胸部、尾、前肢、後肢に散見され、関連した病理組織学的所見として皮膚にびらん・潰瘍が認められた。用量依存的な赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）の減少が認められ、

40/30 mg/kg の雌においては変化の程度から有害と考えられたが、関連する病理組織学的所見は認められなかった。リンパ球数、好酸球数、好塩基球数の用量依存的な減少が認められた。循環血中リンパ球数の減少（雄では 15 mg/kg 以上）は、病理組織学的検査で認められた脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少と関連していた。雌雄における血小板数の用量依存的な増加は、病理組織学的検査で認められた骨髄（大腿骨、胸骨）の巨核球増加と関連した所見と考えられた。炎症性の刺激を示す変化として、単球数、好中球数、フィブリノゲン及びグロブリンの増加並びにアルブミンの減少が認められた。これらの所見は、病理組織学的検査で認められた皮膚のびらん・潰瘍及び炎症に関連すると考えられた。雄でみられたトリグリセリド及びコレステロールの増加は、脂質代謝の変化を示唆する所見と考えられた。雌におけるナトリウム及び塩素の増加は、軽度の脱水を示している可能性が考えられた。

15 mg/kg 以上では、雌で脂質代謝の変化を示す所見として、トリグリセリド及びコレステロールの増加が認められた。雄で認められたナトリウム及び塩素の増加は、軽度の脱水を示している可能性が考えられた

50/40 mg/kg の雄及び 40/30 mg/kg の雌で、腹臥位及び振戦が認められた。血液学的検査所見は休薬期間後に回復傾向又は回復性を示した。50/40 mg/kg の雄で APTT の軽微な短縮がみられ、炎症性の刺激に関連した変化と考えられたが、休薬期間後に回復性を示した。休薬期間終了時には、雄でナトリウム及び塩素の増加並びに体重の低値、雌 1 例で皮膚所見、雌雄で摂餌量減少が持続していた。

以上より、本試験の NOAEL は、50/40 mg/kg の雄及び 40/30 mg/kg の雌で死亡が認められ、雌では 40/30 mg/kg で赤血球量に有害な変化が認められたことから、雌雄とも 15 mg/kg と考えられた。NOAEL における Day 91 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 954 ng/mL 及び 7190 ng·h/mL、雌でそれぞれ 2410 ng/mL 及び 20500 ng· h/mL であった。

3.2 サルを用いた試験

3.2.1 サル単回経投与最大耐量及び 7 日間反復投与毒性用量設定試験

サルに Repotrectinib を単回経口投与し、MTD を決定するとともに、MTD までの用量を 7 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価した（試験番号 00211）。本項では反復投与の結果を記載する。単回投与の結果は 2.2 項に記載する。

カニクイザル（1 群雌雄各 2 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした（Table 3.2.1-1）。

検査項目は、生死、一般状態、体重、臨床病理学的検査、剖検、器官重量及び TK とした。

Table 3.2.1-1: サル 7 日間反復投与用量設定試験の群構成

Group Number	Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals	
				Male	Female
2	0	5	0	2	2
3	100	5	20	2	2
4	300	5	60	2	2
5	1000	5	200	2	2

Repotrectinib の曝露量に性差はみられなかった。Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、用量比を下回って増加した。Day 7 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 100～300 mg/kg で用量比を下回ってわずかな増加を示し、300～1000 mg/kg で増加はみられず、C_{max} には用量に伴う増加はみられなかった。Day 7 の曝露量は 100 mg/kg で増加したが、300 及び 1000 mg/kg では増加しなかった。本試験における Repotrectinib の TK 値（雌雄合算平均値）を Table 3.2.1-2 に示す。

Table 3.2.1-2: サル 7 日間経口投与用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max}[a] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$[a] (ng·h/mL)
100	1	272	3650
	1[b]	99.1	1600
	7	490	5190
300	1	376	4620
	7	498	6700
1000	1	559	8770
	1[b]	661	10400
	7	507	7000

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

[a] Data are combined-sex.

[b] On Day 1, the plasma concentration-time profile for one male at 100 mg/kg (animal number 108) was markedly higher than the profiles for the other animals at 100 mg/kg on Day 1, and the plasma concentration-time profile for one female at 1000 mg/kg (animal number 117) was markedly lower than the profiles for the other animals at 1000 mg/kg on Day 1. On Day 7, the plasma concentration-time profiles and associated $AUC_{0\text{-}24h}$ values determined for animal numbers 108 and 117 were consistent with the other animals at 100 and 1000 mg/kg, respectively. As a result of these inconsistencies in magnitude of the plasma concentration-time profiles on Day 1, the mean TK parameters were reported for TPX-0005 excluding animal numbers 108 and 117 on Day 1.

全例が計画剖検時まで生存した。

100 mg/kg 以上では、雌で水様便及び雌雄で投与後の嘔吐が認められた。赤血球産生抑制を示す所見として網状赤血球数の中等度～高度の減少及び血小板数の軽度～中等度の増加が雌雄で認められた。赤血球産生抑制は高用量でより顕著であった。

300 mg/kg 以上では、雄で水様便がみられ、300 mg/kg 群の雌で着色便が認められた。

1000 mg/kg では、雄で着色便及び糸球体濾過率の低下を示唆すると考えられる尿素窒素の軽度な増加が認められた。

以上より、Repotrectinib に関連した所見として、嘔吐、便性状の変化、赤血球産生抑制、血小板数増加及び尿素窒素の増加が認められたが、忍容性は最高用量の 1000 mg/kg まで概して良好であった。

3.2.2 サル 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験

Repotrectinib を 28 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価するとともに、28 日間の休薬期間による回復性を評価した（試験番号 00229）。

カニクイザル［1 群雌雄各 6 匹（対照群及び高用量群）又は 4 匹（低用量及び中用量群）］に Repotrectinib を 0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回、28 日間反復経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした（Table 3.2.2-1）。

検査項目は、生死、一般状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。計画剖検は、28 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 4 匹）及び 28 日間の休薬期間終了時（対照群及び高用量群の雌雄各 2 匹）に実施した。

Table 3.2.2-1: サル 28 日間反復投与毒性試験の群構成

Group Number	Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals	
				Male	Female
1	0	5	0	6[a]	6[a]
2	10	5	2	4	4
3	30	5	6	4	4
4	100	5	20	6[a]	6[a]

[a] Two animals/sex in the control and high-dose groups were maintained for a 28-day treatment-free recovery period.

Repotrectinib の曝露量に性差はみられなかった。Day 1 及び Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、用量比を下回って増加した。反復投与後、Repotrectinib の曝露量は、10 及び 30 mg/kg で軽度な増加（2 倍未満）を示したが、100 mg/kg では増加しなかった。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 3.2.2-2 に示す。

Table 3.2.2-2: サル 28 日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-24h} (ng·h/mL)		
		Male	Female	Combined sex	Male	Female	Combined sex
10	1	194	63.5	129	1930	962	1450
	28	212	137	174	2070	1560	1810
30	1	287	145	216	2420	1670	2040
	28	257	243	250	2690	2150	2420
100	1	356	396	376	4750	3660	4200
	28	259	248	253	3820	2850	3290

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

計画剖検時まで生存した全例で、体重、眼科学的検査所見、心電図、尿検査所見及び剖検所見に Repotrectinib に関連した変化は認められなかった。

Day 28 に 100 mg/kg の雄 1 例で活動性低下及び皮温低下を伴う背臥位が認められ、早期安楽死させた。この個体では、投与期間中に水様便の発現頻度が高く、体重減少が認められた。安楽死前に、尿素窒素、クレアチニン及びリンの高度な増加、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの軽度な増加、ナトリウム及び塩素の中等度の減少が認められたが、これらは脱水、嘔吐、水様便及び瀕死状態の複合的影響による二次的変化と考えられた。血小板数は、計画剖検時まで生存した他の高用量群の動物よりも顕著に増加した。剖検では、胸腺の小型化及び体脂肪の減少が認められた。病理組織学的検査では、胸腺皮質及び腸管関連リンパ組織で重度のリンパ球減少が認められた。胸腺皮質リンパ球の減少は、計画剖検時まで生存した高用量群の一部の雄で認められた同様の所見と一致していた。その他、重度の体脂肪減少と一致すると考えられる所見として、軽度又は中等度の腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び白脾髄のリンパ球減少、肝細胞グリコーゲンの中等度の減少、膵腺房の軽度な萎縮並びに甲状腺コロイドの軽度な増加がみられた。胸骨及び大腿骨骨髄に顆粒球過形成がみられたが、関連する炎症性変化は他の組織で明らかにはみられなかったことから、非特異的なストレス反応と考えられた。尿素窒素、クレアチニン及びリンの増加に関連する腎臓の病理組織学的所見は認められなかった。

10 mg/kg 以上では、雌で赤血球量減少（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）、雌雄で血小板数増加が認められた。また、雌では水様便が認められた。これらの所見は休薬期間中に回復性を示した。

30 mg/kg 以上で、雄に水様便が認められた。また、雄で赤血球量の減少及び雌で網状赤血球数の減少が認められた。雌で、炎症性の刺激を示唆すると考えられる好中球数及び単球数の増加が認めら

れたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。これらの所見は休薬により回復性を示した。

100 mg/kg では、雄においても網状赤血球数の減少が認められた。炎症性の刺激を示す所見として、雄で好中球数及び単球数の増加、雌の一部の個体にフィブリノゲン及びグロブリンの増加並びにアルブミンの減少がみられた。これらの所見に関連する病理組織学的所見は認められなかった。雌雄で胸腺の絶対重量、相対重量の減少がみられ、関連する病理組織学的所見として皮質リンパ球の軽度～中等度の減少が認められたが、これらはストレスによる二次的変化と考えられた。

計画剖検例では、これらの所見は休薬により回復性を示した。

以上より、Repotrectinib の忍容性は雄で 30 mg/kg まで、雌で 100 mg/kg まで良好であった。主な所見は、水様便、赤血球産生抑制、血小板増加及び炎症（好中球数、単球数、フィブリノゲン及びグロブリンの増加並びにアルブミンの減少）であった。本試験の重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）及び NOAEL は、100 mg/kg の雄 1 例で瀕死がみられたことに基づき、いずれも 30 mg/kg と考えられた。Day 28 における HNSTD 及び NOAEL での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$（雌雄合算平均値）はそれぞれ 250 ng/mL 及び 2420 ng· h/mL であった。

3.2.3 サル 91 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験

カニクイザルに Repotrectinib を 91 日間反復経口投与し、毒性及び TK を評価するとともに、28 日間の休薬期間による回復性を評価した（試験番号 00357）。

カニクイザル［1 群雌雄各 6 匹（対照群及び高用量群）又は 4 匹（低用量及び中用量群）］に Repotrectinib を 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回、91 日間反復経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした（Table 3.2.3-1）。

検査項目は、生死、一般状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。計画剖検は、91 日間の投与期間終了時（1 群雌雄各 4 匹）及び 28 日間の休薬期間終了時（対照群及び高用量群の雌雄各 2 匹）に実施した。

Table 3.2.3-1: サル 91 日間反復投与毒性試験の群構成

Group Number	Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals	
				Male	Female
1	0	5	0	6[a]	6[a]
2	5	5	1	4	4
3	15	5	3	4	4
4	50	5	10	6[a]	6[a]

[a] Two animals/sex in the control and high-dose groups were maintained for a 28-day treatment-free recovery period.

Repotrectinib の曝露量に性差はみられなかった。Day 1 及び Day 91 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を下回って増加した。反復投与後、Repotrectinib の曝露量は概して増加を示した。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 3.2.3-2 に示す。

Table 3.2.3-2: サル 91 日間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-24h} (ng·h/mL)		
		Male	Female	Combined sex	Male	Female	Combined sex
5	1	46.7	54.6	50.6	548	706	627
	91	94.4	100	97.3	855	1040	946
15	1	110	121	116	1110	1490	1300
	91	189	173	182	1630	2020	1800
50	1	300	166	233	3000	1650	2320
	91	294	267	280	3910	2390	3150

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

計画剖検時まで生存した全例で、体重、眼科学的検査所見、心電図、尿検査所見、剖検所見及び器官重量に Repotrectinib に関連した変化は認められなかった。

15 mg/kg で、主試験群の雌 1 例に重度の脱水、軟便、水様便及び側臥位がみられたため、Day 72 に安楽死させた。空腸の腸絨毛細胞の表面に多数のグラム陰性桿菌が付着した限局性領域がみられ、これは下痢原性細菌の特徴と一致し、この個体の臨床症状の悪化に寄与したものと考えられた。大腸では Repotrectinib に関連する所見として、粘膜過形成及び亜急性・慢性炎症が認められた。これらの所見は、15 mg/kg 以上で最終剖検まで生存した個体でも同様に認められたが、程度は安楽死例で概して重度であった。この個体の瀕死と Repotrectinib に直接的な関連性はないと考えられた。

5 mg/kg 以上では、赤血球量の減少（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）及び網状赤血球数の減少が雌雄で認められ、15 mg/kg 以上では変化の程度から有害と考えられた。これらの所見は赤血球産生抑制による二次的変化と考えられた。また、血小板数の増加がみられた。病理組織学的検査では、雌雄で大腸（盲腸、結腸、直腸）に亜急性・慢性炎症、粘膜腺過形成が認められた。50 mg/kg の雌 1 例の空腸においても亜急性・慢性炎症が認められ、大腸での変化と同様であったことから、Repotrectinib に関連したものと考えられた。臨床病理学的検査において炎症マーカーであるフィブリノゲン、グロブリン及び炎症性細胞（好中球、単球、好酸球、好塩基球）の増加並びにアルブミンの減少がみられ、血液塗抹標本観察では桿状核好中球、好中球細胞質変化（泡沫状空胞化、びまん性好塩基球増加、デーレ小体の有無）及び反応性単球がみられた。消化管の炎症が、これらの炎症性反応に寄与した可能性が考えられた。

15 mg/kg 以上では、リンパ系器官におけるリンパ球減少の発現頻度及び程度の増加が雌雄でみられ、ストレスによるものと考えられた。

水様便が媒体対照群を含むすべての群でみられたが、50 mg/kg の雌雄で発現頻度が増加し、休薬期間中も持続した。投与 3 週に、媒体対照群を含むすべての群で、赤色物質を伴う糞がみられた。獣医学的診断の後、Repotrectinib 投与群の一部の個体にアジスロマイシンを最長 5 日間経口投与した。また、さらに別の Repotrectinib 投与群の 1 例には、アジスロマイシンを投与 5 週に投与した。細菌感染は Repotrectinib 投与により増悪したと考えられた。

Repotrectinib 投与に関連した所見はいずれも回復期間後に回復傾向又は回復性を示した。

以上より、Repotrectinib を最高 50 mg/kg まで投与した雌雄サルにおける忍容性は良好であった。主な所見は、赤血球産生抑制、血小板数増加及び消化管毒性（水様便及び大腸の亜急性・慢性炎症を示す病理組織学的所見）であった。本試験の HNSTD は 50 mg/kg、NOAEL は有害な赤血球量減少がみられた用量に基づき 5 mg/kg と考えられた。Day 91 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$（雌雄合算平均値）は、HNSTD でそれぞれ 280 ng/mL 及び 3150 ng·h/mL、NOAEL でそれぞれ 97.3 ng/mL 及び 946 ng·h/mL であった。

4 遺伝毒性試験

4.1 In vitro 試験

4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

Repotrectinib の変異原性を、*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いて評価した（試験番号 00270）。

すべての菌株で、S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate［ICH ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス（ICH S2(R1)）、2011 年」で推奨される最高用量］まで Repotrectinib は変異原性を示さなかった。

4.1.2 TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験

Repotrectinib の小核誘発能を、TK6 細胞（ヒトリンパ芽球由来細胞株）を用いて評価した（試験番号 00271）。

TK6 細胞を S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で 4 時間、S9 代謝活性化系の非存在下で 27 時間処理した。

初回の小核試験の処理濃度は、予備的な細胞毒性試験に基づいて設定した。

初回の小核試験では、S9 代謝活性化系の非存在下 4 時間処理でいずれの用量においても有意かつ濃度依存的な小核誘発の増加は認められなかった。S9 代謝活性化系の存在下 4 時間処理では、12 µg/mL で統計学的に有意な小核誘発の増加が認められたが、濃度依存性は認められなかった。S9

代謝活性化系の非存在下 27 時間処理の 0.4 μg/mL で、統計学的に有意かつ濃度依存的な小核誘発の増加が認められた。

追加試験では、S9 代謝活性化系の存在下 4 時間処理の 12 及び 14 μg/mL 並びに S9 代謝活性化系の非存在下 27 時間処理の 0.4 μg/mL で、統計学的に有意かつ濃度依存的な小核誘発の増加が認められた。

2 回の試験で陽性が認められたため、小核形成（異数性誘発性又は染色体異常誘発性）の機序を CREST 染色により評価した。追加試験で陽性を示した用量並びに媒体及び陽性対照（シクロホスファミド及びビンブラスチン）を用いた。CREST 陽性の小核発現頻度は、染色体異常誘発性陽性対照であるシクロホスファミドは低値であったが（36.0%）、異数性誘発性陽性対照であるビンブラスチンでは高値であった（86.0%）。Repotrectinib は小核誘発の増加がみられた 3 濃度で 82.0%～87.0%の CREST 陽性の小核発現頻度であったことから、異数性誘発性の作用機序により小核が誘発されることが示された。

