目次

略語一覧 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.3 反復投与毒性試験（TK 評価を含む） 10
2.6.6.3.1 ラットを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験 10
2.6.6.3.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験 11
2.6.6.3.3 ラットを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験 12
2.6.6.3.4 カニクイザルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験 14
2.6.6.3.5 カニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験 15
2.6.6.3.6 カニクイザルを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験 17
2.6.6.4 遺伝毒性試験 19
2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 19
2.6.6.4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験 19
2.6.6.4.3 細菌を用いた復帰突然変異試験 19
2.6.6.4.4 細菌を用いた復帰突然変異試験 20
2.6.6.4.5 哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 20
2.6.6.4.6 ラット骨髄を用いた in vivo 小核試験 20
2.6.6.4.7 ラット肝臓を用いた in vivo 小核試験 21
2.6.6.4.8 その他の遺伝毒性試験 21
2.6.6.5 がん原性試験（TK 評価を含む） 23
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及び TK 評価を含む） 23
2.6.6.6.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 23
2.6.6.6.2 ラットを用いた胚及び胎児発生に関する試験 24
2.6.6.6.3 ウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験及び TK 試験 25
2.6.6.7 局所刺激性試験 26
2.6.6.8 その他の毒性試験 26
2.6.6.8.1 BALB/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験 26
2.6.6.9 考察及び結論 27
2.6.6.10 曝露マージン 29

表

表 2.6.6-1 タレトレクチニブの毒性試験プログラム及び主な所見の要約 4
表 2.6.6-2 全ての非臨床動物種の NOAEL 及び HNSTD（又は STD_{10}）とヒト被験者（600 mg を 1 日 1 回投与）におけるタレトレクチニブの薬物動態パラメータの比較 30
表 2.6.6-3 試験した最高用量を投与したときの全ての動物種の薬物動態パラメータと 600 mg を投与（1 日 1 回）したときのヒトの薬物動態パラメータの比較 31

略語一覧

略語	英名	和名
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours	投与直後から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-48}	area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 48 hours	投与直後から 48 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-72}	area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 72 hours	投与直後から 72 時間までの濃度－時間曲線下面積
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CHOL	cholesterol	コレステロール
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DEN	diethylnitrosamine	ジエチルニトロソアミン
ECG	electrocardiogram	心電図
GD	gestation day	妊娠日齢
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
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
h	hour	時間
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase	ヒポキサンチンーグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IME	immature erythrocytes	幼若赤血球
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MC	methylcellulose	メチルセルロース

略語	英名	和名
MNHEP	micronucleated hepatocyte	小核を有する肝細胞
MNIME	micronucleated immature erythrocyte	小核を有する幼若赤血球
MPE	mean photo effect	—
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	—
PIF	photo irritation factor	—
Pig-a	phosphatidylinositol glycan class A	ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QSAR	quantitative structure-activisty relationship	定量的構造活性相関
RET	reticulocyte	網状赤血球
SD	Sprague-Dawley	—
STD_{10}	severely toxic dose in 10% of animals	動物の 10%に重度の毒性が発現する投与量
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
UV	ultraviolet	紫外線

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

タレトレクチニブカプセル 200mg は、中枢移行性を有する強力な選択的 ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤である。また、タレトレクチニブは TRKA/B/C（*NTRK* 遺伝子（*NTRK1/2/3*）でコードされる）に対する阻害作用も示した。

タレトレクチニブの毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験、28 日間及び 85 日間の反復経口投与毒性試験（それぞれ 28 日間及び 57 日間の休薬期間を含む）、一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験、並びに BALB/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験を実施した。ラット及びサルを用いた 14 日間の用量設定試験を除いて、全ての毒性試験は GLP に準拠して実施した。

げっ歯類及び非げっ歯類の動物種として、ラット及びカニクイザルを選択した。ヒト肝細胞で検出された代謝物は、両動物種又は少なくとも 1 種の非臨床動物種（ラット及びサルの両方、又はいずれかの肝細胞）で認められ、in vitro ではヒト特異的な代謝物は認められなかった。この結果は、非臨床安全性評価試験で両動物種を用いることにより、タレトレクチニブをヒトに投与したときに生じる可能性がある代謝物に対する十分な曝露が得られることを示している。また、タレトレクチニブの投与経路として、ヒトでの投与経路である経口投与を選択した。

タレトレクチニブの毒性試験プログラムの概要を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1 タレトレクチニブの毒性試験プログラム及び主な所見の要約

試験の種類、期間、（報告書／試験番号）	投与経路／用量（mg/kg/日）	動物種（数）	主な所見
単回投与毒性試験：単回投与毒性試験は実施しなかった。			
反復投与毒性試験			
非 GLP： 14 日間反復投与用量設定毒性試験 （[redacted]1259/20[redacted]）	経口投与 （0、100、300、1000）	SD ラット （5 例/性/毒性群；3 例/性/TK 群）	1000 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 2 に死亡した。その後、1000 mg/kg/日群の全ての生存例で Day 6 又は Day 7 に瀕死又は死亡が認められた。300 mg/kg/日群の雄 1 例を Day 2 に瀕死剖検した。その後、300 mg/kg/日群の生存例は Day 7 から Day 9 に死亡又は瀕死が認められた。MTD は 100 mg/kg/日であった。
GLP： 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験 （VPT1473/2013）	経口投与 （0、10、30、100）	SD ラット （10 例/性/毒性群；5 例/性/回復群；3 例/性/TK 群）	100 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 19 に死亡した。この死亡例の特徴的な所見として、複数の器官及び組織において上皮／実質細胞の空胞化及び／又は泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージが認められた。生存動物における病理組織学的所見は主に 100 mg/kg/日群の動物に限られ、様々な器官及び組織において空胞化、変性及び／又は炎症性変化の所見が認められた。Taletrectinib に関連する重要な所見はおおむね回復又は回復傾向を示した。本試験では STD_{10} を明確に決定することはできなかったが、100 mg/kg/日超と推定された。

試験の種類、期間、（報告書／試験番号）	投与経路／用量（mg/kg/日）	動物種（数）	主な所見
GLP： 85 日間反復投与毒性及び 57 日間回復性試験 （2021009）	経口投与 （0、20、65、100）	SD ラット （10 例/性/毒性群；5 例/性/回復群；8 例/性/TK 群）	65 mg/kg/日群の雌 1 例が、taletrectinib と関連しない多臓器転移を伴うリンパ腫のため Day 51 に死亡した。Taletrectinib に関連した病理組織学的変化として、85 日間投与後、65 mg/kg/日以上の投与群で、上皮／実質細胞の細胞質空胞化と、複数の器官（肺、脾臓、リンパ節、肝臓、腎臓、唾液腺、精嚢、子宮、脳、下垂体、及び上皮小体）において泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージが認められた。また、心臓の心筋細胞及び食道の筋細胞に炎症性細胞浸潤を伴う変性／壊死が認められた。病理組織学的検査で認められた変化は、肺の所見を除き、いずれも休薬期間中に完全に回復した。100 mg/kg/日で認められた肺の病理組織学的所見は、その程度及び形態に基づき、taletrectinib に関連した毒性変化と考えられた。本試験では STD_{10} は確定されず、100 mg/kg/日超と推定された。HNSTD は 20 mg/kg/日であった。
非 GLP： 14 日間反復投与用量設定毒性試験 （VPT1215/2013）	経口投与 （0、30、100、1000/300）	カニクイザル （2 例/性/群）	1000 mg/kg/日の用量では、Day 1 の投与後に雌 1 例を瀕死剖検した。その後、1000 mg/kg/日の投与を中止し、残りの動物（雄 2 例、雌 1 例）には、0 mg/kg/日（対照）の雌 1 例と並行して 7 日間の休薬期間を設けた。これらの動物には 7 日間の休薬後、1000 mg/kg/日から 300 mg/kg/日に減量して投与を再開した。その後、雌 1 例は Day 14 に瀕死剖検した。30 及び 100 mg/kg/日の用量の所見は散発的な嘔吐及び臨床検査パラメータの軽微な変化であり、忍容性は良好であった。本試験の MTD は 100 mg/kg/日と決定された。
GLP： 28 日間反復投与毒性及び 28 日間回復性試験 （VPT1578/2013）	経口投与 （0、10、30、100）	カニクイザル （3 例/性/毒性群；2 例/性/回復群）	死亡例はなく、全ての用量で忍容性があった。様々な器官で用量依存的で回復性のある泡沫状マクロファージの浸潤所見が認められた。30 及び 100 mg/kg/日群で軽度で回復性のある臨床検査パラメータの変化があった。100 mg/kg/日群で小腸、腸間膜リンパ節、腎臓及び胃に病理組織学的所見が認められたが（程度は低いが 30 mg/kg/日群でも同様の所見）、休薬期間で回復した。本試験の HNSTD は 100 mg/kg/日と判断された。

試験の種類、期間、（報告書／試験番号）	投与経路／用量（mg/kg/日）	動物種（数）	主な所見
GLP： 85 日間反復投与毒性及び 57 日間回復性試験 （2021010）	経口投与 （0、10、30、60/48）	カニクイザル （3 例/性/毒性群；2 例/性/回復群）	60 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 2 の投与約 30 分後に死亡し、30 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 19 に死亡した。これらの動物の死亡はいずれも taletrectinib との関連はなかった。Taletrectinib に関連した死亡として、60 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 1 例がそれぞれ Day 10 及び Day 11 に死亡した。これらの死亡と関連した組織病理学的所見として、雄及び雌における胃粘膜固有層の胃底腺の腺上皮の軽微な再生、十二指腸及び空腸粘膜の軽度のびらん及び出血、並びに腸間膜リンパ節の髄洞における組織球症が認められた。そのため、雄は Day 11 から、雌は Day 10 から高用量 60 mg/kg/日を 48 mg/kg/日に減量した。生存動物における taletrectinib に関連した病理組織学的変化は、消化管（胃、十二指腸、空腸及び回腸）、腸間膜リンパ節及び肺（肺胞での泡沫状マクロファージの集簇を含む）で認められた。十二指腸粘膜固有層内に泡沫状マクロファージ浸潤（48 mg/kg/日）、腸間膜リンパ節に髄洞での組織球症、空腸及び回腸に粘膜固有層内の泡沫状マクロファージ浸潤（30 mg/kg/日以上）、胃粘膜固有層に胃底腺の腺上皮の再生（10 mg/kg/日群以上）が認められた。病理組織学的変化は休薬期間後に回復した。Taletrectinib の HNSTD は 30 mg/kg/日であった。
遺伝毒性試験			
GLP： 細菌を用いた復帰突然変異試験 （[redacted]160646）	In vitro （2.44～313 µg/plate ± S9）	ネズミチフス菌（4 菌株）及び大腸菌	代謝活性化系（S9）存在下の TA98 試験菌株で陽性。
GLP： 細菌を用いた復帰突然変異試験 （95206-19-1043）	In vitro （5～300 µg/plate ± S9）	ネズミチフス菌（4 菌株）及び大腸菌	陰性。変異原性なし。
GLP： 細菌を用いた復帰突然変異試験 （946-0003-GT）	In vitro （5～250 µg/plate ± S9）	ネズミチフス菌（4 菌株）及び大腸菌	陰性。変異原性なし。
GLP： 細菌を用いた復帰突然変異試験 （[redacted]2315501[redacted]211）	In vitro （8.192～800 µg/plate + S9、3.277～320 µg/plate − S9）	ネズミチフス菌（5 菌株）	陰性。変異原性なし。