以上より、Repotrectinib は S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で小核を誘発し、その作用機序は異数性誘発性であった。

4.2 In vivo 試験

4.2.1 ラット in vivo 小核試験

ラットに Repotrectinib を投与し、幼若赤血球における小核誘発性を評価した（試験番号 00248）。

用量設定試験では、ラット（1 群雌雄各 3 匹）に Repotrectinib を 1500 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。両用量で雌雄ともに死亡及び一般状態の変化は認められず、Repotrectinib の忍容性が良好であったことから、本試験の高用量として、ICH S2(R1)で推奨される最高用量である 2000 mg/kg を選択した。

小核試験は雄のみ［1 群各 10 匹（媒体対照群及び高用量群）又は 5 匹（低用量及び中用量群）］を用いて実施した。Repotrectinib を 0（媒体対照）、500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。投与後 24 時間（1 群各 5 匹）及び 48 時間（媒体対照群及び高用量群各 5 匹）に大腿骨骨髄を採取し、小核を有する幼若赤血球（MnPCE）の有無を観察した。

小核試験ではいずれの用量でも死亡は認められず、立毛が 2000 mg/kg で認められた。いずれの用量においても、Repotrectinib に関連した体重への影響は認められなかった。

投与後 24 時間の 1000 及び 2000 mg/kg 並びに投与後 48 時間の 2000 mg/kg で、幼若赤血球／赤血球比に媒体対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められたことから、Repotrectinib による細胞毒性が示された。

いずれの用量においても、投与後の両時点（24 及び 48 時間）で、小核発現頻度（%MnPCE）が媒体対照群と比較して統計学的に有意な増加を示した。投与後 24 時間の各用量での%MnPCE は媒体対照群と比較して統計学的に有意に増加したが、試験施設の陰性対照背景値の範囲内であった。投与後

48 時間の 2000 mg/kg では、%MnPCE が媒体対照群と比較して統計学的に有意に増加し、試験施設の背景陰性対照値の範囲外であった。陽性対照群及び媒体対照群の値は試験施設の陰性及び陽性対照背景値の範囲内であり、陽性対照群では媒体対照群と比較して統計学的に有意な%MnPCE の増加が認められたことから、アッセイの妥当性が確認された。

以上より、Repotrectinib による幼若赤血球における小核誘発性は陽性であった。

4.2.2 雄ラット in vivo 小核試験

雄ラットに Repotrectinib を投与し、幼若赤血球における小核誘発性及び TK を評価した（試験番号 00388）。

雄ラット（1 群 12 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、20、50 及び 100 mg/kg の用量で単回投与した。高用量の 100 mg/kg は、先に実施したラット小核試験（4.2.1 項）の結果に基づいて設定した。投与容量は 10 mL/kg とした。投与後 24 時間及び 48 時間に大腿骨骨髄を採取し（各時点 1 群 6 匹）、MnPCE の有無を観察した。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は用量比を下回って増加した。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 4.2.2-1 に示す。

Table 4.2.2-1: 雄ラット in vivo 小核試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
20	966	10300
50	1750	19800
100	2300	28400

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration.

試験期間中、いずれの用量でも死亡は認められなかった。すべての Repotrectinib 投与群で立毛が認められた。

いずれの用量においても幼若赤血球／赤血球比の明らかな減少は認められず、Repotrectinib による細胞毒性はみられなかったことが示された。媒体対照群と比較して、Repotrectinib 投与群における%MnPCE の統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照は、%MnPCE の統計学的に有意な増加を示した。媒体対照群の MnPCE 数は、試験施設の陰性対照背景値の範囲内であった。

以上より、本試験においては Repotrectinib による幼若赤血球における小核誘発性は陰性であった。

5 がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。進行がん患者の治療を目的とした医薬品の承認申請には、がん原性試験は必要とされない（ICH S9）。

6 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能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。進行がん患者の治療を目的とした医薬品の承認申請には、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は必要とされない（ICH S9）。また、反復投与毒性試験において生殖器官への有害な影響は認められなかった。

6.2 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 ラット胚・胎児発生用量設定試験

妊娠ラットに Repotrectinib を投与し、胚・胎児発生に関する影響を評価した（試験番号 00397）。

妊娠ラット（1 群各 5 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、2、6、12 及び 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6～17 日に経口投与した。投与容量は 4 mL/kg とした。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、帝王切開（妊娠 21 日）による子宮内検査を含む剖検とした。胎児の検査項目は、体重、性比及び外表観察とした。

いずれの用量においても、母動物の生死、妊娠体重及び体重増加量に影響は認められなかった。また、いずれの用量においても、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、同腹児数、胚の吸収部位（早期、後期及び全体）、着床前及び着床後胚死亡率、妊娠子宮重量、妊娠子宮重量で補正した妊娠 21 日の体重及び妊娠 6～21 日の体重増加量並びに胎児の性比に影響は認められなかった。

Repotrectinib に関連した母動物への影響として、12 及び 20 mg/kg で一般状態観察及び剖検において頸部及び胸部に擦過傷・痂皮が認められ、投与期間中の摂餌量の増加並びに胎児の雌及び雌雄合算平均体重の低値もみられた。摂餌量の増加は 6 mg/kg でもみられた。胎児では、外表奇形として後肢の異常回転が 12 mg/kg の 2 例及び 20 mg/kg の 1 例に認められた。この催奇形性所見がみられたことから、ICH S9 Q&A の記載に準じて、EFD 本試験は実施しなかった。

6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。進行がん患者の治療を目的とした医薬品の承認申請には、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は必要とされない（ICH S9）。

6.4 新生児を用いた試験

6.4.1 幼若ラット反復投与毒性用量設定試験

幼若ラットに Repotrectinib を生後 12～40 日に反復経口投与し、忍容性及び TK を評価するとともに、続けて実施する幼若ラット毒性試験の本試験の用量を設定した（試験番号 00480）。

幼若 Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 10 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg の用量で、1 日 1 回、生後 12～40 日に反復投与した。さらに TK 評価用のサテライ

ト群（1 群雌雄各 30 匹）を設定し、同様に反復経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした（Table 6.4.1-1）。なお、0.1 及び 0.3 mg/kg については、10 及び 30 mg/kg の早期終了により、0、1、3、10 及び 30 mg/kg の評価が完了した後、新たに追加した。

検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、器官重量及び TK とした。なお、0.1 及び 0.3 mg/kg では、入手した動物数が不十分であったために層別化ができず、投与開始時の体重が対照群より 16%～19%低値であったため、体重、摂餌量及び器官重量は評価から除外した。

Table 6.4.1-1:　幼若ラット用量設定試験の群構成

Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals			
			Main Study		Toxicokinetics	
			Male	Female	Male	Female
0	5	0	10	10	30	30
0.1	5	0.02	10	10	30	30
0.3	5	0.06	10	10	30	30
1	5	0.2	10	10	30	30
3	5	0.6	10	10	30	30
10	5	2	10	10	30	30
30	5	6	10	10	30	30

生後 12 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、0.1～10 mg/kg で用量比を上回って増加し、10～30 mg/kg で用量比を下回って増加した。反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、0.1～3 mg/kg でおおよそ用量に比例して増加した。Repotrectinib の全身曝露量は日齢に依存すると考えられ、生後 40 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、生後 12 日と比較して約 65～80%低かった。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 6.4.1-2 に示す。

Table 6.4.1-2:　幼若ラット用量設定毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
0.1	PND12	4.21	3.18	35.2	31.9
	PND40	1.59	1.70	16.7	15.3
0.3	PND12	9.54	10.5	108	106
	PND40	4.26	5.97	39.1	56.5
1	PND12	74.3	68.4	633	607
	PND40	17.9	19.5	214	218
3	PND12	391	281	2350	2070

Table 6.4.1-2: 幼若ラット用量設定毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
10	PND40	80.4	96.6	539	740
	PND12	1380	1640	12700	12800
30	PND40	NA	NA	NA	NA
	PND12	2600	2250	22300	23200
	PND40	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; NA = not applicable; PND = postnatal day.

1 mg/kg 以下の雌雄で、生死、一般状態及び剖検所見に対する影響は認められなかった。1 mg/kg の体重、体重増加量、摂餌量及び器官重量は、試験期間を通しておおむね対照群と同程度であった。

3 mg/kg では、体重増加量で雄の生後 15～18 日、雌の生後 12～15 日から低値が認められ、おおむね試験期間を通して低値が持続し、関連した摂餌量の減少もおおむね試験期間を通して認められた。体重は対照群と比較して雄（生後 31 日）で最大 13.3%、雌（生後 28 日）で最大 9.6%低値を示した。剖検日（生後 41 日）の体重は対照群に比較してそれぞれ雄で 10.8%、雌で 6.2%低値を示した。剖検所見及び器官重量への影響は認められなかった。

TK 群の 10 mg/kg で雄 3 例及び雌 3 例並びに 30 mg/kg で雄 4 例及び雌 4 例が生後 13～15 日に死亡又は瀕死のため安楽死させた。これらの個体で認められた一般状態の変化は、運動失調、活動性低下、努力性呼吸、呼吸数の減少、体温低下及び後肢開脚であった。さらに主試験群では、30 mg/kg で雌 1 例が生後 14 日に死亡し、雌 1 例に活動性低下が認められた。これらの重篤な毒性がみられたことから、10 及び 30 mg/kg の生存例は計画剖検前に安楽死させたため、これらの用量群の体重、体重増加量、摂餌量、剖検及び器官重量の成績は評価から除外した。

以上より、10 及び 30 mg/kg では死亡、瀕死、運動失調、その他の臨床所見がみられ、忍容性はみられなかった。3 mg/kg では体重、体重増加量及び摂餌量の低値がみられた。したがって、0.3、1 及び 3 mg/kg を幼若ラット毒性試験の本試験で評価する用量に選択した。

6.4.2 幼若ラット反復投与毒性及び回復性試験

幼若ラットに Repotrectinib を生後 12～70 日に反復投与し、成長及び発達に及ぼす影響並びに TK を評価した（試験番号 00481）。

幼若 Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 20 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回、生後 12～70 日に反復投与した。さらに TK 評価用のサテライト群（1 群雌雄各 30 匹）を設定し、同様に反復経口投与した。投与容量は 5 mL/kg とした（Table 6.4.2-1）。

検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、発達指標、神経行動学的検査（聴覚性驚愕反応、自発運動、学習及び記憶）、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、大腿骨長、病理組織学的検査及びTK とした。計画剖検は、投与期間終了時（生後 71 日、1 群雌雄各 10 匹）及び休薬期間終了時（生後 98 日、1 群雌雄各 10 匹）に実施した。

Table 6.4.2-1:　幼若ラット反復投与毒性試験の群構成

Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	Number of Animals			
			Main Study[a]		Toxicokinetics	
			Male	Female	Male	Female
0	5	0	20	20	30	30
0.3	5	0.06	20	20	30	30
1	5	0.2	20	20	30	30
3	5	0.6	20	20	30	30

[a] 10 pups/sex/group were assigned to the primary necropsy, and the remaining 10 pups/sex/group were assigned to the recovery necropsy.

Repotrectinib の C_{max} 及び投与後 0 時間から濃度測定可能最終時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{tlast}）は、生後 12 日の雌雄及び生後 70 日の雄で用量比を上回って増加し、生後 70 日の雌では用量比を下回って増加した。Repotrectinib の全身曝露量は日齢に依存すると考えられ、生後 70 日の C_{max} 及び AUC_{tlast} は、生後 12 日と比較して最大で約 65%低かった。本試験における Repotrectinib の TK 値を Table 6.4.2-2 に示す。

Table 6.4.2-2:　幼若ラット反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

Dose Level (mg/kg)	Study Day	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
0.3	PND12	9.74	13.2	119	132
	PND70	7.40	60.0	58.7	154
1	PND12	79.3	89.0	622	698
	PND70	31.8	33.3	290	310
3	PND12	310	366	2300	2080
	PND70	113	174	880	1260

Abbreviations: AUC_{tlast} = area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method; C_{max} = maximum plasma concentration; PND = postnatal day.

Repotrectinib に関連した死亡は認められなかった。1 mg/kg の雄 1 例が、生後 71 日の臨床病理学的検査用の採血後に死亡発見された。この死亡は採血による偶発的な死亡であり、Repotrectinib 投与との

関連性はないと考えられた。いずれの用量においても、一般状態、血液凝固検査及び血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査、亀頭包皮分離時の日齢及び体重並びに膣開口時の日齢において、Repotrectinib 投与に関連した影響は認められなかった。聴覚性驚愕反応、自発運動、学習及び記憶（Biel maze）にも、Repotrectinib 投与に関連した影響は認められなかった。

0.3 mg/kg では、体重、体重増加量及び摂餌量は、試験期間を通しておおむね対照群と同程度であった。0.3 mg/kg 以上の雄でみられた軽微～軽度の尿量減少及び尿比重増加は、投与期間中及び休薬期間中の摂餌量減少による二次的変化の可能性が考えられた。

1 mg/kg 以上の雌雄で、Repotrectinib に関連した体重、体重増加量及び摂餌量の変化が認められた。1 mg/kg では、生後 21～35 日の体重増加量及び摂餌量が雌雄ともに概して対照群より減少し、体重は投与期間中に対照群と比較して最大 5.2%（雄）及び 7.2%（雌）低値を示した。投与終了時点においても、体重、体重増加量及び摂餌量は対照群に対して低値を示した（体重は対照群と比較して雄で 8.8%～10.2%、雌で 5.2%～9.7%低値を示した）。1 mg/kg でみられた体重、体重増加量及び摂餌量の変化は Repotrectinib に関連すると考えられたが、投与期間中の変化の程度が軽微であったことから、有害な変化ではないと考えられた。この体重への影響により、膣開口に達した日齢の体重は対照群と比較して低値を示した。

3 mg/kg では、対照群と比較して雌雄で体重増加量及び摂餌量の減少がおおむね投与期間（生後 12～70 日）を通して認められ、体重は生後 21 日から残りの投与期間で対照群と比較して最大 12.8%（雄）及び 12.0%（雌）低値を示した。投与期間終了後、体重増加量及び摂餌量の低値は、雄では生後 71～84 日、雌では休薬期間（生後 71～97 日）を通して持続した。雌雄の体重は、休薬期間を通して対照群よりも低値（雄で 14.0%～16.1%及び雌で 5.7%～12.0%）であった。3 mg/kg で認められた体重、体重増加量及び摂餌量への影響は、Repotrectinib に関連した有害な変化と考えられた。体重への影響のため、膣開口に達した日齢の体重は対照群と比較して低値を示した。Repotrectinib に関連した臨床病理学的検査への影響は、雌雄でみられた生後 71 日の血小板数の軽微な増加のみであり、28 日間の休薬期間後の生後 98 日に回復性を示した。雌でみられた軽微～軽度の尿量減少及び尿比重増加は、投与期間中及び休薬期間中の摂餌量減少による二次的変化の可能性が考えられた。投与終了時の大腿骨長は雌雄で対照群と比較して統計学的に有意に減少し、回復期間後にも持続していた。病理組織学的検査では、大腿骨長の低値と関連する変化は認められなかった。大腿骨長の低値は投与終了時の体重の低値と関連すると考えられたが、骨に対する直接的な影響の可能性は完全には除外できない。大腿骨以外の器官にも、Repotrectinib 投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

以上より、3 mg/kg では忍容性がみられず、体重、体重増加量及び摂餌量に有害な変化が認められた。これらの結果に基づき、NOAEL は 1 mg/kg と考えられた。NOAEL における生後 70 日の C_{max} 及び AUC_{tlast} は、雄でそれぞれ 31.8 ng/mL 及び 290 ng·h/mL、雌でそれぞれ 33.3 ng/mL 及び 310 ng·h/mL であった。

7 局所刺激性試験

Repotrectinib は経口投与されるため、局所刺激性試験は実施していない。

8 その他の毒性試験

8.1 光毒性試験

8.1.1 有色ラット反復投与光毒性試験

雌有色ラットに Repotrectinib を 3 日間反復経口投与し、UV に曝露したときの眼及び皮膚における光毒性を評価した（試験番号 00240）。

雌 Long-Evans ラット（1 群各 5 匹）に Repotrectinib を 0（媒体対照）、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 日間反復経口投与し、最終投与後 4 時間に UV 照射した。また、別の 1000 mg/kg 群を設定し、擬 UV 照射群（UV への曝露なし）に割り付けた。投与容量は 20 mL/kg とした（Table 8.1.1-1）。検査項目は、生死、一般状態、体重、皮膚反応、眼科学的検査及び病理組織学的検査（眼）とした。

Table 8.1.1-1: 有色ラット反復投与光毒性試験の群構成

Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Formulation Concentration (mg/mL)	UVA Dose[a] (J/cm^2)	Interval Between Dose and UVR Exposure[b] (hours ± minutes)	Number of Animals
0	20	0	10 ± 1	4 ± 15	5
100	20	5	10 ± 1	4 ± 15	5
300	20	15	10 ± 1	4 ± 15	5
1000	20	50	10 ± 1	4 ± 15	5
1000	20	50	0	NA[c]	5

Abbreviation: NA = not applicable.

[a] Estimated UVB dose: 145 to 148 mJ/cm^2.

[b] Interval based on the T_{max} of the test article. The actual exposure time of the group was based on the average dosing time of the group.

[c] Sham exposure; rats were sedated and restrained but not exposed to UV radiation.

UV 照射又は擬 UV 照射実施日に、背部を除毛した。Repotrectinib 最終投与後 4 時間に、キセノンランプを用い、42～43 分間で 10.29～10.54 J/cm^2 の UVA 及び 145～148 mJ/cm^2 の UVB をラット（皮膚及び眼）に照射した。

3 例（媒体対照群 1 例、擬 UV 照射群 2 例）が UV 照射又は擬 UV 照射直後に死亡した。これらの死亡は Repotrectinib 投与及び UV 照射に関連するものではなく、UV 照射手技自体に関連するものと考えられた。

1000 mg/kg まで、Repotrectinib に関連した一般状態及び体重の変化、有色部位及び非有色部位の皮膚反応並びに眼科学的所見は認められなかった。また、眼の病理組織学的検査でも変化は認められなかった。

以上より、本試験において Repotrectinib に光毒性はみられなかった。

8.2 新規添加剤の安全性評価

Repotrectinib 製剤をヒトに 160 mg BID 投与したとき、含有されるラウリル硫酸ナトリウム（SLS）の 1 日当たりの摂取量は [redacted] mg（ヒト体重 60 kg 換算で [redacted] mg/kg）と算出され、本邦において使用前例として認められている添加剤の最大量である 300 mg[1]を超えるため、新規添加剤として安全性を評価した。

欧州医薬品庁（EMA）が発行した「Report published in support of the 'Questions and answers on sodium laurilsulfate used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/606830/2017)」[2]に、公表文献のレビューに基づく SLS の非臨床安全性の要約が記載されている。

急性毒性試験では、SLS の経口投与において、ラットの 50%致死量は 0.8～3.1 g/kg であった[3]。

反復投与試験では、ラット 13 週間混餌投与試験の 0.5%（430 mg/kg 相当）で、肝重量の増加［0.1%（86 mg/kg 相当）では影響なし］[4]、ラット 5 ヵ月間飲水投与試験の 0.25%（320 mg/kg 相当）で肺及び腎重量の増加［0.05%（65 mg/kg 相当）では影響なし］[5]が認められた。

遺伝毒性試験では、サルモネラ菌を用いた変異原性試験[6]、マウスリンフォーマ試験[7]で陰性であった。また、最高用量 1.13%（1000 mg/kg 相当）のラット 90 日間混餌投与試験で、染色体異常誘発能はみられなかった[8]。

がん原性試験では、雄ラット 2 年間混餌投与試験で、最高用量の 1%（1000 mg/kg 相当）まで有害所見（腫瘍発生を含む）はみられなかった[9]。

生殖発生毒性試験では、雄マウスにおける混餌による 0.1%（100 mg/kg 相当）の 6 週間及び 1%（1000 mg/kg 相当）の 2 週間投与で、受胎能に影響はみられなかった[4]。ラットに 63～500 mg/kg を経口投与した EFD 試験では、胚・胎児への影響の NOAEL は 500 mg/kg と評価された[4]。また、ラット、マウス及びウサギに 0.2～600 mg/kg を経口投与した EFD 試験では、いずれの種でも 300 mg/kg 以上で母動物に体重・摂餌量の減少、衰弱、死亡などの重篤な影響がみられたが、胚・胎児への影響は、マウス及びウサギで最高用量の 600 mg/kg のみで認められた全吸収胚及び胎児死亡の増加のみであった[4]。以上より、SLS 投与による胚・胎児への有害な影響は、母動物に重篤な毒性がみられる極めて高い投与量に限定され、Repotrectinib 製剤による SLS の 1 日当たりの摂取量である [redacted] mg（[redacted] mg/kg）でのリスクは極めて低いと考えられた。

上市された医薬品での SLS 使用前例は、EMA による alectinib（製品名：Alecensa）の審査資料によると、alectinib の薬効量を投与されたときの 1 日当たりの SLS 摂取量は 600 mg である[10]。同資料中

で、EMA は将来的な製剤の改良による SLS 含量の低下を推奨しながらも、ラット 4 週間毒性試験で製剤中の 10 mg/kg（体重 60 kg のヒト換算で 600 mg）の SLS の有無による毒性プロファイルに差はなかったこと及び臨床での忍容性プロファイルに基づき、製剤中の SLS による重大な毒性学的懸念はないと結論している。また、米国食品医薬品局の Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products[11]では、製品名は不明であるが、カプセル製剤で SLS の 1 日当たりの最大使用量が 600 mg であることが公開されている。

以上の情報から、これまでに報告されている SLS の毒性は極めて高用量での投与に限定され、欧州及び米国では上市された医薬品で最大使用量として 1 日当たりの 600 mg の SLS 摂取が許容されている。したがって、Repotrectinib 製剤により [redacted] mg の SLS を摂取したときの臨床上の安全性の懸念は極めて低いものと考えられる。

9 安全性薬理試験

独立した in vivo の安全性薬理試験は実施しなかったが、反復投与毒性試験に中枢神経系、心血管系及び呼吸系の評価を組み込んだ。また、イオンチャネルに対する作用について、hERG 試験を含む in vitro 試験により評価した【M2.6.2、4 項参照】。

9.1 中枢神経系

Repotrectinib を投与した成熟及び幼若ラットの反復投与毒性試験で中枢神経系関連の臨床兆候が認められた（3.1 及び 6.4 項）。振戦及び運動失調がみられたが、病理組織学的所見は認められなかった。これらの所見は、28 日間投与試験の Day 3 又は Day 5 に 100/50 mg/kg の雄 2 例で、Day 3 に 300 mg/kg の雄 6 例及び 60 mg/kg 群の雌 4 例でみられた。91 日間投与試験では、これらの所見が Day 21 以降に 50/40 mg/kg の雄 3 例及び 40/30 mg/kg の雌 7 例でみられた。運動失調、振戦が認められた個体の多くは、症状がみられて数週間以内に摂餌量及び体重減少がみられるなど、忍容性がみられず早期安楽死に至った。投与期間終了時の剖検まで生存した個体では、いずれの中枢神経系所見も完全に回復した。幼若ラットでは、中枢神経系の臨床徴候は成熟ラットより顕著であり、10 mg/kg 以上で投与後 3 日までに観察され、全例が生後 13～15 日に死亡又は早期安楽死に至った。したがって、幼若ラットの方が Repotrectinib による中枢神経系への影響に対して感受性が高いことが示唆された。サルでは中枢神経系に関連すると考えられる変化は認められなかった。

9.2 心血管系

カニクイザルを用いた 28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験で、心電図検査を実施した（3.2 項）。投与期間前、Day 1 の投与前及び投与後 2～3 時間、投与最終週（Day 28 又は Day 90）の投与前及び投与後 2～3 時間、91 日間試験の休薬期間最終週（Day 118）に、全例について測定した。RR、PR 及び QT 間隔、QRS 時間並びに心拍数を測定した。心電図の定性的及び定量的パラメータに Repotrectinib の影響は認められなかった。

In vitro 電気生理学的試験において、ヒトイオンチャネルに対する Repotrectinib の影響を評価した（【M2.6.2、4 項】参照）。hERG カリウム電流阻害作用の 50%阻害濃度（IC50）は 18 μM であった。ヒト電位依存性ナトリウムチャネル 1.5（hNav1.5）に対しては、10 μM の濃度では阻害しなかったが、30 μM の濃度でわずかに阻害した（阻害率 15%以下）。また、ヒト電位依存性カルシウムチャネル 1.2（hCav1.2）を 10 μM の濃度では阻害しなかったが、30 μM の濃度では約 35%阻害した。以上より、Repotrectinib はヒトイオンチャネル（hERG、hNav1.5 及び hCav1.2）に軽微な阻害作用を示すと考えられた。

9.3 呼吸系

ラット及びカニクイザルを用いた Repotrectinib の単回及び反復投与毒性試験では、呼吸系への明らかな影響は認められなかった。ラット反復投与毒性試験の高用量群（28 日間反復投与毒性試験の雄 300 mg/kg 及び雌 60 mg/kg、91 日間反復投与毒性試験の雄 50/40 mg/kg 及び雌 40/30 mg/kg）の少数例に呼吸数増加及び努力性呼吸が認められたが、これらの所見は概して瀕死例に認められ、肺において病理組織学的所見はみられなかった。

10 考察及び結論

Repotrectinib の毒性について、ラット及びカニクイザルを用いた単回及び最長 91 日間の反復経口投与毒性試験、ラットを用いた EFD 試験の用量設定試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、有色ラットを用いた光毒性試験により評価した。安全性薬理については、in vitro 電気生理学的試験（【M2.6.2、4 項】参照）並びにラット及びサルの 28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験の一部で評価した。

Repotrectinib の 28 日間及び 91 日間の重要な反復投与毒性試験における主な標的器官は皮膚及び中枢神経系（ラット）、骨髄（ラット及びサル）、消化管（サル）であった。

10.1 皮膚への影響

ラットを用いた 28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験では、Repotrectinib の全用量で、主に頸部、頭部、顔面、耳、肩、顎、胸部に痂皮及び擦過傷が認められた。皮膚への影響の LOEL での曝露量は、ヒトに 160 mg を BID 投与したときの曝露量と比較して、C_{max} は雄で 0.68 倍及び雌で 1.28 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ は雄で 0.43 倍及び雌で 0.68 倍であった。病理組織学的検査では、びらん・潰瘍（表面漿液細胞性痂皮、亜急性炎症を伴う皮膚肉芽組織、びらん・潰瘍に隣接する表皮過形成及び過角化）が認められた。28 日間試験での投与後、動物に過剰な遊び行動がみられたことが、これらの病変の原因である可能性が考えられた。91 日間試験では、皮膚所見が認められたものの、同様の行動は認められなかった。いずれの試験でも、28 日間の休薬期間後、91 日間試験の高用量群の雌 1 例を除き、皮膚病変はおおむね回復した。炎症性の刺激を示す変化として単球数、好中球数、フィブリノゲン、グロブリンの増加、アルブミンの減少がみられ、これらの変化は、びらん・潰瘍及び炎症の病理組織学的変化に関連すると考えられた。

TRK は、三叉神経節、後根神経節及び末梢神経系交感神経節に発現しており、TRK 欠損マウスでは当該部位の神経細胞の脱落による重度の感覚神経及び交感神経の障害が認められる[12]。Repotrectinib を投与されたラットで認められた皮膚病変の表現型は TRK 欠損マウスで認められたものと同様であったことから、TRK の阻害によって末梢神経系の感覚が低下した結果としてラットの皮膚に傷害が生じた可能性が考えられた。

皮膚病変は他の TRK 阻害薬のラットを用いた試験でも報告されている[13,14]。Repotrectinib の臨床試験では、臨床的に関連する皮膚所見の報告はないが、末梢神経障害が報告されている。

10.2 中枢神経系への影響

成熟ラットを用いた反復投与毒性試験及び幼若ラットを用いた用量設定試験において、中枢神経系への影響が認められた。成熟ラットの反復投与毒性試験において、28 日間投与試験では雄 100/50 mg/kg 以上及び雌 60 mg/kg で、91 日間投与試験では雄 50/40 mg/kg 及び雌 40/30 mg/kg で運動失調及び振戦が認められた。成熟ラットにおける中枢神経系への影響に関する LOEL での曝露量は、ヒトに 160 mg を BID 投与したときの曝露量と比較して、C_{max} は 3.17 倍（雄）及び 3.97 倍（雌）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.73 倍（雄）及び 3.48 倍（雌）であった。これらの所見に関連する病理組織学的所見は認められなかった。運動失調又は振戦が認められた動物の多くは、症状がみられて数週間以内に摂餌量及び体重減少がみられるなど、忍容性がみられず、早期安楽死に至った。投与期間終了時の剖検まで生存した個体では、いずれの中枢神経系所見も完全に回復した。幼若ラットでは、中枢神経系の毒性徴候（運動失調）が成熟ラットより顕著であり、10 mg/kg 以上で投与後 3 日以内に観察され、全例が投与後 3 日までに死亡又は早期安楽死に至った。幼若ラットにおける中枢神経系への影響に関する LOEL（10 mg/kg）は、ヒトに 160 mg BID を投与したときの曝露量と比較して、C_{max} は 2.68 倍（雄）及び 3.19 倍（雌）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.01 倍（雄）及び 2.03 倍（雌）であった。したがって、幼若ラットの方が Repotrectinib による中枢神経系への影響に対して感受性が高いことが示唆された。

Repotrectinib は TRKA、TRKB 及び TRKC に対して阻害活性を示した（【M2.6.2】）。TRK ファミリーに属するキナーゼは中枢神経系及び末梢神経系で高発現しており、神経細胞の発生及び分化に重要な役割を果たしている[15,16]。TRKA、TRKB 及び TRKC をコードする遺伝子（NTRK1、NTRK2 及び NTRK3）の欠損マウスの研究により、神経系におけるそれらの役割に関する知見が得られている。NTRK2 欠損マウスと NTRK3 欠損マウスは後根神経節ニューロンが欠損している[17,18]。NTRK1 欠損マウスは、重度の感覚性及び自律神経性ニューロパチーを生じる [12]。る。Repotrectinib の臨床試験では、中枢神経系への影響として浮動性めまい及び運動失調が報告されている。

10.3 骨髄への影響

赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）及び網状赤血球数の減少が、ラット及びサルを用いた 28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験の 5 mg/kg 以上で認められた。関連した病理組織学的所見として、ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験で胸骨及び大腿骨の骨髄細胞数減少が認められた。赤血球産生抑制は、変化の程度に基づき、91 日間反復投与毒性試験において雌ラット

の 40/30 mg/kg 及びサルの 15 mg/kg 以上で有害な変化と考えられた。ラット及びサルでは 5 mg/kg 以上で血小板数の増加が認められた。ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験でみられた血小板数の増加は、骨髄巨核球増加の病理組織学的所見と関連した所見と考えられた。ラットにおける骨髄への影響の LOEL での曝露量は、ヒトに 160 mg BID を投与したときの曝露量と比較して、C_{max} は 0.68 倍（雄）及び 1.28 倍（雌）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 0.43 倍（雄）及び 0.68 倍（雌）であった。サルにおける骨髄への影響の LOEL での曝露量（雌雄合算平均値）は、ヒトに 160 mg BID を投与したときの曝露量と比較して、C_{max} は 0.19 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 0.15 倍であった。

骨髄細胞数減少の機序は不明である。Repotrectinib の骨髄に対する直接作用の可能性も考えられるが、瀕死状態による非特異的な骨髄細胞数減少であった可能性も考えられる[19]。ラットの早期死亡例では、数例に大腿骨及び胸骨の顆粒球系骨髄細胞の割合の軽微な増加（顆粒球過形成）も認められた。これらの所見がみられた個体では、骨髄の細胞密度が全体的に減少し、骨髄細胞中の顆粒球系細胞が相対的に優位であった。顆粒球過形成は、炎症性の刺激を示すと考えられる好中球数増加の臨床病理学的所見並びに皮膚擦過傷・痂皮の一般状態所見及び肉眼所見とも一致する。

低分子チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による血液毒性として、貧血、大赤血球症、好中球減少症、血小板減少症、溶血性貧血、骨髄無形成及び壊死が報告されている[20]。血球減少症はこれらの薬剤に関連する最も一般的な副作用であり、その他の血液毒性がみられる頻度は多くない。感染リスクの増加に加え、骨髄抑制は TKI に関連する倦怠感を誘発する。Repotrectinib の臨床試験では、貧血及びその他の血球減少症が報告されている。

10.4 消化管への影響

サルでは、28 日間及び 91 日間反復投与毒性試験の 5 mg/kg 以上で、消化管関連所見として、嘔吐及び水様便がみられ、91 日間反復投与毒性試験では関連する病理組織学的所見として大腸（盲腸、結腸、直腸）の軽微な亜急性・慢性炎症、軽微～軽度の粘膜腺過形成が認められた。空腸にも亜急性・慢性炎症が認められた。腸管の炎症性変化は、臨床病理学的検査での炎症マーカーであるフィブリノゲン、グロブリン及び炎症性細胞（好中球、単球、好酸球、好塩基球）の増加並びにアルブミンの減少と関連していた。サルにおける消化管関連所見の LOEL での曝露量（雌雄合算平均値）は、ヒトに 160 mg を BID 投与したときの曝露量と比較して、C_{max} は 0.19 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 0.15 倍であった。Repotrectinib の臨床試験での主な消化管関連所見は、便秘、悪心、嘔吐及び下痢であった。

10.5 その他の影響

ラットの雄 15 mg/kg 以上及び雌 5 mg/kg 以上で、循環血中及び複数のリンパ器官におけるリンパ球の減少が認められたが、忍容性のみられない用量以外では有害な変化ではないと考えられた。サルでは 15 mg/kg 以上で複数のリンパ系器官にリンパ球減少が認められたが、ストレスによるものと考えられた。

ラットの 28 日間反復投与毒性試験では、雄 30 mg/kg 及び雌 20 mg/kg で、摂餌量増加による体重増加が認められた（ヒトに 160mg BID 投与したときの AUC と比較して約 2～3 倍）。これらの影響は TRKB 阻害に関連すると考えられ、脳由来神経栄養因子（BDNF）及び TRKB のシグナリングの変化に伴う表現型に関する報告と一致している。すなわち、BDNF と TRKB は、成熟動物の視床下部と後脳内のエネルギー恒常性中枢を含む様々な脳領域に発現している。マウスにおいて、TRKB 発現の減少は過食及び肥満が報告されている[21]。BDNF 及び TRKB の遺伝子発現の変化は、成人及び小児の肥満と関連している[22,23]。Repotrectinib の臨床試験では、体重増加が報告されている。

10.6 反復投与毒性試験の所見と臨床曝露量との関連性

GLP 反復投与毒性試験における主な毒性所見の LOEL での全身曝露量を、臨床における 160 mg QD 及び 160 mg BID 投与時の曝露量と比較した曝露量比を Table 10.6-1 に示す。また、各 GLP 反復投与毒性試験の NOAEL での曝露量に基づく安全域を Table 10.6-2 に示す。

Table 10.6-1 及び Table 10.6-2 より、標的器官毒性はラットにおける中枢神経系を除き、ヒトで想定された曝露量よりも概して低い曝露量で発現した。Repotrectinib の臨床試験では、皮膚に異常は認められなかったが、末梢神経系、中枢神経系、骨髄及び消化管の有害事象が、想定された曝露量で認められた。

Table 10.6-1: Repotrectinib の重要な反復投与毒性試験における主な毒性とその最小影響量に対する曝露量比

Target Organ/ Toxicity	Study Type	Species	LOEL (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Exposure Margins[a]			
						160 mg QD		160 mg BID	
						C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Skin	91-day repeat dose	Rat	M: 5 F: 5	352 660	2710 4300	0.81 1.52	0.60 0.96	0.68 1.28	0.43 0.68
CNS	91-day repeat dose	Rat	M: 50/40 F: 40/30	1630 2040	17300 22000	3.76 4.71	3.84 4.89	3.17 3.97	2.73 3.48
Bone marrow	91-day repeat dose	Rat	M: 5 F: 5	352 660	2710 4300	0.81 1.52	0.60 0.96	0.68 1.28	0.43 0.68
	91-day repeat dose	Monkey	M+F: 5	97.3	946	0.22	0.21	0.19	0.15
GI tract	91-day repeat dose	Monkey	M+F: 5	97.3	946	0.22	0.21	0.19	0.15

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; CNS = central nerve system; F = female; GI = gastro-intestinal; LOEL = lowest observed effect level; M = male; M+F = comobined sex; QD = once daily.