試験の種類、期間、（報告書／試験番号）	投与経路／用量（mg/kg/日）	動物種（数）	主な所見
GLP： In vitro 染色体異常試験 （[redacted]160647）	In vitro （30～45 µmol/L + S9 で 6 時間、8～20 µmol/L − S9 で 6 時間、2～6 µmol/L −S9 で 24 時間）	CHL/IU 細胞	代謝活性化系（S9）存在下の 6 時間処理で構造異常、代謝活性化系存在下及び非存在下の 6 時間処理で数的異常が有意に増加した。
GLP： In vivo ラット骨髄小核試験 （[redacted]160648）	経口投与（0、30、100、300 mg/kg）	SD ラット （雄 6 例/群）	陰性。遺伝毒性なし。
GLP： In vivo ラット肝小核試験 （[redacted]160649）	経口投与（0、30、100、300 mg/kg）、 肝部分切除の前後 24 時間	SD ラット （雄 6 例/群 *）	陰性。遺伝毒性なし。
非 GLP： QSAR 解析 （4334-2401362）	−	CASE Ultra	ICH M7 クラス 3 化合物（変異原性がないことを示す十分なデータを有するアラート構造）に分類
GLP： In vitro 遺伝子突然変異試験（4334-2401363[redacted]1）	In vitro （6～25 µg/mL + S9、0.5～13 µg/mL − S9 で 5 時間）	CHO-K_1-BH4 細胞	陰性。変異原性なし。
GLP： In vitro 遺伝子突然変異試験（4334-2401363[redacted]2）	In vitro （5～11 µg/mL + S9 で 4 時間、1～7 µg/mL − S9 で 4 時間、0.3～2.6 µg/mL −S9 で 24 時間）	L5178Y 細胞	陰性。変異原性なし。
GLP： In vivo ラット赤血球 Pig-a 試験 （4334-2401364）	経口投与（0、25、50、100 mg/kg）	SD ラット （雄 7 例/群）	陰性。変異原性なし。
がん原性：がん原性試験は実施しなかった。			
生殖発生毒性試験			

試験の種類、期間、（報告書／試験番号）	投与経路／用量（mg/kg/日）	動物種（数）	主な所見
GLP： ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（02049-20003）	経口投与（雄：0、4、25、60 mg/kg/日、雌：0、4、25、100 mg/kg/日） 雄：Day 1～Day 83、雌：21～34 日間連日投与（交尾前 2 週間～GD6）	SD ラット（25 例/性/毒性群：8+1 例/性/TK 群）	死亡例は認められなかった。雄では、60 mg/kg/日群で有意な体重減少が認められたが、雄の受胎率、精子運動性及び精子数、器官重量、精巣及び精巣上体の病理解剖学的又は病理組織学的所見に、taletrectinib の毒性学的影響は認められなかった。雄の生殖毒性に対する NOAEL は 60 mg/kg/日であった。雌では、黄体数、着床数、生存胎児数又は死亡胎児数、吸収胎児数、交尾率、妊娠率、性周期、器官重量、卵巣及び子宮の病理解剖学的又は病理組織学的検査において毒性学的な影響は認められなかった。雌の生殖毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg/日であった。
GLP ： ラット胚及び胎児発生に関する試験（02049-20004）	経口投与（0、7.35、22.1、73.5 mg/kg/日）、1 日 1 回 12 日間（GD6～GD17）	SD ラット（20 例+ 5 例/毒性群：5 例+3 例/TK 群）	死亡例は認められなかった。母動物の妊娠転帰（黄体数、着床数、生存胎児率、死亡胎児数及び胎児吸収率）、胎児の外観、内臓及び身体発育（体重、体長、尾長及び胎盤重量）に対する明らかな毒性変化は認められなかった。胎児に対する毒性は、主に 73.5 mg/kg/日で認められた骨盤骨化異常であった。母動物における NOAEL は 73.5 mg/kg/日であった。胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は 22.1 mg/kg/日であった。
GLP ： ウサギ胚及び胎児発生に関する試験（T2102034）	経口投与（0、15、30、90 mg/kg/日）、1 日 1 回 14 日間（GD6～GD19）	ニュージーランドホワイトウサギ（16～19 例/毒性群：3 又は 4 例/TK 群）	母動物の死亡・瀕死は、溶媒投与群で 2 例、15 mg/kg/日群で 1 例、30 mg/kg/日群で 2 例、90 mg/kg/日群で 11 例であった。Taletrectinib に関連した死亡や瀕死は、15 mg/kg/日群で 1 例、30 mg/kg/日群で 1 例、90 mg/kg/日群で 9 例認められ、主な毒性標的器官は肝臓及び腎臓であった。15 mg/kg/日以上を投与した群の一部で妊娠ウサギの流産や流産後に瀕死例が認められた。各群の母動物の生殖機能及び胚・胎児発生、胎児体重、頭殿長、性比、胎児の外表、内臓及び骨格検査に、毒性学的に重要な異常は認められなかった。母動物の NOAEL は 15 mg/kg/日未満であった。胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は 90 mg/kg/日であった。
局所刺激性試験：局所刺激性試験は実施しなかった。			
その他の毒性試験			
GLP： In vitro 光毒性試験（95860）	In vitro 0.859～110 µg/mL（−UVA）及び 0.00671～0.859 µg/mL（+UVA）	BALB/c 3T3 細胞	PIF は 26.6、MPE は 0.278 であった。したがって taletrectinib は光毒性を有することが示唆された（PIF > 5 及び MPE > 0.15）。

*：肝部分切除を実施したのは 6 例だが、細胞カウントは 5 例で行った。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（TK 評価を含む）

2.6.6.3.1 ラットを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験

（報告書番号：[redacted]1259/20[redacted]）

ラットに 14 日間反復経口投与したときのタレトレクチニブ（ロット番号：RS001-U）の毒性及び TK 試験を実施した。

溶媒（0.5 w/v% MC）で懸濁液としたタレトレクチニブを、ラット（5 例／性／毒性群、3 例／性／TK 群）に 0（溶媒）、100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、病理解剖学的及び病理組織学的検査（溶媒又は 300 mg/kg/日群のみ）を実施した。Day 1 及び Day 14 に TK 群の動物から血液試料を採取し、血漿中のタレトレクチニブの TK 評価を行った。結果は薬物動態の概要 2.6.4 及び 2.6.5 に示す。

1000 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 2 に死亡し、300 mg/kg/日群の雄 1 例を Day 2 に瀕死剖検した。1000 mg/kg/日群の生存例では、Day 6 又は Day 7 に全例で瀕死状態又は死亡が確認され、300 mg/kg/日群の生存例は Day 7 から Day 9 に全例で死亡又は瀕死状態が確認された。これらの動物では、重度の一般状態の悪化及び／又は摂餌量の顕著な減少を伴う体重減少が認められた。

死亡例における重要な毒性所見は以下のとおりであった：

- ALT、AST、LDH 及び CK などの血清酵素の著明な増加、並びに GLDH、血中尿素窒素、APTT、フィブリノゲン及び好中球数の軽微な増加。
- 消化管、横紋筋、腎臓、肝臓、膵臓、膀胱、肺、複数の内分泌器官、雌性生殖器、気管、脳（脈絡叢）、皮膚及びハーダー腺などの複数の組織における泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージを伴う又は伴わない上皮／実質細胞の多巣性空胞化。
- 横紋筋（心臓、舌及び骨格筋）、腎尿細管上皮及び回腸の腸管関連リンパ系組織の変性及び／又は炎症性変化。

100 mg/kg/日群で認められたタレトレクチニブに関連する主な所見は以下のとおりであった：

- 軽度な体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少。
- 好中球の軽微な増加及び網状赤血球の軽微な減少。
- 雌雄で ALT、AST、GLDH 及び CHOL の軽微な増加、並びに雌で CK 及びトリグリセリドの軽微な増加。

結論として、ラットに 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、300 mg/kg/日以上の用量で死亡（瀕死を含む）が認められた。100 mg/kg/日の用量で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、臨床検査パラメータではわずかな変化のみで、投与期間終了時の病理解剖学的検査で異常は認められなかった。本試験の MTD は 100 mg/kg/日であり、この用量を投与したときの Day 14 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雄で 569 ng/mL 及び 9440 ng･h/mL、雌で 748 ng/mL 及び 9070 ng･h/mL であった。

2.6.6.3.2 ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験

（報告書番号：VPT1473/2013）

ラットに 28 日間反復経口投与したときのタレトレクチニブ（ロット番号：RS101（[redacted]））の毒性及び TK 試験を実施するとともに、28 日間の休薬期間を設けて毒性の回復性を評価した。

溶媒（0.5 w/v% MC）で懸濁液としたタレトレクチニブを、ラット（10 例／性／毒性群、5 例／性／回復群、3 例／性／TK 群）に 0（溶媒）、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した後、28 日間の休薬期間を設けた。検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、並びに病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。

投与初日（Day 1）と最終日（Day 28）に血液試料を採取し、血漿中タレトレクチニブの TK 評価を行った。結果は薬物動態の概要 2.6.4 及び 2.6.5 に記載している。

さらに、安全性薬理パラメータとして、機能観察総合評価（中枢神経系）並びに全身プレチスモグラフィー評価（呼吸系）を実施した。その結果は、薬理の概要 2.6.2 及び 2.6.3 に記載している。

100 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 19 に死亡した。死亡前に一般状態の変化又は体重変化は認められなかった。病理組織学的検査では、腎臓、肺、気管、リンパ系器官及び脳に、上皮／実質細胞の空胞化及び／又は泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージが認められた。

生存動物におけるタレトレクチニブに関連した所見は、おおむね 100 mg/kg/日群において認められた。主な所見は以下のとおりであった：

- 100 mg/kg/日群の雌雄で立毛が散発的に認められた。
- 100 mg/kg/日群の雄で体重減少が認められ、雌雄ともに体重増加抑制が認められた。30 mg/kg/日群の雄においても体重増加抑制が認められた。
- 100 mg/kg/日で摂餌量の減少が認められた。
- 血液学的検査では、雌雄で血小板数及び好中球数の軽微な増加、網状赤血球数の軽微な減少が認められ、血液生化学的検査では、100 mg/kg/日群の雄で ALT 及び AST の軽度又は中等度の増加、並びに GLDH 及び CHOL の軽微な増加が認められた。
- 100 mg/kg/日群の雄で尿 pH の軽微な低下及び尿量の軽微な増加。
- 100 mg/kg/日群の雌雄で脾臓重量の減少が認められた。また、100 mg/kg/日群の雄で前立腺及び胸腺重量の減少が認められた。
- 病理解剖学的検査では、100 mg/kg/日群の雄で前立腺及び精嚢の小型化が認められた。
- 病理組織学的所見は 100 mg/kg/日群に限られ、多くの組織／器官で以下の所見が認められた。
  - 多くの組織や器官において上皮／実質細胞の空胞化及び／又は泡沫状マクロファージの集簇／炎症細胞の浸潤が認められ、主に肺、消化管、リンパ器官（胸腺、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節並びに脾臓）及び生殖器で認められた。
  - 横紋筋（心臓、舌及び骨格筋）、腎臓の尿細管上皮及び気管の呼吸上皮の変性及び／又は炎症性変化が認められた。

28 日間の休薬期間後、以下の所見を除き、タレトレクチニブに関連した変化は完全に回復した：

- 100 mg/kg/日群の雄における GLDH の増加。
- 100 mg/kg/日群の雌における脾臓重量の減少。

- 100 mg/kg/日群における骨格筋の限局性の筋線維再生。

結論として、ラットに 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、100 mg/kg/日群で 1 例が死亡した。100 mg/kg/日の用量では、体重増加抑制及び／又は体重減少、臨床検査パラメータの変化、並びに病理組織学的所見として、多数の組織／器官に上皮／実質細胞の空胞化及び／又は泡沫状マクロファージの集簇、変性及び／又は炎症性変化が認められた。機能観察総合評価、プレチスモグラフィーを用いた安全性薬理パラメータ又は眼科学的検査、血液凝固検査及び尿検査のパラメータでは、タレトレクチニブに関連した変化は認められなかった。

28 日間の休薬期間後に、おおむねタレトレクチニブに関連した所見が回復又は回復傾向を示した。本試験で STD_{10} を明確に確定することはできなかったが、STD_{10} は 100 mg/kg/日を超えると推定され、この用量を投与したときの Day 28 における C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 1270 ng/mL 及び 24900 ng･h/mL、雌で 1390 ng/mL 及び 26900 ng･h/mL であった。

2.6.6.3.3 ラットを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験

（報告書番号：2021009）

ラットにタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）を 85 日間反復経口投与したときの毒性及び TK 試験を実施するとともに、57 日間の休薬期間を設けて毒性の回復性を評価した。

溶媒（0.5 w/v% MC）で懸濁液としたタレトレクチニブを、ラット（10 例／性／毒性群、5 例／性／回復群、8 例／性／TK 群）に 0（溶媒）、20、65 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 85 日間反復経口投与した。検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、体温測定、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、骨髄塗抹検査、並びに病理解剖学的及び病理組織学的検査を実施した。

Day 1、30、60 及び 85 に TK 群の動物から血液試料を採取し、血漿中のタレトレクチニブの TK 評価を行った。結果は薬物動態の概要 2.6.4 及び 2.6.5 に記載している。

65 mg/kg/日群の雌 1 例が Day 51 に死亡した。病理解剖学的検査では、心臓、大動脈、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、リンパ節（腸間膜、下顎及び鼠径）、腎臓、卵巣、卵管、子宮、下垂体、ハーダー腺、乳腺、大腿骨などの複数の器官においてリンパ腫の病理組織学的所見と一致する所見が認められた。死因は悪性リンパ腫の多臓器転移と考えられ、タレトレクチニブとの関連はないと判断された。

生存動物におけるタレトレクチニブに関連した主な所見は以下のとおりであった：

- 100 mg/kg/日群の雌雄及び 65 mg/kg/日群の雌で流涎が認められた。
- 100 mg/kg/日群の雄で平均摂餌量の一過性の減少、65 mg/kg/日以上の用量で雌雄に有意な体重減少が認められた。
- 血液学的検査では、100 mg/kg/日群の雌雄で血小板数の増加、並びにヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。同群の雌では赤血球数の減少も認められた。
- 100 mg/kg/日群の雌雄で好中球数の絶対値及び割合（%）及び単球数の割合（%）が増加し、リンパ球数の割合（%）が減少した。これらの所見は、65 mg/kg/日群の雌でも認められた。これらの白血球の変化は、心臓、肺及び食道を含む組織及び器官の病理組織学的検査で認められた炎症反応と一致していた。

- 65 mg/kg/日群の雌雄で赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。また、65 mg/kg/日群の雄で APTT の短縮、雌で血小板の増加がそれぞれ認められた。
- 20 mg/kg/日群の雌で赤血球及びヘモグロビンの軽度の減少、雄で好酸球の軽度の減少が認められた。
- 100 mg/kg/日群で認められた血液生化学的検査値の変化は、ALT（雄）、ALP（雌）、AST（雌雄）、カリウムイオン及び塩化物イオン（雄）の増加、並びにアルブミン／グロブリン比の減少（雌）などであった。
- 65 mg/kg/日群では、AST（雌雄）及び ALP（雌）の増加が認められた。20 mg/kg/日群では、血液生化学的検査値の変化は認められなかった。
- 100 mg/kg/日群の尿検査では、尿蛋白及び潜血（雄）の増加、尿の色及び尿中クレアチニン（雌）並びにケトン体及び白血球（雌雄）の増加が認められた。65 mg/kg/日群のラットでは、比重及び潜血（雄）、ケトン体、尿の色及びクレアチニン（雌）、並びに尿蛋白及び白血球（雌雄）の増加が認められた。20 mg/kg/日群の雌では尿の色調が濃く認められた。
- 病理解剖学的検査において、100 mg/kg/日群で下顎リンパ節の大型化及び肺表面に灰色域が雄で、肺の絶対及び相対重量の増加、並びに腎臓の相対重量の増加が雌雄で認められ、腎臓の絶対重量の増加が雌で認められた。さらに、心臓の相対重量の増加（雄）並びに心臓の絶対重量及び相対重量の増加（雌）、肝臓及び精巣上体の絶対重量の減少も認められた。65 mg/kg/日群では雌雄ともに心臓の相対重量の増加が認められた。
- 病理組織学的検査において、複数の器官で上皮／実質細胞の細胞質に空胞化及び泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージが 65 mg/kg/日以上の用量で認められ、多くの所見は主に軽微から軽度であった。所見が認められた器官は、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、顎下腺、舌下腺、食道、精嚢、子宮、下垂体、上皮小体、脳、下顎及び腸間膜リンパ節であった。投与期間終了時では、溶媒投与群及び全てのタレトレクチニブ投与群で肺に泡沫状マクロファージ／泡沫状物質の集簇が認められたが、タレトレクチニブ投与群における泡沫状マクロファージ／泡沫状物質の集簇の発現率には用量依存的な増加が認められた。

57 日間の休薬期間後には、以下の所見を除き、タレトレクチニブに関連した全ての変化が完全に回復した：

- 100 mg/kg/日群の雄の肺では相対重量の増加が投与期間終了時から継続して認められており、これは病理組織学的検査で認められた肺胞における泡沫状マクロファージの集簇の所見との関連が考えられた。さらに、タレトレクチニブ投与群の肺における泡沫状マクロファージの集簇の発現率は、休薬期間終了時においても溶媒投与群に比較して高く認められ、20 mg/kg/日群以上における肉芽腫性炎及びその後の肺胞に認められた結晶形成を引き起こした可能性がある。

骨髄塗抹検査、眼科学的検査又は体温測定においてタレトレクチニブに関連した変化は認められなかった。タレトレクチニブに関連した所見は、おおむね軽微から軽度であり、主に 65 及び 100 mg/kg/日群で認められた。心臓、肝臓、脾臓、腎臓、顎下腺、舌下腺、食道、精嚢、子宮、下垂体、上皮小体、脳、下顎及び腸間膜リンパ節に認められた変化は、57 日間の休薬期間後に完全に回復した。溶媒投与群及びタレトレクチニブ投与群で肺胞に泡沫状マクロファージ／泡沫状物

質の所見が認められた。タレトレクチニブ投与群での結晶形成を伴う肺胞の肉芽腫性炎症は、肺胞内に泡沫状マクロファージ／泡沫状物質が集簇した結果である可能性が考えられた。この所見は用量依存的に発現し、57 日間の休薬期間後に回復性を示すものと考えられた。しかし、100 mg/kg/日群における発現率、程度及び回復が認められなかったことから、本所見はタレトレクチニブに関連した毒性変化と考えられた。

本試験では、タレトレクチニブの STD_{10} を確定することはできなかったため、STD_{10} は 100 mg/kg/日を超えると推定された。タレトレクチニブの HNSTD は 20 mg/kg/日と判断され、この用量を投与したときの Day 85 における雌雄の平均 C_{max} は 596.53 ng/mL、$AUC_{0\text{-}72}$ は 5709.68 ng･h/mL であった。

2.6.6.3.4 カニクイザルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定毒性試験

（報告書番号：VPT1215/2013）

カニクイザルにタレトレクチニブ（ロット番号：RS001-U）を 14 日間反復経口投与したときの毒性及び TK 試験を実施した。

溶媒（0.5 w/v% MC）で懸濁液としたタレトレクチニブを、サル（2 例／性／群）に 0（溶媒）、30、100 又は 300 mg/kg/日（1000 mg/kg/日から減量）の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査及び病理解剖学的検査を実施した。病理組織学的検査は溶媒又は 300 mg/kg/日を投与した動物のみ実施した。

Day 1 及び Day 14 に血液試料を採取し、TK 解析を行った。結果は薬物動態の概要 2.6.4 及び 2.6.5 に記載している。

本試験では 2 例が死亡した。1000 mg/kg/日群の雌 1 例は、初回投与後に重度の一般状態の悪化が認められ、衰弱したため、Day 1 に安楽死させた。その後、1000 mg/kg/日群の投与は中止した。1000 mg/kg/日群の残りの動物及び代替動物として 0 mg/kg/日（溶媒）群から選択した雌 1 例を 7 日間休薬した。休薬後、1000 mg/kg/日の用量を 300 mg/kg/日に減量し、投与を再開した。その後、溶媒投与群から 300 mg/kg/日群に再割り付けされた雌 1 例は、Day 14 に重度の一般状態の悪化及び体重減少を示し、瀕死状態となったため剖検した。

1000 mg/kg/日群及び 300 mg/kg/日群で死亡した雌では、臨床検査パラメータ及び複数の組織で以下の所見が認められた：

- 両群の死亡例の血液学的検査における変化はおおむね軽度であり、網状赤血球、赤血球系パラメータ並びに赤血球及び白血球の増加が 1000 mg/kg/日群で認められた。一方、300 mg/kg/日群では赤血球系パラメータの減少及び白血球の増加が認められた。また、これらの死亡例では凝固パラメータ（PT 及び APTT）に軽微な増加が認められた。
- 1000 及び 300 mg/kg/日群のいずれの動物にも消化管に炎症性変化及びびらんが認められ、病理解剖学的検査における膨満、液体内容物又は暗色便による肛門周囲の汚れと一致した。これらの動物で認められた重度の一般状態の悪化の主な原因は、消化管における免疫細胞及び泡沫状マクロファージの浸潤と、それに続く消化管における変性及び炎症性変化であると考えられた。さらに、両群の動物で認められた腸管粘膜の障害は、一部の臨床検査パラメータの変動に影響を及ぼした可能性があり、1000 mg/kg/日群で認められた急性びらん性腸炎及び 300 mg/kg/日群で認められた軽度の肝細胞肥大と一致した。い