[a] 160 mg QD (n = 7): C_{max} = 433 ng/mL, and AUC_{0-24h} = 4500 ng·h/mL; 160 mg BID (n = 8): C_{max} = 514 ng/mL, AUC_{0-24h} = 6320 ng·h/mL （【M2.7.2 Table 2.1.1-2】）

Table 10.6-2: **Repotectinib の重要な反復投与毒性試験における無毒性量に対する曝露量比**

Study Type	Species	NOAEL (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Exposure Margins[a] 160 mg QD C_{max}	160 mg QD AUC	160 mg BID C_{max}	160 mg BID AUC
28-day repeat dose[b]	Rat	M: 30	1490	15100	3.44	3.36	2.90	2.39
		F: 20	1800	15500	4.16	3.44	3.50	2.45
91-day repeat dose[c]	Rat	M: 15	954	7190	2.20	1.60	1.86	1.14
		F: 15	2410	20500	5.57	4.56	4.69	3.24
28-day repeat dose[d]	Monkey	M+F: 30	250	2420	0.58	0.54	0.49	0.38
91-day repeat dose[e]	Monkey	M+F: 5	97.3	946	0.22	0.21	0.19	0.15

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M+F = comobined sex; NOAEL = no observed adverse effect level; QD = once daily.

[a] 160 mg QD (n = 7): C_{max} = 433 ng/mL, and AUC_{0-24h} = 4500 ng·h/mL; 160 mg BID (n = 8): C_{max} = 514 ng/mL, AUC_{0-24h} = 6320 ng·h/mL. （【M2.7.2 Table 2.1.1-2】）

[b] NOAEL based on early deaths in males at 50/100 and 300 mg/kg and in females at 60 mg/kg, with decreased bone marrow cellularity observed microscopically at these dose levels.

[c] NOAEL based mortality observed in males at 50/40 mg/kg and females at 40/30 mg/kg.

[d] NOAEL based on morbidity observed in males at 100 mg/kg.

[e] NOAEL based on the magnitude of red cell mass reduction at the higher dose levels.

遺伝毒性試験において、Repotrectinib は変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかったが、TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験において異数性誘発性を示した。ラットを用いた in vivo 小核試験では、500 mg/kg 以上で陽性を示したが、100 mg/kg 以下では陰性であったことから、Repotrectinib による小核誘発には閾値がみられ、異数性誘発作用を示すことが支持された。100 mg/kg の C_{max} は 2300 ng/mL、AUC_{0-24h} は 28400 ng·h/mL であり、これらの曝露量は、ヒト 160 mg BID 投与の曝露量と比較して、C_{max} 及び AUC_{0-24h} で 4.5 倍であった。

妊娠ラットを用いた EFD 試験の用量設定試験において、ヒト 160 mg BID 投与の曝露量（AUC）の約 3 倍の曝露量で胎児の外表奇形として後肢異常回転が認められた（ラット 28 及び 91 日間反復投与毒性試験の TK 値から推定した妊娠ラット 12 mg/kg での AUC は 20500 ng·h/mL）。他の TKI 投与により胎児奇形が認められていることが報告されており [13,14]、用量設定試験で催奇形性が認められたこと、ROS1、ALK 及び TRK 阻害剤としての Repotrectinib の作用機序を考慮し、ICH S9 Q&A の記載に準じて、EFD 本試験は実施しなかった。

幼若ラットでは、用量設定試験で中枢神経系に関連した死亡が認められ、その曝露量はヒト 160 mg BID 投与と比較して、C_{max} は雄で 2.68 倍及び雌で 3.19 倍、AUC は 2.01 倍及び 2.03 倍であった。反復投与毒性試験の本試験では、高用量の 3 mg/kg で体重、摂餌量及び大腿骨長の減少並びに血小板数の増加が認められた。亀頭包皮分離時の日齢及び体重並びに膣開口時の日齢に Repotrectinib に関連した影響はみられず、聴覚性驚愕反応、自発運動、学習及び記憶（Biel maze）にも影響は認めら

れなかった。
安全性薬理評価では、反復投与毒性試験において Repotrectinib に関連した心血管系及び呼吸系への明らかな影響は認められなかった。中枢神経系については前述の通り、ラットで影響がみられた。サルを用いた反復投与毒性試験において、心電図の定性的及び定量的パラメータに Repotrectinib の影響は認められなかった。In vitro 試験では、イオンチャネル（hERG、hNav 1.5 及び hCav 1.2）に対する軽微な影響が認められ、hERG の IC50 値（18 μM）から、臨床用量の 160 mg BID での非結合型ヒト C_{max}（0.072 μM）の約 250 倍で QT 延長の可能性が示唆された。
有色ラットを用いた in vivo 光毒性試験において、Repotrectinib は最高用量である 1000 mg/kg まで光毒性を示さなかった。

以上より、一連の非臨床毒性試験を実施し、Repotrectinib の非臨床安全性を評価した。各種毒性試験の成績から、Repotrectinib を進行固形癌患者の治療薬として製造販売承認申請するための非臨床安全性が確認された。

11 参考文献

[1] ラウリル硫酸ナトリウム. In: 日本医薬品添加剤協会 editor. 医薬品添加物事典 2021. Tokyo: 薬事日報社; 2021. pp. 697-8.

[2] Report published in support of the 'Questions and answers on sodium laurilsulfate used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/606830/2017). Available from: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sodium-laurilsulfate-used-excipient-report-published-support-questions-answers-sodium-laurilsulfate_en.pdf

[3] Cosmetic ingredient review, Final report on the safety assessment of sodium lauryl sulfate and ammonium lauryl sulfate. Int J Toxicol, 1983;2:127-81.

[4] OECD Existing Chemicals Database. Available from: URL: https://hpvchemicals.oecd.org/UI/SIDS_Details.aspx?id=A6FFE5F3-0FC7-4394-8BFA-E5D50DB648FD

[5] 福沢健治, 徳村彰, 山田貞二, et al. ドデシル硫酸ナトリウムの長期毒性試験. 衛生化学 1978;24:107-10.

[6] Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ Mutagen. 1986;8(Suppl 7):1-119.

[7] McGregor DB, Brown A, Cattanach P, et al. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen. 1988;12:85-154.

[8] Hope J. Absence of chromosome damage in the bone marrow of rats fed detergent actives for 90 days. Mutat Res. 1977;56:47-50.

[9] Fitzhugh OG, Nelson AA. Chronic oral toxicities of surface-active agents. J Am Pharm Assoc. 1948;37:29-32.

[10] Alecensa : EPAR-Public assessment report (EMA/197343/2017). Available from: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf

[11] Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Available from: URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm

[12] Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, et al. Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. Nature. 1994;368:246-9.

[13] 中外製薬株式会社. ロズリートレクカプセル 100mg、同カプセル 200mg 申請資料概要（CTD M2.6.6 毒性試験の概要文）. 2019 年 6 月 18 日承認.
Available from: URL: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716001/index.html

[14] バイエル薬品株式会社．ヴァイトラックビカプセル 25mg、同カプセル 100mg 及び同内用液 20mg/mL 申請資料概要（CTD M2.6.6 毒性試験の概要文）．2021 年 3 月 23 日承認.
Available from: URL: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210310002/index.html

[15] Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. J Neurobiol. 1994;25:1386-403.

[16] Lindsay RM. Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons: an overview. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996;351:365-73.

[17] Klein R, Silos-Santiago I, Smeyne RJ, et al. Disruption of the neurotrophin-3 receptor gene trkC eliminates la muscle afferents and results in abnormal movements. Nature. 1994;368:249-51.

[18] Klein R, Smeyne RJ, Wurst W, et al. Targeted disruption of the trkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death. Cell. 1993;75:113-22.

[19] Frith CH, Ward JM, Chandra M, et al. Non-proliferative lesions of the hematopoietic system in rats. Guides for Tox Path. 2000 HL-1.

[20] Barber NA, Afzal W, Akhtari M. Hematologic toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors. Target Oncol. 2011;6(4):203-15.

[21] Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. Nat Neurosci. 2003;6:736-42.

[22] Han JC, Liu QR, Jones M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. N Engl J Med. 2008;359:918-7.

[23] Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. Nat Neurosci. 2004;7(11):1187-9.

Table of Contents

1 毒性試験：一覧表 2
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
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
4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 8
5 単回投与毒性試験 9
6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
7 反復投与毒性試験：重要な試験 12
8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 40
9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 44
10 がん原性試験 48
11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 49
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 50
13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 50
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
15 生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験 51
16 局所刺激性試験 56
17 その他の毒性試験 57

1 毒性試験：一覧表

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg) Concentrations	GLP	Testing Facility	Study No.	Location in Dossier
Single-Dose Toxicity[a]								
	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once	400, 600, 800, 1000	No	[redacted]	00201	4.2.3.1-1
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	Once	30, 100, 300, 1000	No	[redacted]	00211	4.2.3.1-2
Repeat-Dose Toxicity								
7-Day exploratory	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once daily 7 Days	0, 100, 300, 1000	No	[redacted]	00201	4.2.3.2-1
28-Day pivotal & 28-Day recovery period	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once daily 28 Days	M: 0, 30, 100/50[b], 300[c,d] F: 0, 6, 20, 60[d]	Yes	[redacted]	00219	4.2.3.2-2
91-Day pivotal & 28-Day recovery period	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once daily 91 Days	M: 0, 5, 15, 50/40[e] F: 0, 5, 15, 40/30[f]	Yes	[redacted]	00272	4.2.3.2-3
7-Day exploratory	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	Once daily 7 Days	0, 100, 300, 1000	No	[redacted]	00211	4.2.3.2-4
28-Day pivotal & 28-Day recovery period	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	Once daily 28 Days	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted]	00229	4.2.3.2-5
91-Day pivotal & 28-Day recovery period	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	Once daily 91 Days	0, 5, 15, 50	Yes	[redacted]	00357	4.2.3.2-6
Genotoxicity								
In vitro: Bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium*/ TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli*/WP2 *uvrA*	In vitro	NA	15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg per plate	Yes	[redacted]	00270	4.2.3.3.1-1

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg) Concentrations	GLP	Testing Facility	Study No.	Location in Dossier
In vitro: Mammalian cell micronucleus assay	TK6 lymphocytic cell line	In vitro	NA	4 hour exposure: 0.1 to 15 µg/mL 27 hour exposure: 0.1 to 2 µg/mL	Yes	[redacted]	00271	4.2.3.3.1-2
In vivo: Mammalian erythrocyte micronucleus assay	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	Once	0, 500, 1000, 2000	Yes	[redacted]	00248	4.2.3.3.2-1
In vivo: Mammalian erythrocyte micronucleus assay	Rat/ Sprague-Dawley	Oral (gavage)	Once	0, 20, 50, 100	Yes	[redacted]	00388	4.2.3.3.2-2
Reproductive and Developmental Toxicity								
DRF for EFD	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once daily GD 6-17	0, 2, 6, 12, 20	No	[redacted]	00397	4.2.3.5.2-1
Juvenile Toxicity								
DRF for postnatal development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once daily PND 12-40	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30	No	[redacted]	00480	4.2.3.5.4-1
Definitive postnatal development	Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once daily PND 12-70	0, 0.3, 1, 3	Yes	[redacted]	00481	4.2.3.5.4-2
Other Toxicity Studies								
Multiple dose phototoxicity study	Rat/ Long-Evans	Oral (gavage)	Once daily 3 Days	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted]	00240	4.2.3.7.7-1

[a] Formal single-dose toxicity studies with TPX-0005 (also identified as repotrectinib or BMS-986472) have not been conducted. Instead, the tolerability of acute TPX-0005 administration was investigated within the context of oral dose range-finding studies conducted in both rats and monkeys.
[b] Due to mortality, animals were placed on a dosing holiday beginning on Day 20; dosing resumed on Day 22 at 50 mg/kg.
[c] Animals were dosed up to 14 consecutive days before a dosing holiday was implemented on Day 15.
[d] Due to mortality at 100 mg/kg (M) and 60 mg/kg (F), animals in the terminal necropsy groups were sacrificed on Day 20. Animals in the recovery groups began the recovery period on Day 20.
[e] Beginning on Day 21, all males at 50 mg/kg were placed a dose holiday. Dosing resumed on Day 25 at 40 mg/kg.
[f] Beginning on Day 18, all females at 40 mg/kg were placed on a dose holiday. Dosing resumed on Day 25 at 30 mg/kg.

Abbreviations: DRF = dose range finding; *E. coli* = *Escherichia coli*; EFD = embryo-fetal development; F = female(s); GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male(s); No. = number; PND = postnatal day; *S. typhimurium* = *Salmonella typhimurium*.
Testing Facility: [redacted].

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

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics **Overview of Toxicokinetics Studies** **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP	Study No.	Location in Dossier
7-Day repeat dose	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	100, 300, 1000	No	00201	4.2.3.2-1
28-Day repeat dose	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	M: 30, 100/50[a], 300[b] F: 6, 20, 60[b]	Yes	00219	4.2.3.2-2
91-Day repeat dose	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	M: 5, 15, 50/40[c] F: 5, 15, 40/30[d]	Yes	00272	4.2.3.2-3
7-Day repeat dose	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	100, 300, 1000	No	00211	4.2.3.2-4
28-Day repeat dose	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	10, 30, 100	Yes	00229	4.2.3.2-5
91-Day repeat dose	Monkey/Cynomolgus	Oral (gavage)	5, 15, 50	Yes	00357	4.2.3.2-6
Juvenile DRF	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30	No	00480	4.2.3.5.4-1
Juvenile definitive	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0.3, 1, 3	Yes	00481	4.2.3.5.4-2

[a] Animals receiving 100 mg/kg TPX-0005 were placed on a 2-day dosing holiday due to mortality/morbidity and dosing was resumed starting on Day 22 at the reduced dose of 50 mg/kg.
[b] Surviving animals were euthanized on Day 20.
[c] Beginning on Day 21, all males at 50 mg/kg were placed a dosing holiday due to mortality/morbidity and dosing resumed on Day 25 at the reduced dose of 40 mg/kg.
[d] Beginning on Day 18, all females at 40 mg/kg were placed on a dosing holiday due to mortality/morbidity and dosing resumed on Day 25 at the reduced dose of 30 mg/kg.

Abbreviations: DRF = dose range finding; F = female(s); GLP = Good Laboratory Practice; M = male(s); No. = number.