ずれの動物にも骨髄で造血細胞の増加及び腎臓で皮質尿細管のびまん性空胞化が認められた。300 mg/kg/日群では、臨床検査パラメータの上昇を伴う多巣性の門脈周囲肝細胞肥大及び軽微な多巣性の肝細胞単細胞壊死が認められた。

- これらの死亡動物では、その他のストレス関連所見も認められた。

投与期間終了時の剖検時まで生存した動物では、タレトレクチニブに関連する以下の所見が認められた：

- 血液学的検査では、主に 300 mg/kg/日群の雄でリンパ球、単球、好塩基球及び大型非染色細胞の絶対数の増加による総白血球数増加、300 mg/kg/日群の雄 1 例で骨髄造血細胞の増加が認められた。血液生化学的検査では、30 mg/kg/日以上の用量で ALT、AST 及び GLDH の増加が認められた。
- 300 mg/kg/日群で腎臓の皮質において尿細管上皮の多巣性空胞化が認められた。
- 300 mg/kg/日群の雄 1 例で空腸及び回腸における泡沫状マクロファージを主体とするびまん性の炎症性細胞浸潤が認められた。
- 30 mg/kg/日群の雌及び 100 mg/kg/日群以上の全例で散発的な嘔吐が認められた。

カニクイザルに 30、100 又は 300 mg/kg/日（1000 mg/kg/日からの減量）の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、1000 mg/kg/日の単回投与及び 300 mg/kg/日群で死亡例が認められた。

投与期間終了時の剖検例で認められたタレトレクチニブに関連のある変化は、腎臓、小腸（空腸及び回腸）に認められ、主に泡沫状マクロファージを主体としたびまん性炎症細胞の浸潤であった（300 mg/kg/日）。また、体重、凝固検査又は病理解剖学的検査で関連した所見は認められなかった。

30 及び 100 mg/kg/日の用量において認められた変化は、散発的な嘔吐及び臨床検査パラメータの軽微な変化のみであり、忍容性は良好であった。300 mg/kg/日以上の用量で死亡が認められたため、サルを用いた用量設定試験の MTD は 100 mg/kg/日であった。

100 mg/kg/日を投与したときの Day 14 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ は、雄で 264-272 ng/mL 及び 6160-7930 ng･h/mL、雌で 489-560 ng/mL 及び 10500-16900 ng･h/mL であった。

2.6.6.3.5 カニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復性試験

（報告書番号：VPT1578/2013）

カニクイザルにタレトレクチニブ（ロット番号：RS101（微粒子化））を 28 日間反復経口投与したときの毒性及び TK 試験を実施するとともに、28 日間の休薬期間を設けて毒性の回復性を評価した。

溶媒（0.5 w/v% MC）で懸濁液としたタレトレクチニブを、サル（3 例／性／毒性・TK 群、2 例／性／回復群）に 0（溶媒）、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。

検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、ECG 検査、器官重量測定並びに病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。

Day 1 及び 28 に TK 群（3 例／性／時点／群）から血液試料を採取し、タレトレクチニブの TK 評価を行った。結果は薬物動態の概要の 2.6.4 及び 2.6.5 に記載している。

本試験では死亡例は認められなかった。投与した全ての用量でタレトレクチニブの忍容性はお

おむね良好であった。

タレトレクチニブに関連した主な所見は以下のとおりであった：

- 100 mg/kg/日群の雌雄で嘔吐、軟便・水様便、脱水及び脱毛が、10 及び 30 mg/kg/日群で嘔吐が散見された。
- 100 mg/kg/日群の雄で軽度な体重減少が認められた。
- 血液学的検査では、100 mg/kg/日群の雌で赤血球系パラメータの軽度な減少、リンパ球の絶対数の軽度な増加及び単球の絶対数の一過性の増加が認められた。好酸球の絶対数の増加は 30 及び 100 mg/kg/日群の雌でも認められた。また、全ての用量群の雌で大型非染色細胞の絶対数の一過性の増加が認められた。
- 血液生化学的検査では、100 mg/kg/日群の雌雄で ALT 増加、AST、CK 及び GLDH の軽度な増加、並びに CHOL、ナトリウム及びクロールの軽度な減少が認められた。30 mg/kg/日群の雌雄では ALT の軽度な増加が認められた。
- 器官重量では、全用量の雄で腎臓、精巣及び副腎で重量の増加が認められ、30 mg/kg/日群の雌及び 100 mg/kg/日群の雌雄で胸腺重量の減少が認められた。
- 病理組織学的検査では、小腸（十二指腸、空腸及び回腸）、腸間膜リンパ節、腎臓及び胃に以下に示す変化が認められ、その発現率及び程度は用量相関性が認められた。
  - 100 mg/kg/日群の雄、30 及び 100 mg/kg/日群の雌の小腸（主に空腸）に泡沫状マクロファージを特徴とする炎症細胞の多巣性浸潤が認められた。
  - 100 mg/kg/日群の雄、30 及び 100 mg/kg/日群の雌で腸間膜リンパ節に泡沫状マクロファージを特徴とする多巣性洞組織球症が認められた。
  - 100 mg/kg/日群の雄で腎臓の近位尿細管に多巣性空胞化（主に直部に影響）及び遠位尿細管の拡張が認められた。
  - 30 mg/kg/日群の雌で胃の粘膜上皮に限局性のびらん、30 及び 100 mg/kg/日群の雄並びに 30 mg/kg/日群の雌で胃の粘膜上皮における好塩基球増加及び限局性～多巣性の胃小窩の過形成が認められた。
  - 100 mg/kg/日群の雌雄の一部動物において、副腎、胸腺、耳下腺及び膵臓でストレスに起因すると考えられる病理組織学的変化（例：軽度のびまん性肥大、萎縮、枯渇又は脱顆粒）が認められた。

28 日間の休薬期間後には、以下の所見を除き、タレトレクチニブに関連した全ての変化は完全に回復した：

- 100 mg/kg/日群で認められた脱毛。
- 30 mg/kg/日群以上の雌雄で認められた好酸球の増加及び 100 mg/kg/日群の雌で認められたリンパ球及び単球数の増加。
- 全ての用量で認められた尿中クレアチニンの増加。

カニクイザルに 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときのタレトレクチニブの忍容性はおおむね良好であった。投与期間終了時又は休薬期間終了時の剖検例では、凝固検査、眼科学的検査又は ECG 検査において、タレトレクチニブに関連のある変化は認められなかった。タレトレクチニブに関連した変化は、主に 100 mg/kg/日群で認められ、30 mg/kg/日群でも軽度に認められた。投与期間終了時の臨床検査及び病理組織学的検査において認められた変化は、休薬期間後に回復した。

本試験結果から、タレトレクチニブの HNSTD は 100 mg/kg/日と判断され、この用量を投与したときの Day 28 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雄で 427 ng/mL 及び 6590 ng･h/mL、雌で 601 ng/mL 及び 10000 ng･h/mL であった。

2.6.6.3.6 カニクイザルを用いた 85 日間反復経口投与毒性及び 57 日間回復性試験

（報告書番号：2021010）

カニクイザルにタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）を 85 日間反復経口投与したときの毒性及び TK 試験を実施するとともに、57 日間の休薬期間を設けて毒性の回復性を評価した。

溶媒（0.5 w/v% MC）で懸濁液としたタレトレクチニブを、サル（3 例／性／毒性群、2 例／性／回復群）に 0（溶媒）、10、30 又は 60/48 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 85 日間反復経口投与した。

検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定（目視による推定）、眼科学的検査、ECG 検査、血圧測定、体温測定、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、骨髄塗抹検査、並びに病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。Day 1、30、60 及び 85 に血液試料を採取し、TK 評価を行った。結果は薬物動態の概要 2.6.4 及び 2.6.5 に記載している。

60 mg/kg/日群では、Day 2 の投与後に雄 1 例、Day 10 の投与前に雄 1 例及び Day 11 の投与前に雌 1 例で死亡が認められた。そのため、雄の Day 11 及び雌の Day 10 から、60 mg/kg/日の用量をそれぞれ 48 mg/kg/日に減量した。その後、30 mg/kg/日群の雄 1 例が Day 19 の投与前に死亡した状態で発見された。

60 mg/kg/日群で Day 2 に死亡した雄は、投与後 5 分以内に横臥位になり、その後まもなく死亡した。病理解剖学的所見として、気管内の泡沫状液体及び肺表面の暗赤色斑が認められ、これらの所見と関連する病理組織学所見として、水腫／フィブリン滲出、出血及び壊死／石灰化を伴う肉芽腫性炎症が認められた。この死亡は、被験物質の誤嚥又はタレトレクチニブと関連しない偶発的な慢性呼吸器感染に起因する可能性があると考えられた。

60 mg/kg/日群のその他の雄及び雌の死亡に関連した一般状態として、嗜眠、抑うつ状態、被毛粗造、背弯、自発運動の低下、粘膜蒼白及び体温低下が認められた。30 mg/kg/日群の投与後に死亡した雄でも、体温低下を除き同様の所見が認められた。

60 mg/kg/日群の死亡例の病理解剖学的所見として、Day 10 に死亡した雄で肺表面に白色結節、十二指腸及び空腸に粘膜の赤色化、並びに Day 11 に死亡した雌で胸腺に小型化及び暗赤色化、胃に粘膜の暗赤色化が認められた。30 mg/kg/日群の雄の死亡例では、肺表面にプラーク、肺の胸壁への癒着、胸腺の胸骨への癒着並びに副腎及びリンパ節（下顎及び傍腰椎部）の大型化が認められた。

60 mg/kg/日群における死亡例の病理解剖学的所見は、病理組織学的所見と相関しており、胸腺に皮質／髄質におけるリンパ球減少（雌雄）、肺に壊死を伴う肉芽腫性炎症、十二指腸及び空腸粘膜にびらん及び出血（雄）、並びに脾臓に白脾髄におけるリンパ球減少及び腸間膜リンパ節における組織球症（雌）が認められた。

30 mg/kg/日群で死亡した雄では、病理組織学的所見として腸間膜リンパ節に髄洞における組織球症（泡沫状マクロファージを特徴とする）及び胸腺皮質におけるリンパ球減少が認められた。この動物では、脳のくも膜下／脈絡叢／髄膜に中等度の炎症細胞の浸潤も認められた。しかし、

この組織の様々な部位において炎症細胞は主に好中球で構成されており、タレトレクチニブに関連した所見ではなく、自然発生的な所見である可能性が高く、死亡は偶発的と考えられた。

投与期間終了時（Day 86）まで生存したサルのタレトレクチニブに関連した所見は以下のとおりであった：

- 30 又は 48 mg/kg/日群で軟便及び／又は水様便が散発的に認められた。
- 30 又は 48 mg/kg/日群で一過性の摂餌量減少が認められた。
- 血液学的検査では、タレトレクチニブ投与群で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球（絶対数及び百分率）及び単球の減少が投与期間中に認められた。凝固検査では、48 mg/kg/日群で PT の延長が認められた。
- 血液生化学的検査では、主に 48 mg/kg/日群で、ALT、AST 及び CK の増加が認められた。また、血清クロール及びクレアチニンの増加、並びに無機リン、補体 C3 及び補体 C4 の減少が認められた。
- 器官重量にタレトレクチニブと関連した所見は認められなかった。さらに病理解剖学的所見として、皮膚の潰瘍形成、リンパ節の大型化（鼠径部、下顎部及び傍胸腺）、灰色の結節／斑点（肝臓、脾臓又は肺）、胸壁に付着した肺、胸腺欠損、腋窩の腫瘤及び卵巣の小胞が投与群中で散発的に認められた。したがって、これらの病理解剖学的変化は、自然発生的又は偶発的な所見であり、タレトレクチニブと関連がないと判断された。
- 病理組織学的検査では、消化管（胃、十二指腸、空腸及び回腸）、腸間膜リンパ節及び肺に以下の変化が認められた。
  - 胃の所見として、粘膜固有層で胃底腺の腺上皮に用量依存性の軽微な再生が認められた。
  - 小腸（十二指腸、空腸及び回腸）の所見として、30 又は 48 mg/kg/日群の雌雄で十二指腸、空腸及び回腸の粘膜固有層に軽微～中等度の泡沫状マクロファージ浸潤が認められた。
  - 腸間膜リンパ節に組織球症が認められた。
  - 肺の所見として、48 mg/kg/日群の雌で肺胞に軽微～軽度の泡沫状マクロファージの集簇が認められた。
- 心臓（壊死、炎症性細胞浸潤など）、肝臓（微小肉芽腫、肉芽腫性炎症、炎症性細胞の壊死／炎症細胞の浸潤など）、腎臓（単核細胞浸潤、尿細管における好塩基球増加、梗塞巣など）の病理組織学的所見が投与群中で散発的に認められ、用量依存性がなかったことから、これらの病理組織学的変化はカニクイザルにおける自然発生的又は偶発的所見であり、タレトレクチニブと関連がないと考えられた。

カニクイザルに 0、10、30 又は 60/48 mg/kg/日の用量で 85 日間反復経口投与したとき、タレトレクチニブに関連する所見が臨床検査、凝固検査、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査で認められた。発現した全ての所見は完全な回復性を示し、胃と腸間膜リンパ節では回復傾向が認められた。また、体重、体温、眼科学的検査、血圧、ECG 検査、骨髄塗抹検査又は器官重量の変化は認められなかった。

結論として、カニクイザルに 10、30 又は 60/48 mg/kg の用量で 85 日間反復経口投与した結果、最大 30 mg/kg/日の用量では、発現したいずれの所見も 57 日間の休薬期間終了後に回復及び／又は回復傾向を示した。したがって、タレトレクチニブの HNSTD は 30 mg/kg/日と判断され、この

用量を投与したときの Day 85 における雌雄の平均 C_{max} は 813.04 ng/mL、AUC_{0-24} は 13941.54 ng･h/mL であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

（報告書番号：[redacted]160646）

ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて、タレトレクチニブ（ロット番号：RS102）の復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験の結果に基づいて、各菌株について代謝活性化系（S9）の存在下及び非存在下で 2.44～313 µg/plate の範囲の 7 用量を用いて評価した。代謝活性化系存在下及び非存在下の 78.1 µg/plate 以上の濃度で各試験菌株に細胞毒性が認められた。試験した全ての用量で被験物質の析出は認められなかった。

復帰変異コロニー数の用量依存的な増加は、代謝活性化系存在下の TA98 試験菌株にのみ認められた。本試験条件下では、タレトレクチニブは変異原性を示すと考えられた。

2.6.6.4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験

（報告書番号：95206-19-1043）

B160646 試験で陽性結果が得られたため、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて、別ロットのタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）の復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験の結果に基づいて、TA100 株で 5～200 µg/plate、TA98 株で 10～250 µg/plate、TA1535 株及び TA1537 株で 5～100 µg/plate、WP2*uvrA* 株で 10～300 µg/plate の範囲で、それぞれ 6 用量を用いて代謝活性化系（S9）の存在下又は非存在下で評価した。各試験菌株の高濃度で明らかな細胞毒性が認められた。試験した全ての用量で被験物質の析出は認められなかった。

タレトレクチニブは、代謝活性化の有無にかかわらず、使用した 5 種類の試験菌株のいずれにおいても復帰変異コロニー数の有意な増加を引き起こさなかった。結論として、本試験条件下では、タレトレクチニブは変異原性を示さないと考えられた。

2.6.6.4.3 細菌を用いた復帰突然変異試験

（報告書番号：946-0003-GT）

B160646 試験で陽性結果が得られたため、別の試験施設でネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて、別ロットのタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）の復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験の結果に基づいて、各菌株について代謝活性化系（S9）の存在下又は非存在下で 5～250 µg/plate の範囲の 8 用量について評価した。代謝活性化系の非存在下で TA100、TA1535、TA1537 に対して 50 µg/plate 以上の濃度、TA98 に対して 80 µg/plate 以上の濃度、WP2uvrA に対して 150 µg/plate 以上の濃度、代謝活性化系の存在下で TA100、TA1535、TA1537 に対して 150 µg/plate 以上の濃度、TA98 及び WP2uvrA に対して 200 µg/plate 以上の濃度で明らかな細胞毒性が認められた。試験した全ての用量で被験物質の析出は認められなかった。

タレトレクチニブは、代謝活性化の有無にかかわらず、使用した 5 種類の試験菌株のいずれにおいても復帰変異コロニー数の有意な増加を引き起こさなかった。結論として、本試験条件下に

おいて、タレトレクチニブは変異原性を示さないと考えられた。

2.6.6.4.4 細菌を用いた復帰突然変異試験

（報告書番号：[redacted]2315501[redacted]211）

タレトレクチニブ（ロット番号：RS102）の復帰突然変異試験（B160646 試験）の結果が陽性であったが、その後に実施されたタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）の 2 試験（95206-19-1043 試験及び 946-0003-GT 試験）の結果が陰性であったため、陽性結果が得られたタレトレクチニブ（ロット番号：RS102）を用いて、追加の復帰突然変異試験を、ネズミチフス菌（TA97a、TA98、TA100、TA102 及び TA1535）を用いて実施した。用量設定試験の結果に基づいて、各菌株について代謝活性化系（S9）の存在下で 8.192～800 µg/plate、非存在下で 3.277～320 µg/plate の範囲の 5 用量について評価した。各試験菌株で試験した高濃度では細胞毒性が認められた。試験した全ての用量で被験物質の析出は認められなかった。

タレトレクチニブは、代謝活性化の有無にかかわらず、用いた 5 種類の試験菌株のいずれにおいても復帰変異コロニー数の有意な増加を引き起こさなかった。本試験条件下では、変異原性は認められなかった。

2.6.6.4.5 哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験

（報告書番号：[redacted]160647）

代謝活性化系（S9）の存在下又は非存在下で、CHL 細胞を用いてタレトレクチニブ（ロット番号：RS102）の in vitro 染色体異常試験を、最大 70 µmol/L までの濃度で実施した。細胞増殖指数の結果及び標本の予備的な観察結果に基づいて、代謝活性化系存在下の 6 時間処理では 30、40 及び 45 µmol/L、代謝活性化系非存在下の 6 時間処理では 8、10 及び 20 µmol/L、並びに 24 時間処理では 2、4 及び 6 µmol/L で評価を行った。短時間処理法では、細胞を 6 時間処理した後、18 時間の回復期間を設け、連続処理法では細胞を 24 時間処理した。いずれの濃度においても被験物質の析出は認められなかった。

代謝活性化系非存在下の 24 時間処理群では、染色体の構造異常又は数的異常の増加は認められなかった。しかし、代謝活性化系存在下の 6 時間処理群では、染色体の構造異常が統計学的に有意な増加を示し、代謝活性化系存在下及び非存在下の 6 時間処理群では、染色体の数的異常が統計学的に有意な増加を示した。したがって、本試験条件下では、タレトレクチニブは染色体の構造異常及び数的異常を誘発する可能性があると考えられた。

2.6.6.4.6 ラット骨髄を用いた in vivo 小核試験

（報告書番号：[redacted]160648）

ラットの骨髄を用いた in vivo 小核試験を実施した。雄性ラット（6 例／群）に 0（0.5 w/v% MC 溶媒）、30、100 又は 300 mg/kg の用量でタレトレクチニブ（ロット番号：RS102）を単回経口投与し、24 時間及び 48 時間後に骨髄を採取した。本試験は単回投与試験であり、実施済みの試験において、雌雄間に毒性学的所見及び曝露量（単回及び反復投与の C_{max} 及び AUC はいずれも 2 倍未満）に有意な差が認められなかったため、本試験では雄のみを用いた。24 時間のサンプリング期間については陽性対照群の雄 6 例に、シクロホスファミド一水和物 20 mg/kg を経口投与した。いずれの動物にも死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。48 時間群では、300 mg/kg 投与

群の平均体重は、標本作製前時点で陰性対照群の平均体重より統計学的に低値であった。MNIME の発現頻度を算出するために、蛍光顕微鏡下で個体ごとに IME を 4000 個観察した。全赤血球中の IME の比率も動物あたり 1000 個の赤血球中で算出した。

陰性対照群と比較して、24 時間群では 30 mg/kg 以上で、48 時間群では 100 mg/kg 以上で、統計学的に有意な IME 比の低下が認められ、投与したラットにおいてタレトレクチニブが全身に曝露されることが示唆された。

タレトレクチニブ投与群における MNIME の発現率に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群では MNIME の発現率が統計学的に有意に増加し、本試験系が適切に実施されたことが確認された。結論として、本試験条件下では、タレトレクチニブはラット骨髄において小核を誘発しなかった。

2.6.6.4.7 ラット肝臓を用いた in vivo 小核試験

（報告書番号：[redacted]160649）

ラットの肝臓を用いた in vivo 小核試験を実施した。雄性ラット（6 例／群）に、0（0.5 w/v% MC 溶媒）、30、100 又は 300 mg/kg の用量でタレトレクチニブ（ロット番号：RS102）を、肝部分切除の約 24 時間前・後で 2 回投与した。実施済みの試験において、雌雄間に毒性学的所見及び曝露量（単回及び反復投与の C_{max} 及び AUC はいずれも 2 倍未満）に有意な差が認められなかったため、本試験では雄のみを使用した。陽性対照として、4 例に DEN を 25 mg/kg の用量で経口投与した。陰性対照群及び各タレトレクチニブ投与群のそれぞれ 5 例並びに陽性対照群の 3 例の動物を用いて、Day 6、すなわち肝部分切除の 4 日後に肝細胞を単離した。蛍光顕微鏡下で肝細胞標本を観察し、各動物あたり 4000 個の肝細胞を数え、MNHEP の発現率を判定した。いずれの動物にも死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。300 mg/kg のタレトレクチニブ投与群の平均体重は、標本作製前（Day 6）の陰性対照群と比較して統計学的に有意な低値を示した。