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

Table 2.6.7.3: Toxicokinetics **Overview of Toxicokinetics Data** **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Dose (mg/kg)	Study Duration (Study No.)	Day	Rat		Monkey		Rat		Monkey	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
			Steady-State C_{max} (ng/mL)				Steady-State $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)			
0.1	PND 12-40 (00480)	PND40	1.59	1.70			16.7	15.3		
0.3	PND 12-40 (00480)	PND40	4.26	5.97			39.1	56.5		
0.3	PND 12-70 (00481)	PND70[a]	7.40	60.0			58.7	154		
1	PND 12-40 (00480)	PND40	17.9	19.5			214	218		
1	PND 12-70 (00481)	PND70[a]	31.8	33.3			290	310		
3	PND 12-40 (00480)	PND40	80.4	96.6			539	740		
3	PND 12-70 (00481)	PND70[a]	113	174			880	1260		
5	91 days (00272)	Day 91	352	660			2710	4300		
5	91 days (00357)	Day 91			94.4	100			855	1040
6	28 days (00219)	Day 28		775				4940		
10	28 days (00229)	Day 28			212	137			2070	1560
10	PND 12-40 (00480)	PND12[b]	1380	1640			12700	12800		
15	91 days (00272)	Day 91	954	2410			7190	20500		
15	91 days (00357)	Day 91			189	173			1630	2020
20	28 days (00219)	Day 28		1800				15500		
30	28 days (00219)	Day 28	1490				15100			
30	28 days (00229)	Day 28			257	243			2690	2150
30	PND 12-40 (00480)	PND12[b]	2600	2250			22300	23200		
30	91 days (00272)	Day 91		2040				22000		
40	91 days (00272)	Day 1[b]		1980				15600		

Table 2.6.7.3: Toxicokinetics **Overview of Toxicokinetics Data** **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Dose (mg/kg)	Study Duration (Study No.)	Day	Rat		Monkey		Rat		Monkey	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
			Steady-State C_{max} (ng/mL)				Steady-State AUC_{0-24h} (ng·h/mL)			
40	91 days (00272)	Day 91	1630				17300			
50	28 days (00219)	Day 28	1560				17100			
50	91 days (00272)	Day 1[b]	934				7980			
50	91 days (00357)	Day 91			294	267			3910	2390
60	28 days (00219)	Day 1[b]		1990				15600		
100	7 days (00201)	Day 7	1590	2950			19100	33100		
100	7 days (00211)	Day 7			490[c]				5190[c]	
100	28 days (00219)	Day 1[b]	1710				20600			
100	28 days (00229)	Day 28			259	248			3820	2850
300	7 days (00201)	Day 7	1630	2150			18400	29900		
300	7 days (00211)	Day 7			498[c]				6700[c]	
300	28 days (00219)	Day 1[b]	1890				22300			
1000	7 days (00201)	Day 7	1640	1880			24800	27500		
1000	7 days (00211)	Day 7			507[c]				7000[c]	

[a] AUC_{tlast} is presented for Study 00481.
[b] No data after repeated dose are available due to mortality or reduction of dose level during dosing period.
[c] Sex combined.

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{tlast} = area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method; C_{max} = maximum plasma concentration; No. = number; PND = postnatal day.

4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Table2.6.7.4: Toxicology **Drug Substance** **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Batch No.	Purity or Assay	Specified Impurities	Study No.	Type of Study
[redacted]-724	[redacted]% (Area%)[a]	Not applicable	00201	Rat: Single dose and 7-day repeat dose toxicity study
[redacted]-801	[redacted]% (Area%)[a]	Not applicable	00211	Monkey: Single dose and 7-day repeat dose toxicity study
[redacted]-1	[redacted]% (Area%)[a]	Not applicable	00219	Rat: 28-day repeat dose toxicity study
			00229	Monkey: 28-day repeat dose toxicity study
[redacted]-6482	[redacted]% (w/w%)[b]	Not applicable	00240	Multiple dose phototoxicity study
			00270	In vitro: Bacterial reverse mutation assay
			00271	In vitro: Mammalian cell micronucleus assay
			00248	In vivo: Mammalian erythrocyte micronucleus assay
[redacted]1263	[redacted]% (w/w%)[b]	Not applicable	00272	Rat: 91-day repeat dose toxicity study
			00357	Monkey: 91-day repeat dose toxicity study
[redacted]-000790	[redacted]% (w/w%)[c]	*不純物A ：[redacted]	00388	In vivo: Mammalian erythrocyte micronucleus assay
		*不純物B ：[redacted]%	00397	Dose range finding for embryo-fetal development study
[redacted]	[redacted]% (w/w%)[c]	*不純物C ：[redacted]%	00480	Dose range finding for postnatal development study
		*不純物A ：[redacted]%	00481	Definitive postnatal development study
		*不純物B ：[redacted]%		
		*不純物D ：[redacted]%		
		*不純物E ：[redacted]%		
		*不純物F ：[redacted]%		

[a] HPLC purity
[b] HPLC (w/w%) “As Is” basis
[c] UPLC (w/w%) “Anhydrous, Solvent Free” basis

Abbreviations: HPLC = high performance liquid chromatography; No. = number; UPLC = ultra performance liquid chromatography.

＊新薬承認情報提供時に置換え

5 単回投与毒性試験

Table 2.6.7.5: Single-dose Toxicity **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Sex and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage) (0.5% carboxymethylcellulose [medium viscosity; 300 to 800 cps]/1% Tween-80 in deionized water)	400, 600, 800, 1000	3M+3F	1000	> 1000	400 mg/kg: None 600 mg/kg: None 800 mg/kg: None 1000 mg/kg: Decreased body weight gain (F)	00201
Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage) (0.5% carboxymethylcellulose [medium viscosity; 300 to 800 cps]/1% Tween-80 in deionized water)	30, 100, 300, 1000	1M+1F[a]	1000	> 1000	30 mg/kg: None 100 mg/kg: None 300 mg/kg: Discolored feces (M) 1000 mg/kg: Discolored, watery feces (M)	00211

[a] The same 1 male and 1 female were used across all escalations. Dosing days were Day 1 (30 mg/kg), 4 (100 mg/kg), 8 (300 mg/kg) and 11 (1000 mg/kg).

Abbreviations: F = female(s); M = male(s); No. = number.

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity **Non-Pivotal Studies** **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Daily Dose (mg/kg)	Sex and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage) (0.5% carboxymethyl-cellulose [medium viscosity; 300 to 800 cps]/1% Tween 80 in deionized water)	7 Days	0, 100, 300, 1000	5M+5F	ND	≥ 100 mg/kg - reduced body weight was observed in female rats. Evidence of suppressed hematopoiesis was observed in males and females as evidenced by decreased red cell mass and reticulocytes. Male rats had mild to moderate increased platelets; this was observed in females at 100 mg/kg only. ≥ 300 mg/kg - a small spleen and thymus with corresponding decreased circulating lymphocytes indicated a treatment-related lymphoid effect. 1000 mg/kg - males had treatment-related decreases in body weight. The effects on red cell mass and reticulocytes in males were considered adverse. Females had a mild increase in platelets. Mean serum cholesterol concentration was minimally increased in males, and mean serum triglycerides were mildly increased in females. All animals survived to the scheduled necropsy. The main findings included body weight loss, suppression of hematopoiesis and an effect on the lymphoid organ. The effects on red cell mass and reticulocytes were adverse at all dose levels in females and at 1000 mg/kg in males. Systemic exposures on Day1 at 1000 mg/kg for C_{max} and AUC_{0-24h} were 2527 ng/mL and 40543 ng·h/mL, respectively, in males and 4343 ng/mL and 80688 ng·h/mL, respectively, in females.	00201

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity **Non-Pivotal Studies** **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Daily Dose (mg/kg)	Sex and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No.
Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage) (0.5% carboxymethyl-cellulose [medium viscosity; 400 to 800 cps]/1% Tween 80 in deionized water)	7 Days	0, 100, 300, 1000	2M+2F	ND	≥ 100 mg/kg - watery feces was observed in females and emesis was noted after dosing in both sexes. Moderate to marked decreases in reticulocyte counts, indicative of erythropoiesis and mild to moderate increases in platelet counts were observed in both sexes. ≥ 300 mg/kg - watery feces was also observed in males and females administered 300 mg/kg had discolored feces. The suppression of erythropoiesis was more pronounced with the higher doses. 1000 mg/kg - males had discolored feces. Mild increases in serum urea nitrogen concentration were observed in males and indicative of decreased glomerular filtration rate. TPX-0005 was well tolerated up the highest dose of 1000 mg/kg. Findings were limited to emesis and fecal changes, erythropoiesis suppression, increased platelets and mildly increased serum urea nitrogen indicative of decreased glomerular filtration rate. Systemic exposures [C_{max} and AUC_{0-24h}] appeared independent from sex and on Day 7 were 564 ng/mL and 7220 ng·h/mL, respectively, in males and 451 ng/mL and 6770 ng·h/mL, respectively, in females.	00211

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female(s); M = male(s); ND = not determined; No. = number; NOAEL = no observed adverse effect level.

7 反復投与毒性試験：重要な試験

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: TPX-0005: A 28-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley
Duration of Dosing: 28 Days
Study No.: 00219

Initial Age: Approximately 6 weeks
Duration of Postdose: 28 Days
Location in Dossier: 4.2.3.2-2

Date of First Dose: 24 February 2016
Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (medium viscosity; 400 to 800 cps)/1% Tween 80 in deionized water
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 30 mg/kg (M); 20 mg/kg (F)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)[c]**	
Number of Animals		**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Toxicokinetics	No. evaluated	3	3	6	6	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)									
Day 1		BLQ	BLQ	986	333	1710/NA	1070	1890	1990
Day 22		NA	NA	NA	NA	NA/1910	NA	NA	NA
Day 28		BLQ	BLQ	1490	775	NA/1560	1800	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)									
Day 1		NA	NA	7040	2140	20600/NA	7280	22300	15600
Day 22		NA	NA	NA	NA	NA/17900	NA	NA	NA
Day 28		NA	NA	15100	4940	NA/17100	15500	NA	NA

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)**	
Number of Animals	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Noteworthy Findings – Dosing Phase								
Died or Sacrificed Moribund[d]	0	0	0	0	2	0	4	3
Detailed Clinical Observations[e]								
Weeks 1-5								
Carriage low	0/0	-	0/0	-	3/3	-	NA	NA
Material around nose, red	0/0	-	1/1	-	0/0	-	NA	NA
Thin	2/2	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	NA	NA
Tremors	0/0	-	0/0	-	2/2	-	NA	NA
Piloerection	0/0	-	0/0	-	1/1	-	NA	NA
Ataxia	0/0	-	0/0	-	1/1	-	NA	NA
Leaning	0/0	-	0/0	-	1/1	-	NA	NA
Scabbed areas	0/0	0/0	30/8	13/5	63/13	29/10	NA	NA
Abrasion(s)	0/0	0/0	9/5	3/3	6/4	25/9	NA	NA
Weeks 1-3								
Carriage low	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5/5	4/4
Material around nose, red	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5/5	3/3
Thin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6/6	3/3
Tremors	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6/6	4/4
Piloerection	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9/9	1/1
Breathing difficult	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1/1
Breathing rapid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	1/1
Limbs splayed	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	-
Penis extended	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	-

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)**	
Number of Animals		**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Posture hunched		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	-
Activity decreased		NA	NA	NA	NA	NA	NA	8/8	-
Leaning		NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	-
Loss of skin elasticity		NA	NA	NA	NA	NA	NA	7/7	-
Skin cold to touch		NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	-
Unkempt appearance		NA	NA	NA	NA	NA	NA	5/5	-
Scabbed areas		NA	NA	NA	NA	NA	NA	13/7	21/10
Abrasion(s)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1/1
Body Weight (g) (%)[f]									
Day 1		217.9	182.4	0	−2	−2	−1	0	−1
Day 8		278.5	204.4	+3	+2	+2	+4	−7	+6
Day 15		335.6	228.5	+4	0	−6	+6*	−28	−3
Day 22		377.5	243.9	+5	+2	−10*	+9**	NA	NA
Day 29		390.1	244.2	+6	+2	−4	+9**	NA	NA
Food Consumption (g/animal/day) (%)[f]									
Week 1		24.75	18.87	+21**	+9**	+23**	+17**	+10	+26
Week 2		27.68	20.05	+22*	+1	+4	+16**	−47	−2
Week 3		28.04	19.69	+20	+6	−22*	+23**	−35	−22
Week 4		26.32	20.09	+31*	+5	+20	+19**	NA	NA
Ophthalmoscopic Examinations		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 29/20)	No. evaluated	9	10	10	10	8	10	6	7
Leukocytes (10^3/µL)		9.96	9.71	7.24**	7.88	7.55*	7.41*	12.37	6.63
Erythrocytes (10^6/µL)		8.264	8.332	7.198**	7.705**	6.963**	7.049**	6.665	6.721

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)**	
Number of Animals		**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Hemoglobin (g/dL)		15.88	16.30	14.07**	14.71**	13.20**	13.49**	12.68	13.36
Hematocrit (%)		51.73	52.20	46.77**	47.64**	43.93**	44.18**	41.40	42.86
Platelets ($10^3/\mu L$)		1009.6	1114.0	1893.0**	1483.3*	1843.6**	2150.4**	1933.7	2048.6
Absolute Reticulocytes ($10^3/\mu L$)		162.57	168.28	161.85	126.98*	192.13	116.49**	295.78	73.47
Neutrophils ($10^3/\mu L$)		0.921	1.076	2.194**	1.234	2.260**	2.284**	3.773	2.339
Lymphocytes ($10^3/\mu L$)		8.576	8.199	4.594**	6.232*	4.871**	4.731**	7.550	3.747
Monocytes ($10^3/\mu L$)		0.193	0.189	0.328**	0.208	0.276	0.248	0.620	0.419
Eosinophils ($10^3/\mu L$)		0.088	0.086	0.044**	0.082	0.059*	0.066	0.085	0.036
Basophils ($10^3/\mu L$)		0.068	0.062	0.017**	0.037*	0.018**	0.021**	0.140	0.019
Red cell distribution width (%)		10.82	10.24	11.75**	10.17	12.98**	11.23**	13.15	10.94
Coagulation (Day 29/20)	No. evaluated	8	9	10	10	8	10	6	7
APTT (sec)		16.96	13.27	13.84**	13.66	13.71**	11.56*	13.67	12.19
Prothrombin Time (sec)		17.11	16.08	16.28*	16.53	16.35	16.79	17.23	16.57
Clinical Chemistry (Day 29/20)	No. evaluated	10	10	10	10	8	10	6	7
Urea Nitrogen (mg/dL)		15.5	15.5	14.2	16.6	14.3	17.3	15.0	19.9
Creatinine (mg/dL)		0.36	0.43	0.39	0.42	0.36	0.39	0.28	0.39
Total Protein (g/dL)		6.06	7.12	6.46**	7.07	6.43*	6.93	5.85	6.69
Albumin (g/dL)		3.23	3.66	3.24	3.70	3.18	3.36*	3.05	3.29
Globulin (g/dL)		2.83	3.46	3.22**	3.37	3.25**	3.57	2.80	3.40
Albumin/Globulin Ratio		1.14	1.08	1.01**	1.10	0.99**	0.93**	1.10	0.97
Triglyceride (mg/dL)		41.8	45.2	74.6**	48.6	64.3	52.5	95.8	67.3
Cholesterol (mg/dL)		47.0	73.5	72.0**	72.2	68.3**	76.8	76.3	90.0
Sodium (mEq/L)		145.9	142.0	147.5	143.3	147.1	144.4	149.0	147.4

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)**	
Number of Animals		**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Calcium (mg/dL)		11.18	11.97	11.88*	11.85	11.81*	12.03	12.53	13.11
Urinalysis (Day 29)	No. evaluated	10	10	10	10	8	10	NA	NA
		-	-	-	-	-	-	NA	NA
Organ Weights (%)[f] (Day 29)	No. evaluated	10	10	10	10	8	10	NA	NA
Heart:absolute (g)		1.408	0.964	+21**	+6	+18*	+21**	NA	NA
relative to brain weight (ratio)		0.6836	0.5151	+27**	+6	+23**	+24**	NA	NA
relative to body weight (%)		0.3861	0.4154	+12	+8	+19**	+11*	NA	NA
Gross Pathology (Terminal and DOS)									
	No. evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10
Ears									
Abrasion/scab									
Moderate		0	0	0	0	1	0	0	0
Skin									
Abrasion/scab									
Minimal		0	0	0	0	0	1	0	0
Mild		0	0	5	2	3	6	1	4
Moderate		0	0	1	0	1	0	0	0
Histopathology (Terminal and DOS)									
	No. evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10
Bone marrow, femur									
Cellularity, decreased, hematopoietic									
Minimal		2	0	0	0	1	0	3	2
Mild		0	0	0	0	0	0	1	0

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)**	
Number of Animals	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Hyperplasia, granulocytic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	3
Bone marrow, sternum								
Cellularity, decreased, hematopoietic								
Minimal	2	0	0	1	0	1	5	3
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia, granulocytic								
Minimal	0	0	0	0	1	0	3	5
Skin								
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	0	0	2	2	1	1
Mild	0	0	4	2	1	2	0	3
Moderate	0	0	0	0	1	2	0	0
Severe	0	0	1	0	0	0	0	0
Noteworthy Findings – Recovery Phase								
No. evaluated	6	6	6	6	6	6	6	6
Detailed Clinical Observations[e]								
Weeks 6-9								
Material around nose, red	0/0	-	1/1	-	0/0	-	NA	NA
Scabbed area(s)	0/0	0/0	2/2	1/1	6/4	4/1	NA	NA
Weeks 4-7								
Piloerection	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	2/1
Breathing rapid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1/1

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**30 (M)/6 (F)**		**100/50 (M)[a]/20 (F)**		**300 (M)[b,c]/60 (F)**	
Number of Animals		**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**
Scabbed area(s)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	3/2	5/3
Abrasion(s)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	4/1
Coagulation (Day 57/48)	No. evaluated	6	6	6	6	6	6	6	6
APTT (sec)		18.43	16.40	18.68	16.27	19.00	15.60	18.30	14.22
Clinical Chemistry (Day 57/48)	No. evaluated	6	6	6	6	6	6	6	6
Creatinine (mg/dL)		0.40	0.48	0.40	0.50	0.42	0.45	0.30	0.37
Albumin (g/dL)		3.40	4.17	3.47	3.98	3.45	3.88	3.28	3.83

[a] Due to mortality, animals were placed on a dosing holiday beginning on Day 20; dosing resumed on Day 22 at 50 mg/kg.
[b] Animals were dosed up to 14 consecutive days before a dosing holiday was implemented on Day 15.
[c] Due to mortality at 100 mg/kg (M) and 60 mg/kg (F), animals in the terminal necropsy groups were sacrificed on Day 20. Animals in the recovery groups began the recovery period on Day 20.
[d] In the 300 mg/kg group, four Main Study male animals were found dead or euthanized on Days 14 and 15. In the 100/50 mg/kg group, two Main Study males were found dead on Days 19 and 20. At the 60 mg/kg high-dose level, three Main Study females were found dead between Days 18 and 20. No cause of death or declining condition/moribundity was apparent on gross or microscopic examination for any animal found dead or euthanized in extremis.
[e] Data expressed as: number of times observed/total number of animals affected (scheduled observations only).
[f] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent differences. All percent difference values are rounded to the nearest whole number.
* significantly different from control ($p < 0.05$).
** significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: APTT = activated partial thromboplastin time; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; C_{max} = maximum plasma concentration; DOS = died on study; F = female(s); GLP = Good Laboratory Practice; M = male(s); NA = not applicable; No. = number; - = no noteworthy findings.

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: TPX-0005: A 91-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley
Duration of Dosing: 91 Days
Study No.: 00272

Initial Age: Approximately 6.5 weeks
Duration of Postdose: 28 Days
Location in Dossier: 4.2.3.2-3

Date of First Dose: 06 September 2017
Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (medium viscosity; 400 to 800 cps)/1% Tween 80 in deionized water
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 15 mg/kg

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals		**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
Toxicokinetics	No. evaluated	3 + 1[c]	3 + 1[c]	6 + 2[c]	6 + 2[c]	6 + 2[c]	6 + 2[c]	6 + 2[c]	6 + 2[c]
C_{max} (ng/mL)									
Day 1		BLQ	BLQ	81.1	120	281	962	934	1980
Day 91		BLQ	BLQ	352	660	954	2410	1630	2040
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)									
Day 1		NA	NA	637	1050	2170	7140	7980	15600
Day 91		NA	NA	2710	4300	7190	20500	17300	22000

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals	**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
Noteworthy Findings – Dosing Phase								
Died or Sacrificed Moribund[d]	0	0	0	0	0	0	2	8
Detailed Clinical Observations[e]								
Routine observation (Day 1 to 92)								
Salivation	0/0	0/0	0/0	1/1	6/1	3/2	19/5	12/4
Thin	-	0/0	-	3/1	-	0/0	-	6/1
Hair discolored, red	0/0	25/2	2/1	0/0	6/1	2/1	10/1	1/1
Hair discolored, brown	13/2	0/0	9/2	3/1	16/1	0/0	13/1	16/2
Hair sparse	21/2	38/4	22/3	17/4	51/6	129/11	147/12	110/14
Scabbed area	0/0	1/1	33/7	35/7	40/4	97/10	127/14	130/15
Unscheduled observation (Day 1 to 92)								
Ataxia	0/0	-	0/0	-	0/0	-	1/1	-
Hypersensitive to touch	1/1	-	0/0	-	0/0	-	0/0	-
Salivation	0/0	0/0	2/2	3/2	2/1	2/1	6/4	12/5
Tremors	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	6/3	15/7
Carriage low	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	9/5	9/4
Thin	-	0/0	-	0/0	-	0/0	-	10/4
Hair discolored, pink	0/0	-	0/0	-	0/0	-	1/1	-
Hair discolored, red	-	0/0	-	0/0	-	0/0	-	2/1
Hair sparse	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	7/5	22/10
Scabbed area	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	51/15	28/10
Breathing irregular	0/0	-	0/0	-	0/0	-	1/1	-
Breathing audible	-	0/0	-	0/0	-	0/0	-	1/1

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals		**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
Breathing rapid		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/3	2/1
Body Weight (g) (%)[f]									
Day −1		237.5	178.6	0	0	0	0	0	0
Day 14		355.3	224.1	+4	+5	+2	+8	+2	+5
Day 28		441.2	259.6	+4	+5	+2	+6	−7*	−2
Day 42		502.0	282.4	+4	+5	+2	+6	−6	+1
Day 56		552.5	300.1	+4	+3	0	+5	−8**	−1
Day 70		586.0	305.5	+4	+6	0	+9	−8*	0
Day 84		615.8	316.1	+6	+7	0	+11	−8*	0
Day 91		624.9	317.2	+6	+10	+1	+13	−8*	+4
Food Consumption (g/animal/day)									
Day 17-21		29.1	19.5	32.7*	21.2	34.1**	22.3	26.3	10.6**
Day 21-24		28.3	20.5	33.8**	22.4	35.1**	23.7*	20.6**	15.0**
Ophthalmoscopic Examinations		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 92)	No. evaluated	15	15	15	15	15	15	13	7
Erythrocytes (10^6/μL)		8.678	8.401	8.407	7.539**	8.074**	7.425**	7.545**	7.043**
Hemoglobin (g/dL)		15.24	15.65	14.42*	13.75**	13.97**	13.51**	13.10**	12.23**
Hematocrit (%)		49.31	49.51	47.71	44.98**	46.15**	43.91**	43.35**	41.16**
Platelets (10^3/μL)		1161.7	1124.8	1773.6**	1734.1**	1938.8**	1945.0**	2019.8**	2143.9**
Neutrophils (10^3/μL)		1.376	1.138	1.806	1.801	2.124	2.399**	3.139**	2.596**
Lymphocytes (10^3/μL)		9.640	8.759	9.455	6.669**	7.425*	4.640**	5.106**	3.193**
Monocytes (10^3/μL)		0.201	0.202	0.397**	0.332**	0.437**	0.313**	0.432**	0.407**
Eosinophils (10^3/μL)		0.135	0.091	0.117	0.068*	0.097	0.047**	0.063**	0.031**

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals		**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
Basophils ($10^3/\mu L$)		0.055	0.047	0.049	0.035	0.027**	0.017**	0.018**	0.006**
Coagulation (Day 92)	No. evaluated	15	15	15	15	15	15	13	6
APTT (sec)		17.31	14.50	15.78**	13.93	15.46**	13.43	15.12**	13.18
Fibrinogen (mg/dL)		338.6	240.1	325.1	261.1	336.7	305.8**	353.4	349.0**
Clinical Chemistry (Day 92)	No. evaluated	15	15	15	15	15	15	13	7
Sodium (mEq/L)		146.0	142.5	146.0	145.3**	147.8**	147.5**	148.2**	148.6**
Chloride (mEq/L)		99.8	99.1	100.3	103.3**	101.6**	104.5**	101.8**	105.7**
Calcium (mg/dL)		11.75	12.84	12.25**	12.45	12.17*	12.01**	12.01	11.94**
Albumin (g/dL)		3.25	3.92	3.31	3.65	3.37	3.27**	3.34	3.30**
Globulin (g/dL)		3.11	3.43	3.25	3.33	3.26	3.35	3.42**	3.36
Triglyceride (mg/dL)		74.7	50.5	142.3**	59.0	160.6**	75.6*	124.1*	92.3
Cholesterol (mg/dL)		73.7	79.4	87.9	77.7	93.5*	77.7	100.3**	86.4
Urinalysis (Day 92)	No. evaluated	15	15	14	15	15	14	13	4
		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)[f] (Day 29)	No. evaluated	15	15	15	15	15	15	13	7
Heart: absolute (g)		1.7773	1.0040	+11	+17**	+13*	+26**	+12*	+25**
relative to body weight (%)		0.30445	0.35140	+3	+5	+11**	+9	+21**	+10
relative to brain weight (ratio)		0.81252	0.50884	+14*	+16*	+17**	+26**	+20**	+27**
Kidney: absolute (g)		4.2839	2.1457	−12*	−4	−18**	−10	−27**	−13*
relative to body weight (%)		0.73434	0.75011	−18**	−14**	−20**	−20**	−21**	−23**
relative to brain weight (ratio)		1.95772	1.08948	−10*	−5	−15**	−10	−22**	−12
Pituitary gland: absolute (g)		0.02070	0.02413	−14**	−4	−22**	−23**	−29**	−26**
relative to body weight (%)		0.00358	0.00862	−20**	−15	−23**	−34**	−23**	−36**

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals	**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
relative to brain weight (ratio)	0.00947	0.01230	−11**	−6	−19**	−24**	−24**	−25*
Gross Pathology (Terminal and DOS)								
No. evaluated	15	15	15	15	15	15	15	15
Skin								
Abrasion/scab	0	0	1	2	1	2	7	6
Skin, subcutis								
Abrasion/scab	0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology (Terminal and DOS)								
No. evaluated	15	15	15	15	15	15	15	15
Bone marrow, femur								
Increased number, megakaryocytes								
Minimal	0	0	1	7	2	3	6	8
Bone marrow, sternum								
Increased number, megakaryocytes								
Minimal	0	0	4	9	10	9	6	9
Lymph node, mandibular								
Decreased lymphocytes, generalized								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	5
Lymph node, mesenteric								
Decreased lymphocytes, generalized								
Minimal	0	0	0	0	0	0	5	8
Spleen								
Decreased lymphocytes, generalized								

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals	**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
Minimal	0	0	2	2	1	4	3	2
Mild	0	0	0	1	3	3	7	4
Moderate	0	0	0	0	0	1	5	7
Marked	0	0	0	0	0	0	0	2
Thymus								
Decreased lymphocytes, generalized								
Minimal	0	0	0	0	2	0	4	5
Mild	0	0	0	0	0	0	0	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	3
Skin								
Erosion/ulcer								
Mild	0	0	1	1	0	0	2	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	5	5
Marked	0	0	0	1	0	2	0	2
Noteworthy Findings – Recovery Phase								
No. evaluated	5	5	0	0	0	0	5	5
Detailed Clinical Observations[e]								
Routine observation (Day 93 to 120)								
Sparse hair	6/1	11/3	NA	NA	NA	NA	4/1	11/2
Scabbed area(s)	0/0	0/0	NA	NA	NA	NA	3/1	6/2
Body weight (g)								
Day 94	636.0	333.8	NA	NA	NA	NA	556.4	301.3
Day 101	647.4	339.2	NA	NA	NA	NA	561.6	296.3*

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50/40 (M)[a]/40/30 (F)[b]**	
Number of Animals		**M: 20**	**F: 20**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 20**	**F: 20**
Day 108		651.8	333.8	NA	NA	NA	NA	557.6*	295.0*
Day 115		671.6	337.0	NA	NA	NA	NA	571.0*	304.3*
Day 119		677.2	341.4	NA	NA	NA	NA	582.8*	309.7*
Food Consumption (g/animal/day)									
Day 94-98		32.1	18.5	NA	NA	NA	NA	18.5**	10.3**
Day 98-101		30.3	17.3	NA	NA	NA	NA	19.5**	11.0**
Day 101-105		32.3	17.7	NA	NA	NA	NA	20.2**	11.8**
Day 105-108		32.7	17.5	NA	NA	NA	NA	22.2**	9.3**
Day 108-112		31.5	17.1	NA	NA	NA	NA	23.9**	8.0*
Day 112-115		32.9	18.5	NA	NA	NA	NA	24.5**	11.8*
Day 115-119		32.4	18.5	NA	NA	NA	NA	25.5**	10.2*
Clinical Chemistry	No. evaluated	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
Sodium (mEq/L)		144.0	145.2	NA	NA	NA	NA	146.2**	145.8
Chloride (mEq/L)		98.6	102.2	NA	NA	NA	NA	101.2	101.8
Histopathology									
	No. evaluated	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
Skin									
Erosion/ulcer									
Mild		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1

[a] Beginning on Day 21, all males at 50 mg/kg were placed a dose holiday. Dosing resumed on Day 25 at 40 mg/kg.
[b] Beginning on Day 18, all females at 40 mg/kg were placed on a dose holiday. Dosing resumed on Day 25 at 30 mg/kg.
[c] Additional animals included as possible replacement animals.
[d] Two main study males at 50/40 mg/kg and eight main study females at 40/30 mg/kg were either found dead or were euthanized in extremis at various times during the dosing phase (between Day 14 and Day 87). The exact cause of death/moribundity was not determined.
[e] Data expressed as: number of times observed/total number of animals affected.

[f] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent differences. All percent difference values are rounded to the nearest whole number.
* significantly different from control ($p < 0.05$).
** significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: APTT = activated partial thromboplastin time; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; C_{max} = maximum plasma concentration; DOS = died on study; F = female(s); M = male(s); NA = not applicable; No. = number; - = no noteworthy findings.

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity in Monkeys **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: TPX-0005: A 28-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Duration of Dosing: 28 Days
Study No.: 00229

Initial Age: Approximately 2 years and 7 months to 4 years and 1 month of age
Duration of Postdose: 28 Days
Location in Dossier: 4.2.3.2-5

Date of First Dose: 11 April 2016
Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (medium viscosity; 400 to 800 cps)/1% Tween 80 in deionized water
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 30 mg/kg

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
C_{max} (ng/mL)									
Day 1		BLQ	BLQ	194	63.5	287	145	356	396
Day 28		BLQ	BLQ	212	137	257	243	259	248
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)									
Day 1		NA	NA	1930	962	2420	1670	4750	3660
Day 28		NA	NA	2070	1560	2690	2150	3820	2850

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Noteworthy Findings – Dosing Phase									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	1[a]	0
Clinical observations[b]									
Watery feces		2/2	0/0	0/0	4/2	8/2	8/4	44/4	65/6
Body Weight		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopic Examination		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examination		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
Erythrocytes (10^6/μL)									
Pretest 1		5.845	5.603	5.945	5.745	5.930	5.330	5.700	5.413
Pretest 2		5.453	5.225	5.443	5.360	5.410	4.930	5.295	5.070
Terminal (Day 29)		5.433	5.227	5.275	5.018	5.105	4.475**	4.718**	4.430**
Hemoglobin (g/dL)									
Pretest 1		14.07	13.07	13.85	13.25	13.63	13.25	13.63	12.80
Pretest 2		13.13	12.33	12.80	12.13	12.40	12.45	12.43	11.93
Terminal (Day 29)		13.33	12.55	12.45	11.58	11.75**	11.28	11.26**	10.58**
Hematocrit (%)									
Pretest 1		47.05	43.77	44.93	43.00	44.68	43.20	44.60	40.87
Pretest 2		43.32	40.97	41.28	39.63	40.40	39.93	41.53	38.32
Terminal (Day 29)		43.17	40.70	39.93	36.83	37.98*	35.63*	36.00**	33.45**
Platelets (10^3/μL)									
Pretest 1		404.0	366.3	349.5	404.3	381.3	334.3	373.7	392.7
Pretest 2		385.5	372.5	344.8	411.0	382.5	324.5	400.2	397.8

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Terminal (Day 29)		324.3	347.2	441.5	496.0	489.3*	518.3	638.6**	801.3**
Absolute Reticulocytes ($10^3/\mu L$)									
Pretest 1		83.57	69.77	56.75	72.53	75.30	67.58	80.30	59.73
Pretest 2		72.33	65.33	59.03	65.23	73.05	65.75	73.63	59.82
Terminal (Day 29)		46.53	42.85	34.38	36.55	34.50	25.08	24.04*	24.33
Neutrophils ($10^3/\mu L$)									
Pretest 1		4.488	5.010	3.725	7.333	6.285	5.508	5.728	5.597
Pretest 2		3.453	4.393	4.578	4.045	3.660	4.548	4.737	5.533
Terminal (Day 29)		5.652	6.503	5.193	6.803	7.710	8.340	10.670	9.562
Monocytes ($10^3/\mu L$)									
Pretest 1		0.377	0.335	0.270	0.430	0.440	0.250	0.355	0.303
Pretest 2		0.412	0.447	0.318	0.460	0.468	0.408	0.390	0.475
Terminal (Day 29)		0.438	0.332	0.313	0.510	0.493	0.413	0.538	0.987**
Coagulation	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
Fibrinogen (mg/dL)									
Pretest 1		243.3	223.0	223.5	250.3	224.3#	242.0	232.7	244.0
Pretest 2		223.5#	242.5	238.3	278.3	343.3*	290.3	305.7	275.7
Terminal (Day 29)		221.7	239.3	230.8	236.5	241.8	248.3	246.8	355.8*
Clinical Chemistry	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
Albumin (g/dL)									
Pretest 1		4.55	4.42	4.35	4.28	4.25	4.48	4.68	4.40
Pretest 2		4.30	4.23	4.23	4.08	4.20	4.18	4.43	4.23
Terminal (Day 29)		4.47	4.43	4.53	4.40	4.68	4.43	4.64	3.98

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Globulin (g/dL)									
Pretest 1		3.10	2.97	2.85	3.43	2.83	3.08	3.03	3.08
Pretest 2		2.83	2.80	2.78	3.28*	2.85	2.78	2.80	2.88
Terminal (Day 29)		2.50	2.67	2.60	2.83	2.60	2.53	2.58	3.13
Urinalysis	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)[c] (Day 29)	No. evaluated	4	4	4	4	4	4	3	4
Thymus: absolute (g)		2.997	2.386	+4	−12	+11	−12	−38	−49
relative to brain weight (ratio)		0.04	0.0363	+22	−4	+16	−12	−36	−49
relative to body weight (%)		0.1079	0.0922	−2	−7	0	−15	−37	−49
Gross Pathology (Terminal)	No. evaluated	4	4	4	4	4	4	3	4
		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (Terminal)	No. evaluated	4	4	4	4	4	4	3	4
Thymus									
Decreased lymphocytes, cortex									
Mild		0	0	0	0	0	1	2	1
Moderate		1	0	1	0	0	0	0	1
Noteworthy Findings – Recovery Phase									
	No. evaluated	2	2	0	0	0	0	2	2
		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

[#] Calculation includes one or more individual value(s) out of linear range.
[a] On Day 28, animal number 720 was observed to be dorsally recumbent with decreased activity and skin cold to touch. At veterinary recommendation, the monkey was euthanized in extremis.
[b] Data expressed as: number of times observed/total number of animals affected.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent differences. All percent difference values are rounded to the nearest whole number.
* significantly different from control ($p < 0.05$).
** significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female(s); GLP = Good Laboratory Practice; M = male(s); NA = not applicable; No. = number; - = no noteworthy findings.