タレトレクチニブ投与群では、陰性対照群と比較して統計学的に有意な MNHEP 発現率の上昇は認められなかった。一方、陽性対照群では統計学的に有意な MNHEP 発現率の増加が認められ、本試験系が適切に実施されたことが確認された。結論として、本試験条件下では、タレトレクチニブはラット肝臓において小核を誘発しなかった。

2.6.6.4.8 その他の遺伝毒性試験

（報告書番号：4334-2401362、4334-2401363[redacted]1、4334-2401363[redacted]2、4334-2401364）

タレトレクチニブの潜在的な遺伝毒性を評価するため、毒性予測ソフトウェア CASE Ultra（MultiCASE 社）に搭載されている統計ベース（[redacted]）及び知識ベース（[redacted]）の 2 つの異なるモデルを用いた QSAR 解析を実施した（報告書番号：4334-2401362）。

QSAR モデルでの評価はタレトレクチニブ遊離体について実施した。

知識ベースモデルにおいては、アラート構造は認められなかった。統計ベースモデルにおいては、陽性と予測される 5 つのアラート構造が検出され、そのうち類似構造に基づいて検出されたアラート構造は 1 つであったが、Ames 陽性の類似化合物は、タレトレクチニブで示されたアラート構造との類似性が低いと判断された。したがって、これらのモデルに基づき、タレトレクチニ

ブは ICH M7 クラス 3 化合物（変異原性がないことを示す十分なデータを有するアラート構造）として分類された。タレトレクチニブでは 1 つの Ames 試験で陽性が得られていることから、これらの QSAR 解析に基づく変異原性の懸念は完全に棄却されないため、フォローアップとして哺乳類培養細胞を用いた in vitro 遺伝子突然変異試験及びラット赤血球を用いた in vivo 遺伝子突然変異試験を実施した。

CHO 細胞を用いて、代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下で *HPRT* 遺伝子座におけるタレトレクチニブの遺伝子突然変異誘発能を評価した（報告書番号：4334-2401363[redacted]1）。

0.8～405.5 µg/mL の範囲で実施した予備検討の結果に基づき、本試験の曝露濃度は、S9 非存在下では 0.5～13 µg/mL、S9 存在下では 6～25 µg/mL とした。5 時間処理の開始時及び終了時に明らかな被験物質の沈殿は観察されなかった。曝露後の平均相対生存率から、変異体選択には S9 非存在下の 0.5、5、8、10 µg/mL、S9 存在下の 6、9、15、20、25 µg/mL の濃度で処理した細胞を用いた。溶媒対照にはジメチルスホキシド、陽性対照にはメタンスルホン酸メチル及びベンツピレンを用いた。

その結果、S9 非存在下又は存在下のいずれの濃度においても、溶媒対照と比較して変異体頻度の有意な増加は認められなかった。陽性対照では変異体頻度の有意な増加が認められ、試験が適切に実施されたことが示された。

本試験条件下において、タレトレクチニブは、代謝活性化系存在の有無にかかわらず、CHO 細胞の *HPRT* 遺伝子座における遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。

マウスリンパ腫細胞である L5178Y 細胞を用いて、代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下でチミジンキナーゼ遺伝子座におけるタレトレクチニブの遺伝子突然誘発能を評価した（試験番号：4334-2401363[redacted]2）。

0.8～405.5 µg/mL の範囲で実施した予備検討の結果に基づき、本試験の曝露濃度は、S9 非存在下、4 時間処理では 1～7 µg/mL、S9 存在下、4 時間処理では 5～11 µg/mL、S9 非存在下、24 時間処理では 0.3～2.6 µg/mL とした。曝露後の相対細胞増殖率からクローニングに用いた濃度は、S9 非存在下で 1、2、3、4、5 µg/mL（4 時間処理）及び 0.8、1.6、1.9、2.2 µg/mL（24 時間処理）、S9 存在下で 5、6、7、8 µg/mL（4 時間処理）とした。溶媒対照にはジメチルスホキシド、陽性対照にはメタンスルホン酸メチル及び 7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセンを用いた。

いずれの処理群においても、判定基準である 10^6 クローン細胞当たり 90 以上の誘発変異頻度の増加や用量依存性反応は認められなかった。溶媒対照及び陽性対照の結果は、いずれも基準を満たしており、試験の妥当性が示された。

本試験条件下において、タレトレクチニブは、代謝活性化系の有無にかかわらず、L5178Y マウスリンパ腫細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座における遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。

ラットの赤血球を用いた *Pig-a* 遺伝子におけるタレトレクチニブの in vivo 遺伝子突然変異誘発能を評価した（試験番号：4334-2401364）。雄性 SD ラット（7 匹/群）に、25、50 及び 100 mg/kg/日のタレトレクチニブ又は溶媒（0.5w/v%MC）を 28 日間反復経口投与した。最終投与の翌日に血液を採取し、RET における *Pig-a* 遺伝子変異の有無を評価した。陽性対照群には、N-エチル-N-ニトロソウレアを 20 mg/kg/日の用量で 3 日間反復経口投与し、初回投与日から 29 日目に血液を採

取し、*Pig-a* 遺伝子の変異頻度を測定した。

タレトレクチニブ投与群では、いずれの投与量においても被験物質に関連する異常な臨床所見は認められなかった。最終体重及び体重増加は 50 mg/kg 以上で有意な減少が認められた。

タレトレクチニブ投与群では用量依存的に総赤血球数に対する RET 比率（%RET）の減少が認められ、タレトレクチニブが十分に全身曝露されていることが確認された。

溶媒対照群では、変異 RET が上昇した動物が 1 匹（1M005、総 RET 10^6 個あたり変異 RET 4.0 個）と変異赤血球が上昇した動物が 1 匹（1M007、総赤血球 10^6 個あたり変異赤血球 4.1 個）認められたため、変異 RET 及び変異赤血球頻度の統計解析は、これら 2 つの値の有無で実施した。解析の結果、いずれの用量においても、これらの 2 つの値の有無にかかわらず、変異頻度の増加は認められなかった。

陽性対照群では、変異 RET 及び変異赤血球の頻度に有意な増加が認められたことから、試験が適切に実施されたことが確認された。

本試験条件下において、タレトレクチニブはラット赤血球 *Pig-a* 遺伝子に対して突然変異誘発能を示さなかった。

2.6.6.5 がん原性試験（TK 評価を含む）

タレトレクチニブは進行がん患者の治療を目的としているため、がん原性試験は計画していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及び TK 評価を含む）

2.6.6.6.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（報告書番号：02049-20003）

本試験では、ラット（25 例／性／毒性群、8+1 例／性／TK 群）に、0（0.5 w/v% MC 溶媒）、4、25 又は 60 mg/kg/日（雄）並びに 0、4、25 又は 100 mg/kg/日（雌）の用量でタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）を投与した。試験期間を交尾前期間（Day 1～Day 70）、交尾期間（Day 71～Day 83）及び剖検日（Day 84 及び Day 85）に分けた。雄には Day 1 から Day 83 まで 83 日間連続投与し、Day 84 及び 85 に安楽死させた。雌には、交尾前（Day 57～Day 70）、交尾期間中（Day 71～Day 83）及び妊娠期間中（GD0～GD6）に 21～34 日間連続して投与した。その後、GD15 に雌を安楽死させた。

検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、器官重量測定、並びに病理解剖学的及び病理組織学的検査を実施した。交尾期間中、雌の性周期を腟垢検査により評価した。雄を安楽死させた後、精巣上体尾の 1 つを採取し、精子数、精子形態及び精子運動性を分析した。雌に帝王切開を実施し、黄体数、着床部位、生存及び死亡胚数、早期及び後期吸収胚数、並びに交尾率、妊娠率及び受胎率を決定した。また、TK 評価は初回及び最終投与時（雄では Day 1 及び Day 83、雌では Day 57 及び GD6）に採取した試料について実施し、結果は薬物動態の概要の 2.6.4 及び 2.6.5 に記載している。

全ての雄が試験終了時まで生存した。25 mg/kg/日群の雄で体重減少が認められ、60 mg/kg/日群の雄ではその減少度が有意であったが、一般状態、摂餌量、受胎率、精子運動性及び精子数、器官重量及び器官／体重係数に対するタレトレクチニブの影響は認められなかった。さらに、溶媒投与群と比較して交尾率に有意差は認められず、雄性生殖器（精巣及び精巣上体）にタレトレク

チニブに関連する顕著な病理解剖学的又は病理組織学的所見は認められなかった。

全ての雌が試験終了時まで生存した。一般状態、体重及び摂餌量に対してタレトレクチニブに関連した影響は認められなかった。性周期及び交尾率、妊娠率、若しくは雌の受胎率に影響は認められなかった。また、帝王切開した際に母動物に所見は認められず、黄体数、着床部位、生存及び死亡胚数、早期及び後期吸収胚数に差も認められなかった。さらに、病理解剖学的検査、器官重量、器官／体重係数及び雌の生殖器（卵巣及び子宮）の病理組織学的検査においても、タレトレクチニブに関連した有意な変化は認められなかった。

雄では、60 mg/kg/日群で有意な体重減少が認められたが、受胎率、交尾率、精子運動性、精子数及び雄性生殖器にタレトレクチニブに関連した毒性学的影響は認められなかった。雌では、いずれの投与群においてもタレトレクチニブに関連した変化は認められず、交尾率、妊娠率及び受胎率に顕著な毒性学的影響は認められなかった。

雄の生殖（交配前～雌の受胎）毒性に関する NOAEL は 60 mg/kg/日であった。この用量を投与したときの Day 83 における C_{max} は 584.20 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 9599.87 ng･h/mL であった。

雌の生殖（交配前、受胎～着床）毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg/日であった。この用量を投与したときの GD6 における C_{max} は 823.52 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 12784.84 ng･h/mL であった。

2.6.6.6.2　ラットを用いた胚及び胎児発生に関する試験

（報告書番号：02049-20004）

妊娠雌性ラット（20 例+5 例の予備動物（毒性群）、5 例+3 例の予備動物（TK 群））に、0（0.5 w/v% MC 溶媒）、7.35、22.1 又は 73.5 mg/kg/日の用量でタレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）を GD6 から GD17 まで 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した。

検査項目として、死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定を実施した。GD20 に帝王切開し、病理解剖学的検査を実施し、黄体数、生存及び死亡着床数、胎盤、雌の器官重量（器官重量／体重比を含む）を評価した。また、胎盤重量、胎児重量、胎児の性別、頭殿長、尾長、外表異常も評価した。最終剖検時（GD20）に観察した同腹仔からの生存胎児の約 50%について骨格検査を実施し、残りの 50%については内臓検査を実施した。