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: TPX-0005: A 91-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Duration of Dosing: 91 Days
Study No.: 00357

Initial Age: Approximately 2 years and 5 months to 3 years and 7 month of age
Duration of Postdose: 28 Days
Location in Dossier: 4.2.3.2-6

Date of First Dose: 14 September 2017
Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (medium viscosity; 400 to 800 cps)/1% Tween 80 in deionized water
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 5 mg/kg

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
C_{max} (ng/mL)									
Day 1		BLQ	BLQ	46.7	54.6	110	121	300	166
Day 91		BLQ	BLQ	94.4	100	189	173	294	267
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)									
Day 1		NA	NA	548	706	1110	1490	3000	1650
Day 91		NA	NA	855	1040	1630	2020	3910	2390

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Noteworthy Findings – Dosing Phase									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	1[a]	0	0
Detailed Clinical Observations									
Watery feces[b]		20/4	18/4	16/4	16/4	14/4	29/4	52/6	36/6
Body Weight		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopic Examination		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examination		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
Leukocytes (10^3/µL)									
Pretest 1 (Day −13)		14.31	14.14	10.95	15.59	12.05	13.20	15.39	13.64
Pretest 2 (Day −9)		13.87	13.69	13.61	12.92	13.02	14.28	14.69	10.38
Day 23		11.35	15.04	13.00	15.21	17.01	19.87	21.72**	16.99
Terminal (Day 89)		11.39	16.23	15.68	18.91	16.25	16.13	22.26**	14.83
Erythrocytes (10^6/µL)									
Pretest 1 (Day −13)		5.882	5.622	5.823	5.635	5.623	5.548	5.917	5.523
Pretest 2 (Day −9)		5.680	5.410	5.638	5.508	5.603	5.273	5.832	5.440
Day 23		5.797	5.535	5.405	5.225	5.198*	4.693*	5.215*	4.863*
Terminal (Day 89)		5.763	5.647	5.300	5.143	4.923**	4.340**	4.727**	4.522**
Hemoglobin (g/dL)									
Pretest 1 (Day −13)		14.40	13.97	14.45	13.65	14.05	13.85	14.42	13.52
Pretest 2 (Day −9)		13.63	13.08	13.58	13.03	13.58	12.85	13.90	12.95
Day 23		13.87	13.32	12.83	12.30	12.43*	11.30**	12.05**	11.35**
Terminal (Day 89)		13.70	13.42	12.58	11.95*	11.63**	10.37**	10.88**	10.50**

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Hematocrit (%)								
Pretest 1 (Day −13)	48.73	46.02	47.40	44.90	45.30	45.83	47.67	44.48
Pretest 2 (Day −9)	45.88	43.53	44.58	43.10	45.18	42.78	45.68	43.08
Day 23	46.43	44.83	42.55	41.03	40.70**	36.73**	39.72**	37.70**
Terminal (Day 89)	44.65	44.25	41.25	40.00	38.08**	34.47**	36.22**	35.37**
Platelets (10^3/µL)								
Pretest 1 (Day −13)	480.2	447.5	393.3	313.5*	435.5	356.3	380.7	414.7
Pretest 2 (Day −9)	519.0	472.3	426.3	348.0	508.8	414.5	425.8	457.2
Day 23	519.8	438.0	526.3	421.3	690.5	636.5	718.7	686.2*
Terminal (Day 89)	462.0	433.3	539.0	470.0	753.8*	688.3**	895.7**	849.2**
Reticulocytes (10^3/µL)								
Pretest 1 (Day −13)	75.38	66.37	69.98	63.85	69.48	64.25	60.85	61.15
Pretest 2 (Day −9)	76.72	72.45	64.13	76.95	85.58	84.08	78.85	97.73
Day 23	77.32	85.80	49.50	39.33**	38.38*	20.87**	32.01**	31.28**
Terminal (Day 89)	64.53	69.83	58.40	60.83	46.03	42.63	51.22	61.93
Neutrophils (10^3/µL)								
Pretest 1 (Day −13)	4.250	8.213	2.798	9.638	3.325	7.695	4.763	6.837
Pretest 2 (Day −9)	4.163	6.483	5.685	6.595	3.878	7.300	4.143	4.347
Day 23	3.585	8.817	3.593	7.535	7.220	11.228	11.293**	8.175
Terminal (Day 89)	4.568	10.482	8.388	11.645	8.810	11.057	12.435**	7.890
Monocytes (10^3/µL)								
Pretest 1 (Day −13)	0.393	0.315	0.240	0.315	0.403	0.375	0.388	0.403
Pretest 2 (Day −9)	0.368	0.400	0.400	0.378	0.458	0.475	0.432	0.393

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Day 23		0.317	0.320	0.435	1.083	0.708**	2.305	0.878**	1.122
Terminal (Day 89)		0.275	0.320	0.410	0.523	0.615*	0.653	1.035**	0.702
Eosinophils (10^3/μL)									
Pretest 1 (Day −13)		0.097	0.130	0.063	0.065	0.083	0.070	0.097	0.067
Pretest 2 (Day −9)		0.157	0.178	0.078	0.098	0.063	0.068	0.057	0.058
Day 23		0.137	0.145	0.145	0.055	0.108	0.023	0.183	0.290
Terminal (Day 89)		0.095	0.113	0.053	0.135	0.053	0.103	0.242	0.108
Basophils (10^3/μL)									
Pretest 1 (Day −13)		0.068	0.035	0.050	0.040	0.050	0.048	0.060	0.047
Pretest 2 (Day −9)		0.055	0.033	0.043	0.035	0.043	0.035	0.063	0.030
Day 23		0.053	0.042	0.070	0.030	0.088	0.078	0.125	0.097
Terminal (Day 89)		0.022	0.028	0.035	0.040	0.040	0.040	0.055*	0.035
Coagulation	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
Fibrinogen (mg/dL)									
Pretest 1 (Day −13)		271.3	265.5	263.3	224.8	270.5	257.0	240.0	221.0
Pretest 2 (Day −9)		256.2	251.3	243.0	209.5	255.3	260.0	237.8	220.0
Day 23		289.7	283.5	400.3	419.5	413.5	571.8	431.2	388.7
Terminal (Day 89)		336.0	253.8	346.0	284.0	407.3	395.0*	403.3	281.8
Clinical Chemistry	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
ALP (U/L)									
Pretest 1 (Day −13)		564.0	527.7	649.2	612.1	613.7	406.2	714.7	410.1
Pretest 2 (Day −9)		612.6	523.6	686.8	652.3	671.0	427.5	728.7	444.4
Day 23		586.0	456.0	522.8	487.5	520.8	312.0	472.5	300.0*

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Terminal (Day 89)		694.0	508.0	594.0	491.3	568.0	363.0	657.0	395.5
GGT (U/L)									
Pretest 1 (Day −13)		76.8	54.1	92.9	61.1	77.3	77.6	79.6	64.3
Pretest 2 (Day −9)		79.6	51.8	92.9	58.8	81.6	77.5	79.0	67.4
Day 23		74.3	48.5	69.5	43.3	60.5	50.3	56.2	45.2
Terminal (Day 89)		86.5	54.2	76.5	48.8	62.5	58.7	49.0	51.5
Albumin (g/dL)									
Pretest 1 (Day −13)		4.54	4.56	4.57	4.73	4.52	4.49	4.70	4.42
Pretest 2 (Day −9)		4.49	4.34	4.54	4.63	4.59	4.40	4.63	4.49
Day 23		4.30	4.23	4.15	3.98	3.95	3.30*	3.97	3.58
Terminal (Day 89)		4.17	4.18	4.03	3.93	3.68	3.33	3.37	3.53
Globulin (g/dL)									
Pretest 1 (Day −13)		2.73	2.77	2.74	2.60	2.52	2.88	2.77	2.67
Pretest 2 (Day −9)		2.70	2.86	2.60	2.62	2.58	2.96	2.77	2.86
Day 23		2.95	3.03	3.10	3.18	3.18	3.63	3.50**	3.50
Terminal (Day 89)		2.83	2.78	3.25	3.20	3.30	4.40**	3.92**	3.62*
Urinalysis	No. evaluated	6	6	4	4	4	4	6	6
		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (Day 29)	No. evaluated	4	4	4	4	4	3	4	4
		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (Terminal)	No. evaluated	4	4	4	4	4	3	4	4
		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (Terminal)	No. evaluated	4	4	4	4	4	3	4	4

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
GALT								
Decreased lymphocytes, generalized								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	1
Large intestine, cecum								
Hyperplasia, mucosal								
Minimal	0	0	1	0	1	2	1	0
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Infiltration, mononuclear cell								
Minimal	1	0	2	3	3	1	3	3
Mild	0	0	0	0	0	1	1	0
Inflammation, subacute/chronic								
Minimal	0	0	2	1	1	1	1	0
Large intestine, colon								
Hyperplasia, mucosal								
Minimal	0	0	2	0	1	2	1	0
Infiltration, mononuclear cell								
Minimal	0	0	2	3	3	2	4	3
Mild	0	0	0	0	0	1	0	0
Inflammation, subacute/chronic								
Minimal	0	0	1	0	0	2	2	0
Large intestine, rectum								
Hyperplasia, mucosal								
Minimal	0	0	1	0	1	2	1	1

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Infiltration, mononuclear cell								
Minimal	0	0	1	2	3	3	4	0
Mild	0	0	1	0	0	0	0	0
Inflammation, subacute/chronic								
Minimal	0	0	0	1	1	0	0	1
Hypertrophy/Hyperplasia, goblet cell								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph node, mandibular								
Depletion, lymphoid, germinal center								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Small intestine, jejunum								
Inflammation, subacute/chronic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Atrophy, villus								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Thymus								
Depletion, lymphoid, cortex								
Minimal	1	1	0	0	0	3	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	3	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Marked	0	0	0	0	1	0	0	0

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity in Monkeys (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**5**		**15**		**50**	
Number of Animals		**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Noteworthy Findings – Recovery Phase									
	No. evaluated	2	2	0	0	0	0	2	2
Detailed Clinical Observations									
Watery feces[b]		0/0	6/2	NA	NA	NA	NA	8/2	2/2
Histopathology (Terminal)	No. evaluated	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Large intestine, cecum									
Infiltration, mononuclear cell									
Minimal		0	1	NA	NA	NA	NA	1	0
Inflammation, subacute/chronic									
Minimal		0	1	NA	NA	NA	NA	1	0
Large intestine, colon									
Infiltration, mononuclear cell									
Minimal		1	1	NA	NA	NA	NA	1	0
Inflammation, subacute/chronic									
Mild		0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA

[a] One female at 15 mg/kg was euthanized in extremis on Day 72 due to clinical signs of severe dehydration, soft and/or watery feces, and lateral recumbency.
[b] Data expressed as: number of times observed/total number of animals affected (scheduled observations only).
* significantly different from control ($p < 0.05$).
** significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; BLQ = below the limit of quantitation; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female(s); GALT = gut-associated lymphoid tissue; GGT = gamma glutamyltransferase; GLP = Good Laboratory Practice; M = male(s); NA = not applicable; No. = number; - = no noteworthy findings.

8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity: In Vitro **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
No. of Independent Assays: 1
Study No.: 00270

Species/Strain: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2*uvrA*
No. of Replicate Cultures: 3
Location in Dossier: 4.2.3.3.1-1

Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
No. of Cells Analysed/Culture: NA

Vehicle for Test Article: DMSO
Vehicle for Positive Control: DMSO or Water
GLP Compliance: Yes

Treatment: Plate incorporation
Date of Treatment: 13 September 2017

Cytotoxic Effect: Reduction in revertant count at 5000 µg per plate with tester strain TA98 and WP2*uvrA* in the absence of S9 activation and TA1535 in the presence of S9 activation

Genotoxic Effect: None

Metabolic Activation:	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts per Plate (Mean ± Standard Deviation)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	12 ± 4	74 ± 7	15 ± 1	6 ± 0	23 ± 2
	TPX-0005	15.0	11 ± 2	65 ± 1	15 ± 2	6 ± 1	26 ± 3
		50.0	12 ± 2	68 ± 8	16 ± 4	6 ± 2	22 ± 2
		150	11 ± 1	64 ± 5	15 ± 3	6 ± 1	20 ± 2
		500	13 ± 1	66 ± 10	14 ± 2	5 ± 1	19 ± 3
		1500[P]	9 ± 3	61 ± 6	14 ± 1	4 ± 1	16 ± 2
		5000[P]	4 ± 2	51 ± 6	9 ± 2	5 ± 1	8 ± 3
	2NF	1.00	63 ± 8	NA	NA	NA	NA
	SA	1.00	NA	393 ± 42	574 ± 62	NA	NA
	9AAD	75.0	NA	NA	NA	331 ± 14	NA
	MMS	1000	NA	NA	NA	NA	371 ± 21

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Metabolic Activation:	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± Standard Deviation)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	16 ± 2	86 ± 5	16 ± 2	6 ± 1	24 ± 3
	TPX-0005	15.0	17 ± 2	76 ± 7	16 ± 1	6 ± 2	26 ± 6
		50.0	18 ± 2	83 ± 1	15 ± 4	8 ± 1	24 ± 3
		150	20 ± 4	78 ± 8	14 ± 2	6 ± 3	28 ± 5
		500	14 ± 3	72 ± 10	15 ± 6	7 ± 2	26 ± 2
		1500[P]	14 ± 4	62 ± 5	14 ± 2	6 ± 1	23 ± 2
		5000[P]	12 ± 2	60 ± 7	1 ± 2	4 ± 2	19 ± 3
	2AA	1.00	234 ± 16	NA	149 ± 12	NA	NA
		2.00	NA	780 ± 110	NA	66 ± 12	NA
		15.0	NA	NA	NA	NA	330 ± 32

[P] precipitate.

Abbreviations: 2AA = 2-aminoanthracene; 2NF = 2-nitrofluorene; 9AAD = 9-aminoacridine; DMSO = dimethyl sulfoxide; *E. coli* = *Escherichia coli*; GLP = Good Laboratory Practice; MMS = methyl methanesulfonate; NA = not applicable; No. = number; *S. typhimurium* = *Salmonella typhimurium*; SA = sodium azide.

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells

Test for Induction of: Micronuclei	**No. of Independent Assays:** 1	**Study No.:** 00271
Species/Strain: TK6 cells	**No. of Replicate Cultures:** 2	**Location in Dossier:** 4.2.3.3.1-2
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**No. of Cells Analysed/Culture:** 1000	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Control:** Water	**GLP Compliance:** Yes
Treatment: 27 hours without S9; 4 hours with and without S9		**Date of Treatment:** 05 September 2017 (Definitive assay)

Cytotoxic Effect: Initial micronucleus assay: cytotoxicity (≥ 45% RPD relative to the vehicle control) at doses ≥ 8 µg/mL in the non-activated 4-hour exposure group, at doses ≥ 12 µg/mL in the S9-activated 4-hour exposure group, and at doses ≥ 0.4 µg/mL in the non-activated 27-hour exposure group.

Repeat assay: cytotoxicity (≥ 45% RPD relative to the vehicle control) at ≥ 12 µg/mL in the S9-activated 4-hour exposure group, and at ≥ 0.4 µg/mL in the non-activated 27-hour exposure group.

Genotoxic Effect: TPX-0005 was positive for the induction of micronuclei in the presence and absence of the exogenous metabolic activation system. Subsequent CREST analysis (anti-kinetochore staining) indicates that TPX-0005 induced micronuclei by an aneugenic mechanism of action.

Initial Assay:

Treatment Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	PD	RPD	Cytotoxicity[a] (% of control)	Percentage of MN-MN per total MN counted
27-hour Continuous Treatment without Activation	DMSO	NA	1.8	100	0	0.60
	TPX-0005	0.1	1.6	91	9	0.55
	TPX-0005	0.2	1.4	80	20	0.50
	TPX-0005	0.4	1.0	54	46	1.65**
	Vinblastine	12 ng/mL	1.2	66	34	6.50**
4-hour Treatment without Activation	DMSO	NA	1.8	100	0	0.60
	TPX-0005	0.1	1.6	93	7	0.70
	TPX-0005	2	1.4	82	18	0.95
	TPX-0005	8	0.9	52	48	1.10

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Treatment Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	PD	RPD	Cytotoxicity[a] (% of control)	Percentage of MN-MN per total MN counted
4-hour Treatment with Activation	DMSO	NA	1.6	100	0	0.55
	TPX-0005	0.1	1.5	91	9	0.70
	TPX-0005	2	1.3	80	20	0.85
	TPX-0005	12	0.8	52	48	1.05*
	Cyclophosphamide	3	0.9	59	41	2.35**
Repeat Assay:						
Treatment Metabolic Activation:	**Test Article**	**Dose (µg/mL)**	**PD**	**RPD**	**Cytotoxicity[a] (% of control)**	**Percentage of MN-MN per total MN counted**
27-hour Continuous Treatment without Activation	DMSO	NA	1.7	100	0	0.60
	TPX-0005	0.3	1.2	70	30	0.90
	TPX-0005	0.4	0.8	50	50	2.90**
	Vinblastine	10 ng/mL	1.7	102	-2	2.10**
	Vinblastine	12 ng/mL	0.8	50	50	8.45**
4-hour Treatment with Activation	DMSO	NA	1.7	100	0	0.50
	TPX-0005	12	0.9	55	45	1.80**
	TPX-0005	14	0.8	49	51	1.70**
	Cyclophosphamide	3	1.1	63	37	2.50**
	Cyclophosphamide	4	1.0	60	40	2.10**

[a] relative to vehicle control.
* significantly different from control ($p \leq 0.05$).
** significantly different from control ($p \leq 0.01$).

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; MN = mononucleated cells; MN-MN = micronucleated mononucleated cells; NA = not applicable; No. = number; PD = population doubling; RPD = relative population doubling to vehicle control.

9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.9A: Genotoxicity: In Vivo **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: *In Vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Rats

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:** Once	**Study No.:** 00248
Species/Strain/Sex: Rat/Sprague Dawley/Male	**Sampling Times:** 24 and 48 hours post dose	**Location in Dossier:** 4.2.3.3.2-1
Age: 6 weeks	**Route of Administration:** Oral (gavage)	
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE)	**Vehicle for Test Article Formulation:** 0.5% (w/v) carboxymethylcellulose (400 to 800 cps) and 1% (v/v) Tween 80 in deionized water	
No. of Cells Analyzed/Animal: 4000 PCE/animal	**Positive Control:** Cyclophosphamide (CP)[a]	**GLP Compliance:** Yes
	Feeding Condition: *Ad libitum*	**Date of Dosing:** 16 October 2017 (Definitive)

Special Features: None

Toxic/Cytotoxic Effects: A clinical sign of piloerection was observed at dose level 2000 mg/kg. There were no TPX-0005-related effects on body weight. No mortality was observed. There was a statistically significant increase in the incidence in the PCEs/EC ratio observed in the test article treated groups for 24hr at 1000 and 2000 mg/kg and 48hr at 2000 mg/kg groups compared to the negative control group, indicating the test substance did induce cytotoxicity.

Genotoxic Effects: A statistically significant increase in the incidence of MnPCEs was observed in the test article treated groups relative to the vehicle control group. TPX-0005 at doses ≥ 500 mg/kg was concluded to be positive in the micronucleus. The positive control, CP, induced a statistically significant increase in the incidence of MnPCEs.

Evidence of Exposure: NA

Table 2.6.7.9A: Genotoxicity: In Vivo (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Sex	No. of Animals/ Group	Sampling Time	Controls/ Test Articles	Dose (mg/kg)	% Micronucleated Polychromatic Erythrocytes (MnPCE)[b]	Number MnPCE/PCE scored
Rat/Sprague Dawley	Male	5	24 hours post dose	Vehicle	0	0.07 ± 0.01	14/20000
				TPX-0005	500	0.13 ± 0.03*	25/20000
					1000	0.14 ± 0.03**	28/20000
					2000	0.15 ± 0.05**	29/20000
				CP	40	1.34 ± 0.22**	268/20000
			48 hours post dose	Vehicle	0	0.07 ± 0.01	13/20000
				TPX-0005	2000	0.39 ± 0.10**	78/20000

[a] Scoring positive control slides (fixed and unstained), generated from [redacted] Study No. [redacted], were included to verify scoring.
[b] Values are represented as mean ± standard deviation.
* significantly different from control ($p < 0.05$).
** significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: CP = cyclophosphamide; EC = erythrocytes; GLP = Good Laboratory Practice; MnPCE = micronucleated polychromatic erythrocytes; NA = not applicable; No. = number; PCE = polychromatic erythrocytes.

Table 2.6.7.9B: Genotoxicity: In Vivo **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: TPX-0005: *In Vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Male Sprague-Dawley Rats

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:** Once	**Study No.:** 00388
Species/Strain/Sex: Rat/Sprague Dawley/Male	**Sampling Times:** 24 and 48 hours post dose	**Location in Dossier:** 4.2.3.3.2-2
Age: 6 weeks	**Route of Administration:** Oral (gavage)	
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE)	**Vehicle for Test Article Formulation:** 0.5% (w/v) carboxymethylcellulose (400 to 800 cps) and 1% (v/v) Tween 80 in deionized water	
No. of Cells Analyzed/Animal: 4000 PCE/animal	**Positive Control**: Cyclophosphamide (CP)[a]	**GLP Compliance:** Yes
	Feeding Condition: *Ad libitum*	**Date of Dosing:** 22 July 2019

Special Features: BioAnalysis and Toxicokinetic Analysis

Toxic/Cytotoxic Effects: The clinical sign of piloerection was observed in all test article treated groups. All vehicle control animals were normal. No mortality was observed. No appreciable reductions in the PCE/EC ratio were observed in the test article groups compared to the vehicle control groups, indicating the test article did not induce cytotoxicity.

Genotoxic Effects: No statistically significant increase in the incidence of MnPCEs was observed in the test article treated groups relative to the vehicle control group. The administration of TPX-0005 at doses up to and including a nominal dose of 100 mg/kg was concluded to be negative in the micronucleus assay. The positive control, CP, induced a statistically significant increase in the incidence of MnPCEs.

Evidence of Exposure: Plasma samples were analyzed for concentrations of TPX-0005 using a validated method. Measurable concentrations of TPX-0005 were detected in the plasma samples. Plasma samples from the vehicle control group showed no quantifiable levels of TPX-0005.

Table 2.6.7.9B: Genotoxicity: In Vivo (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Sex	No. of Animals/ Group	Sampling Time	Controls/ Test Articles	Dose (mg/kg)	% Micronucleated Polychromatic Erythrocytes (MnPCE)[b]	Number MnPCE/PCE scored
Rat/Sprague Dawley	Male	6	24 hours post dose	Vehicle	0	0.16 ± 0.02	38/24000
				TPX-0005	20	0.15 ± 0.02	35/24000
					50	0.13 ± 0.02	30/24000
					100	0.13 ± 0.03	30/24000
				CP	40	3.21 ± 0.43**	642/20000
			48 hours post dose	Vehicle	0	0.12 ± 0.04	28/24000
				TPX-0005	20	0.14 ± 0.03	32/24000
					50	0.12 ± 0.04	27/24000
					100	0.14 ± 0.03	33/24000

Toxicokinetic Parameters:

Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
20[c]	966	4	24	10300
50[c]	1750	4	24	19800
100	2300	4	24	28400

[a] Scoring positive control slides (fixed and unstained), generated from [redacted] Study No. [redacted], were included to verify scoring.
[b] Values are represented as mean ± standard deviation.
[c] The results of the formulation analysis and the plasma concentration data for the low and mid dose groups appear to indicate that the dose formulations for the groups were switched prior to dose administration and sample collection for formulation analysis.
**significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; CP = cyclophosphamide; EC = erythrocytes; GLP = Good Laboratory Practice; MnPCE = micronucleated polychromatic erythrocytes; NA = not applicable; No. = number; PCE = polychromatic erythrocytes; T_{last} = time of final quantifiable sample; T_{max} = time of maximum observed plasma concentration.

10 がん原性試験

該当なし。

11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity Non-Pivotal Studies **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage) (0.5% carboxymethylcellulose [medium viscosity; 400 to 800 cps]/1% Tween 80 in deionized water)	GD 6 to GD 17 Once daily	0, 2, 6, 12, 20	5 pregnant rats	TPX-0005-related maternal effects observed at dose levels of 12 and 20 mg/kg included clinical observations of scabbing/abrasions in the cervical and thoracic regions, which correlated with macroscopic observations of scabbing/abrasions, increased food consumption throughout the dosing period, and decreased fetal body weights for females and for the combined sexes. Increased food consumption was also observed at 6 mg/kg. The fetal external malformation of malrotated hindlimbs was observed in 2 and 1 fetuses, respectively, at 12 and 20 mg/kg.	00397

Abbreviations: GD = gestation day; No. = number.

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。

13　　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし。

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。

15 生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験

Table 2.6.7.15A: Juvenile (Dose-range Finding) Toxicity Study in Rats **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Daily Dose (mg/kg)	No. per group	Noteworthy Findings	Study No.
Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage) [0.5% carboxymethylcellulose (medium viscosity; 400 to 800 cps)/1% Tween 80 in deionized water]	PND 12 to PND 40	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30	10F +10M	3 mg/kg - lower mean body weight gains were observed and resulted in mean absolute body weights that were up to 13.3% lower for males (PND 31) and 9.6% lower for females (PND 28) compared to the control group. ≥ 10 mg/kg - Severe CNS toxicity was noted in the 10 and 30 mg/kg groups, and animals were found dead or euthanized in extremis on PND 13-15. Clinical findings noted for these animals included ataxia, hypoactivity, labored respiration, decreased respiration rate, cool body or extremities, and/or splayed hindlimbs.	00480

Abbreviations: CNS = central nerve system; F = female(s); M = male(s); No. = number; PND = postnatal day.

Table 2.6.7.15B: Juvenile Toxicity Study in Rats **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Report Title: An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study of TPX-0005 in Sprague Dawley Rats, with a Recovery and Toxicokinetic Phase

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley
Duration of Dosing: 59 Days (PND 12 - PND 70)
Study No.: 00481
Initial Age: PND 12
Duration of Postdose: 28 Days
Location in Dossier: 4.2.3.5.4-2
Date of First Dose: 15 October 2021
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (medium viscosity; 400 to 800 cps)/1% Tween 80 in deionized water
GLP Compliance: Yes
Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 1 mg/kg

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**0.3**		**1**		**3**	
Number of Animals[a]		**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Toxicokinetics	No. evaluated	30	30	30	30	30	30	30	30
C_{max} (ng/mL)									
PND 12		BLQ	BLQ	9.74	13.2	79.3	89.0	310	366
PND 70		BLQ	BLQ	7.40	60.0	31.8	33.3	113	174
AUC_{tlast} (ng·h/mL)									
PND 12		NA	NA	119	132	622	698	2300	2080
PND 70		NA	NA	58.7	154	290	310	880	1260

Table 2.6.7.15B: Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**0.3**		**1**		**3**	
Number of Animals	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1	0	0	0
Detailed Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g) (%)[b]								
PND 20	50.9	49.8	−0.2	−0.2	−1.4	−4.0	−7.3	−7.6*
PND 21	54.7	53.8	0.4	−0.4	−2.0	−5.0	−7.9*	−8.0*
PND 24	71.2	68.4	0.0	−1.8	−4.5	−6.1*	−9.4**	−9.8**
PND 28	98.0	91.6	−1.8	−3.7	−5.2	−7.2**	−10.8**	−11.9**
PND 31	120.9	110.4	−2.6	−3.2	−5.0	−6.3*	−11.2**	−12.0**
PND 35	158.3	137.3	−2.2	−2.3	−4.5	−5.9*	−12.1**	−11.6**
PND 38	187.4	154.9	−3.4	−2.5	−4.5	−4.8	−12.8**	−10.8**
PND 41	216.0	170.2	−3.2	−2.0	−4.4	−4.5	−12.5**	−9.6**
PND 44	245.2	181.8	−3.7	−0.5	−4.4	−2.7	−12.5**	−8.6**
PND 48	283.3	198.6	−3.2	−0.4	−4.1	−3.8	−11.8**	−8.6**
PND 51	311.5	211.6	−3.4	−0.9	−4.0	−4.2	−11.9**	−8.8**
PND 55	345.7	226.2	−3.9	−1.5	−4.0	−3.9	−11.7**	−7.6**
PND 58	367.9	235.2	−3.1	−1.2	−3.8	−3.4	−11.0**	−7.3**
PND 62	398.7	249.6	−3.5	−2.1	−4.8	−4.0	−11.5**	−8.2**
PND 65	416.9	253.1	−3.7	−0.9	−5.0	−3.3	−12.0**	−6.2*
PND 69	433.7	261.6	−3.5	−1.4	−5.0	−3.2	−12.0**	−4.6
PND 70	440.7	264.0	−3.9	−1.4	−5.0	−3.1	−11.8**	−5.3
Food Consumption (g/animal/day)								
PND 24-28	13.0	12.1	12.8	11.4*	11.8**	11.1**	11.4**	10.6**
PND 28-31	14.4	12.7	14.1	12.6	13.1**	12.2	12.6**	11.3**

Table 2.6.7.15B: Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**0.3**		**1**		**3**	
Number of Animals		**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
PND 31-35		16.7	14.4	16.4	14.4	15.8	13.7	14.5**	12.6**
PND 35-38		21.0	16.7	20.5	16.8	19.7	15.9	17.8**	14.8**
PND 41-44		22.8	16.1	23.4	16.6	22.2	16.1	20.2*	15.3
PND 58-62		28.0	18.4	27.2	17.8	26.6	17.3	25.1**	16.9*
PND 65-69		27.5	17.7	26.9	17.2	26.2	16.8	24.5**	17.5
PND 69-70		29.6	18.4	27.8	17.6	26.7	17.8	25.1**	17.7
Hematology	No. evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10
Platelets ($10^3/\mu L$)		1061	1061	1128	1137	1162	1185	1288**	1339**
Coagulation		-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights		-	-	-	-	-	-	-	-
Femur Measurement	No. evaluated	10	10	10	9	10	10	10	10
Femur Length (mm)		37.21	33.74	36.95	33.45	36.92	33.43	35.96**	32.52**
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology		-	-	-	-	-	-	-	-
Developmental Landmarks, Sensory Function, Neurobehavioral Testing									
Balanopreputial Separation		-	NA	-	NA	-	NA	-	NA
Vaginal Patency		NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Auditory Startle Response		-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity		-	-	-	-	-	-	-	-
Biel Maze Swimming Trials		-	-	-	-	-	-	-	-

Table 2.6.7.15B: Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued) **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**0.3**		**1**		**3**	
Number of Animals	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Noteworthy Findings – Recovery Phase								
No. evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10
	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] Ten pups/sex/group were assigned to the primary necropsy, and the remaining 10 pups/sex/group were assigned to the recovery necropsy.
[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent differences.
* significantly different from control ($p < 0.05$).
** significantly different from control ($p < 0.01$).

Abbreviations: AUC_{tlast} = area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method; BLQ = below the limit of quantitation; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female(s); GLP = Good Laboratory Practice; M = male(s); NA = not applicable; No. = number; PND = postnatal day; - = no noteworthy findings.

16 局所刺激性試験

該当なし。

17 その他の毒性試験

Table 2.6.7.17: Other Toxicity Studies **Test Article:** Repotrectinib (TPX-0005)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)[a]	No. per group	Noteworthy Findings	Study No.
Phototoxicity						
Rat/Long Evans (GLP)	Oral (gavage)	3 Days	0, 100, 300, 1000 (with UVR) 1000 (without UVR)	5 females	There was no evidence of cutaneous or ocular phototoxicity after once-daily oral (gavage) administration of TPX-0005 for three consecutive days at doses up to 1000 mg/kg, following a single exposure to UVR approximately 4 hours[b] after the final dose administration.	00240

[a] UVR dose: UVA dose: 10.29-10.54 J/cm^2; UVB dose: 145-148 mJ/cm^2, over a period of 42 to 43 minutes.
[b] The interval between dose and UVR exposure was based on the T_{max} of the test article.

Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; T_{max} = time to maximum plasma concentration; UVA = ultraviolet A; UVB = ultraviolet B; UVR = ultraviolet radiation.