全ての母動物は試験終了時まで生存し、一般状態、体重及び摂餌量には、タレトレクチニブに関連した影響は認められなかった。最終剖検時の雌にはタレトレクチニブに関連した病理解剖学的所見は認められなかった。妊娠の転帰（黄体数、着床数、生存又は死亡胎児数、胎児吸収率）に対して明らかな影響は認められなかった。タレトレクチニブに関連した胎児への影響は、73.5 mg/kg/日（高用量）を投与した雌の胎児において、骨盤骨の骨化異常が溶媒投与群と比較して有意に高い頻度で認められた。胎児の外観、内臓及び身体的成長並びに発達（体重、体長、尾長及び胎盤重量）に対する影響は認められなかった。

本試験の結果から、母動物の NOAEL は 73.5 mg/kg/日であり、この用量では、母動物の GD17 におけるタレトレクチニブの C_{max} は 982.20 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 12339.19 ng･h/mL であった。

73.5 mg/kg/日で胎児に骨盤骨化異常が認められたため、胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は 22.1 mg/kg/日であり、この用量における母動物の GD17 の C_{max} は 325.60 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 3906.01 ng･h/mL であった。

2.6.6.6.3 ウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験及び TK 試験

（報告書番号：T2102034）

毒性試験群では、24～34 例／群で交尾に成功し、妊娠が確認された雌性ウサギ 16～19 例／群を用い、TK 群では、各群 6 例又は 7 例で交尾に成功し、妊娠が確認された雌性ウサギ各群 3 例又は 4 例を試験に用いた。タレトレクチニブ（ロット番号：CPo124073-01-04-01-26-01）を、0（0.5 w/v% MC 溶媒）、15、30 又は 90 mg/kg/日の用量で、GD6 から GD19 まで 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

検査項目として、母動物の死亡／瀕死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定を実施した。GD28 に各群の母動物を安楽死させ、剖検した。卵巣、子宮及び胎盤を摘出し、妊娠子宮重量及び空子宮重量、卵巣重量（合計）、胎盤重量（合計）を評価した。また、黄体数、生存胎児又は死亡胎児に分類した着床数、早期及び後期の胎児再吸収も記録した。各群の全生存胎児において、胎児体重、胎児の性別、頭殿長、及び外部奇形、内臓の異常及び骨格の異常又は変異を記録した。さらに、溶媒投与群並びに 30 及び 90 mg/kg/日群で得られた胎児の内臓及び骨格を固定し、検査した。

投与期間中、毒性試験群の雌計 21 例及び TK 群の 3 例で死亡／瀕死が認められた。なお、90 mg/kg/日群の雌 5 例は妊娠していなかった（このうち 3 例は重度の肝臓又は腎臓病変が認められた）。

5 例の非妊娠動物を除き、タレトレクチニブに関連した母動物の死亡／瀕死は、90 mg/kg/日群の 9 例、30 mg/kg/日群の 1 例、及び 15 mg/kg/日群の 1 例で認められた。病理組織学的所見は主に肝臓及び腎臓で認められ、肝細胞の空胞変性、肝細胞壊死、腎尿細管の変性／壊死、拡張、尿細管再生、蛋白円柱、尿細管上皮細胞の空胞変性及び管腔内の細胞残屑の増加であった。

試験期間中、15 mg/kg/日群の 1 例が GD20 に、30 mg/kg/日群の 4 例が GD21 から GD25 の期間に、90 mg/kg/日群の 5 例が GD16 から GD27 の期間に流産した。

投与期間を通して生存していた各投与群の母動物には、一般状態の異常は認められなかった。母動物の体重又は体重増加量には、タレトレクチニブに関連した有意な変化は認められなかった。90 mg/kg/日群の雌の摂餌量は、GD6 及び GD14 に減少したが、GD21 の投与終了後に正常値に回復した。他の投与群では、タレトレクチニブに関連した摂餌量の変化は認められなかった。

GD28 の観察期間終了後、いずれの群でも生存母動物の心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、子宮、卵巣、胎盤及びその他の主要器官に病理解剖学的所見は認められなかった。そのため、病理組織学的検査は実施しなかった。

母動物では、黄体数、着床腺数、早期再吸収胚数、後期再吸収胚数、総再吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児数、吸収胎児数、妊娠率、着床後胚損失率、総胚損失率、妊娠子宮重量、胎盤重量（合計）、子宮空重量、卵巣重量（合計）、子宮及び卵巣重量（合計）、子宮及び卵巣の器官／体重比（器官／体重比）などに、タレトレクチニブに関連した顕著な異常変化は認められなかった。

胎児検査では、いずれの投与群においても、性比、総体重、平均体重、体長及び外表検査パラメータに異常は認められなかった。また、総内臓変異率及び奇形率、並びに同腹仔の内臓変異率及び奇形率に顕著な異常は認められなかった。さらに、後頭骨化率、骨化窩の数、骨格変異及び奇形に顕著な異常は認められなかった。

本試験条件下で、タレトレクチニブを妊娠ウサギに 15、30 又は 90 mg/kg/日の用量で GD6 から GD19 まで反復経口投与したとき、母動物の死亡／瀕死が認められ、毒性の標的器官は肝臓及び腎

臓であった。15 mg/kg/日以上の投与群の一部の母動物では、流産及び流産後に瀕死状態が認められた。

90 mg/kg/日群の母動物において、投与期間中に摂餌量（及び摂水量）の減少が認められたが、休薬により回復した。その他、母動物の一般状態、体重、生殖機能及び胚・胎児発生に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。また、各群の胎児の体重、頭殿長、性比、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査に異常は認められなかった。

結論として、母動物の NOAEL は 15 mg/kg/日未満であった。評価した最低用量群（15 mg/kg/日）の GD19 の C_{max} は 66.37 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 374.67 ng･h/mL であった。

胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は 90 mg/kg/日であり、この用量では、GD19 の母動物における C_{max} は 445.67 ng/mL 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は 4649.33 ng･h/mL であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当する試験は実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 BALB/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験

（報告書番号：95860）

BALB/c 3T3 細胞を用いた in vitro ニュートラルレッド取り込み試験によって、タレトレクチニブ（ロット番号：RS101）の光毒性を評価した。

用量設定試験として、UVA の照射下及び非照射下で、タレトレクチニブを 0.859、1.72、3.44、6.88、13.8、27.5、55.0 及び 110 µg/mL の用量で予備試験を実施した。予備試験で光毒性作用が認められたため（PIF 60.1 及び MPE 0.458）、本試験におけるタレトレクチニブの濃度は、0.859、1.72、3.44、6.88、13.8、27.5、55.0 及び 110 µg/mL（−UVA）、0.00671、0.0134、0.0269、0.0537、0.107、0.215、0.430 及び 0.859 µg/mL（+UVA）とした。いずれの試験でも、試験した全ての濃度で被験物質の析出は認められなかった。

UVA 非照射下では、13.8 µg/mL 以上の濃度で細胞層の完全な消失が認められた。6.88 µg/mL で細胞層の顕著な減少及び細胞形態の変化が認められた。それ以外の濃度では、細胞層や形態に明確な変化は認められなかった。13.8 µg/mL 以上の濃度ではニュートラルレッドの取込みの顕著な減少が認められた。6.88 µg/mL では軽度の毒性が、3.44 µg/mL ではニュートラルレッドの取込みの軽微な減少がそれぞれ認められたが、その他の濃度では意義のある毒性は認められなかった。IC_{50} は 4.95 µg/mL であった。

UVA 照射下では、0.215 µg/mL 以上の濃度で細胞層の顕著な減少及び細胞形態の変化が認められた。0.107 及び 0.0537 µg/mL では細胞層の軽微な減少が認められたが、それ以外の濃度では細胞層の減少及び細胞形態の変化は認められなかった。0.107～0.859 µg/mL で濃度依存的な軽微～中等度のニュートラルレッドの取込みの減少が認められた。それ以外の濃度では、意義のある毒性は認められなかった。本試験の IC_{50} 値は 0.186 µg/mL であった。

陽性対照のクロルプロマジンでは、PIF が 25.9 であり、陽性反応が認められたことから、本試験系が適切に実施されたことが確認された。タレトレクチニブの PIF は 26.6、MPE は 0.278 であった。したがって、本試験条件下において、タレトレクチニブは光毒性を有することが示唆された。

2.6.6.9 考察及び結論

タレトレクチニブの毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた、14 日間反復経口投与用量設定試験、28 日間及び 85 日間反復経口投与毒性試験（それぞれ 28 日間及び 57 日間の休薬期間を含む）、一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験、並びに BALB/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験を実施した。ラット及びサルを用いた 14 日間反復投与用量設定試験を除き、全ての毒性試験は GLP に準拠して実施した。

ラット用量設定試験では、0、30、100 又は 1000/300 mg/kg/日の用量で投与した結果、雌雄の 300 mg/kg/日以上の用量で死亡例が認められた。100 mg/kg/日（MTD）では、軽度な体重増加抑制及び摂餌量の軽度の減少が認められ、いくつかの臨床検査パラメータに軽微な変化が認められた。

ラット 28 日間反復経口投与毒性及び TK 試験では、0、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で投与した結果、100 mg/kg/日群で体重増加抑制及び／又は体重減少、臨床検査パラメータの軽微から中等度の変化、並びに多数の組織／器官に上皮／実質細胞の空胞化、泡沫状マクロファージの集簇／炎症細胞浸潤、及び変性及び／又は炎症性変化の病理組織学的所見が認められた。28 日間の休薬期間後、ほとんどの所見が回復又は回復傾向を示した。この試験条件下では、タレトレクチニブの STD_{10} を明確に確定できなかったが、STD_{10} は 100 mg/kg/日を超えると推定された。

ラット 85 日間反復経口投与毒性及び TK 試験では、0、20、65 又は 100 mg/kg/日の用量で投与した。65 mg/kg/日群以上の雌雄で顕著な体重減少、100 mg/kg/日群の雄で平均摂餌量の一過性の減少、及び 65 mg/kg/日群以上の雌雄で血清肝機能パラメータの上昇が認められた。病理組織学的変化として、複数の器官で上皮／実質細胞の細胞質に空胞化及び泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージが認められた。所見は主に軽微から軽度であり、65 mg/kg/日以上の用量で認められた。所見が認められた器官は、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、顎下腺、舌下腺、食道、精嚢、子宮、下垂体、上皮小体、脳、下顎及び腸間膜リンパ節であった。溶媒投与群及びタレトレクチニブ投与群のラットの肺に泡沫状マクロファージの集簇が認められたが、投与期間終了時剖検では、タレトレクチニブ投与群における泡沫状マクロファージ／泡沫状物質の集簇の発現率は、用量依存的な増加が認められた。骨髄塗抹検査、眼科学的検査及び体温の評価において、タレトレクチニブに関連した変化は認められなかった。認められた病理組織学的変化は、肺の泡沫状マクロファージの集簇を除き 57 日間の休薬期間後に完全に回復した。休薬期間終了後に肺で認められた結晶形成を伴う肺胞の肉芽腫性炎症は、泡沫状マクロファージの集簇／泡沫状物質の集簇が影響した可能性が考えられた。この試験では、タレトレクチニブの STD_{10} は確定されず、100 mg/kg/日を超えると推定された。タレトレクチニブの HNSTD は 20 mg/kg/日と判断され、この用量を投与したときの Day 85 における雌雄の平均 C_{max} は 596.53 ng/mL、$AUC_{0\text{-}72}$ は 5709.68 ng･h/mL であった。

サル用量設定試験では、0、30、100 又は 1000/300 mg/kg/日の用量で、300 mg/kg/日以上の用量で死亡例が認められた。30 及び 100 mg/kg/日の用量の忍容性は良好で、所見は散発的な嘔吐及び臨床検査パラメータの軽微な変化に限られていた。300 mg/kg/日以上の用量で死亡が発生したため、このサル用量設定試験における MTD は 100 mg/kg/日であった。

サル 28 日間反復経口投与毒性及び TK 試験では、0、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で投与した。本試験では、死亡は認められず、全ての用量でおおむね良好な忍容性を示し、散発性の嘔吐及び臨床検査パラメータのわずかな変化が認められたのみであった。病理組織学的所見は、小腸

（十二指腸、空腸、回腸）、腸間膜リンパ節、腎臓及び胃で認められ、その発現率及び程度は用量に相関していた。全ての臨床検査及び病理組織学的所見は 28 日間の休薬期間後に回復した。さらに、投与期間終了時又は休薬期間終了時の剖検例では眼科学的検査や ECG パラメータにタレトレクチニブと関連した所見は認められなかった。本試験の結果に基づき、タレトレクチニブの HNSTD は 100 mg/kg/日と判断された。この HNSTD 用量（100 mg/kg/日）を投与したときの Day 28 における C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 427 ng/mL 及び 6590 ng･h/mL、雌で 601 ng/mL 及び 10000 ng･h/mL であった。

サル 85 日間反復経口投与毒性及び TK 試験では、0、10、30 又は 60/48 mg/kg/日の用量で投与した。60 mg/kg/日では投与開始後 11 日以内に雄 2 例及び雌 1 例が死亡したため、投与量を 48 mg/kg/日に減量した。病理組織学的所見は消化管（胃、十二指腸、空腸及び回腸）、腸間膜リンパ節及び肺で認められ、胃粘膜固有層における胃底腺の腺上皮の軽微な再生、十二指腸、空腸及び回腸で粘膜固有層における泡沫状マクロファージの浸潤、腸間膜リンパ節における組織球症並びに肺胞における軽微から軽度の泡沫状マクロファージの集簇が認められた。これらの所見は、おおむね 30 又は 48 mg/kg/日群の雌雄いずれか又は両方で認められた。全ての所見は完全に回復したが、胃と腸間膜リンパ節では十分な回復性は認められなかった。さらに、タレトレクチニブ投与群において、体重、体温、眼科学的検査、血圧、ECG パラメータ、骨髄塗抹検査及び器官重量に変化は認められなかった。本試験結果から、カニクイザルに最大 30 mg/kg/日の用量で 85 日間投与したとき、発現した毒性変化は 57 日間の休薬期間終了後には回復及び／又は回復傾向を示すことが確認された。したがって、タレトレクチニブの HNSTD は 30 mg/kg/日と判断され、この用量を投与したときの Day 85 における雌雄の平均 C_{max} は 813.04 ng/mL、AUC_{0-24} は 13941.54 ng･h/mL であった。

遺伝毒性試験では、最初に実施した細菌を用いた復帰突然変異試験ではタレトレクチニブ（ロット番号 : RS102）は、試験菌株 TA98 に対して代謝活性化系存在下で陽性を示した。しかしながら、タレトレクチニブ（ロット番号 : RS102 及び CPo124073-01-04-01-26-01）を 3 箇所の試験施設で追加試験を実施した結果、代謝活性化の有無にかかわらず試験結果は陰性であった。In vitro 染色体異常試験において、タレトレクチニブ（ロット番号 : RS102）が構造異常及び数的異常を誘発する可能性が示された。しかし、その後に実施したラットの肝臓及び骨髄における in vivo 小核試験の結果は陰性であったことから、タレトレクチニブで誘発される染色体異常は in vivo では生じないと推定された。また、潜在的な遺伝毒性を評価するため追加試験として実施した CHO 細胞の *HPRT* 遺伝子座及び LY5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座における in vitro 遺伝子突然変異試験、並びにラット赤血球 *Pig-a* 遺伝子における in vivo 遺伝子突然変異試験の結果も陰性であった。これらの結果から、タレトレクチニブが遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄には 0、4、25 又は 60 mg/kg/日、雌には 0、4、25 又は 100 mg/kg/日の用量でタレトレクチニブを投与した。雄では、60 mg/kg/日群で有意な体重減少が認められたが、受胎率、交尾率、精子運動性、精子数及び雄性生殖器にタレトレクチニブに関連した毒性学的影響は認められなかった。雌では、いずれの投与群においてもタレトレクチニブに関連した変化は認められず、交尾率、妊娠率及び受胎率に顕著な影響は認められなかった。以上から、雄の生殖毒性に関する NOAEL は 60 mg/kg/日であり、雌の生殖毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg/日であった。

ラット胚及び胎児発生に関する試験では、妊娠ラットに 0、7.35、22.1 又は 73.5 mg/kg/日の用量

でタレトレクチニブを投与した。投与した全ての雌は剖検時まで生存し、妊娠転帰に対する顕著な影響は認められなかった。タレトレクチニブに関連した胎児への毒性学的影響は、73.5 mg/kg/日（高用量）群の胎児で認められた骨盤骨の骨化異常であった。剖検時には、胎児の外観、内臓、身体の成長及び発達に更なる影響は認められなかった。母動物の NOAEL は 73.5 mg/kg/日であり、胚及び胎児発生に関する試験の NOAEL は 22.1 mg/kg/日であった。

ウサギ胚及び胎児発生に関する試験では、妊娠ウサギに 0、15、30 又は 90 mg/kg/日の用量でタレトレクチニブを投与し、全ての投与群でタレトレクチニブに関連した死亡／瀕死が認められ、死亡例の多くが 90 mg/kg/日群であった。これらの死亡例では、毒性の主な標的器官は肝臓及び腎臓であった。15 mg/kg/日以上の用量を投与した群の一部で妊娠ウサギの流産及び流産後の瀕死が認められた。しかし、全ての群において生存母動物のいずれの器官にも病理解剖学的所見は認められず、妊娠ウサギの生殖機能及び胚発生に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。さらに、タレトレクチニブを投与した全ての群において、ウサギ胎児の性比、体重、頭殿長、外表検査、内臓検査及び骨格検査に所見や異常は認められなかった。各投与群のウサギ胎児において、後頭骨化の割合、骨化窩の数、骨格変異及び奇形に顕著な異常は認められなかった。母動物に対する NOAEL は 15 mg/kg/日未満、胚・胎児発生毒性の NOAEL は 90 mg/kg/日であった。

BALB/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験の結果から、タレトレクチニブが光毒性を有することが示唆された。

本非臨床毒性試験パッケージには、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（薬食審査発 0604 第 1 号．平成 22 年 6 月 4 日；ICH S9）に従った、腫瘍を適応症とする治療薬タレトレクチニブの開発の要求事項を満たすため、一般毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性及び光毒性試験において実施した検討を含む包括的開発プログラムに加えて、ROS1 陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC の治療薬としてのタレトレクチニブの使用を裏付ける試験も含まれる。

2.6.6.10 曝露マージン

ROS1 融合遺伝子陽性の進行性又は転移性非小細胞肺癌患者の治療を目的としたタレトレクチニブの推奨治療用量 600 mg（QD）をヒトに投与したときの全身曝露量と反復投与毒性試験で確定した NOAEL、HNSTD 又は STD_{10} の用量で非臨床動物種にタレトレクチニブを投与したときの全身曝露量の比較を表 2.6.6-2 に示す。これらの反復投与毒性試験では、臨床的に問題となる重大な毒性は認められなかった。また、重要な毒性試験で最高用量を投与したときの全ての非臨床動物種とヒトに治療用量の 600 mg（QD）を投与したときのタレトレクチニブの全身曝露量の比較を表 2.6.6-3 に示す。

表 2.6.6-2　全ての非臨床動物種の NOAEL 及び HNSTD（又は STD_{10}）とヒト被験者（600 mg を 1 日 1 回投与）におけるタレトレクチニブの薬物動態パラメータの比較

Species	Rat		Monkey		Rat		Monkey		Rat		Rat (Pregnant)	Rabbit (Pregnant)	Human
Study Duration	28-day		28-day		85-day		85-day		Fertility		EFD	EFD	-
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Female	Female	-
HNSTD (mg/kg/day)	100 (STD_{10})	100 (STD_{10})	100	100	20	20	30	30	-	-	-	-	600 mg
NOAEL (mg/kg/day)	-	-	-	-	-	-	-	-	60	100	73.5[e]	<15	-
C_{max} (ng/mL)	1270	1390	427	601	558.33	634.73	923.14	724.96	584.198[b]	823.517[b]	982.200[c]	66.37[d]	668
Margin of Exposure[a]	1.9	2.1	0.6	0.9	0.8	1.0	1.4	1.1	0.9	1.2	1.5	0.1	-
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL)	24900	26900	6590	10000	5262.94	4350.267	15194.83	12938.92	9599.867[b]	12784.837[b]	12339.190[c]	374.67[d]	13100 (AUC_{tau})
Margin of Exposure[a]	1.9	2.1	0.5	0.8	0.4	0.3	1.2	1.0	0.7	1.0	0.9	0.03	-

AUC_{tau} = 反復投与時の 1 投与間隔（24 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積、EFD = 胚・胎児発生

出典：報告書番号：VPT1473/2013（ラット 28 日間）、2021009（ラット 85 日間）、VPT1578/2013（サル 28 日間）、2021010（サル 85 日間）、02049-20003（ラット受胎能）、02049-20004（ラット EFD）、T2102034（ウサギ EFD）。薬物動態データは、投与期間終了時の反復投与時の平均曝露量を示す。

ヒト被験者の薬物動態データは、臨床試験 DS-6051-A-J102（治験総括報告書の 9.2.1.2 項）の 600 mg QD での平均曝露量に基づく。

a　曝露マージンは、動物とヒトの曝露量（タレトレクチニブの AUC 又は C_{max}）の比として求めた。

b　最終投与日は雌ラットで GD6、雄ラットで Day 83 であった。

c　雌ラットの最終投与日は GD17 であった。

d　雌ウサギの最終投与日は GD19 であった。

e　タレトレクチニブアジピン酸塩としての用量は 100 mg/kg であり、これは遊離体として 73.5 mg/kg に相当する。報告書番号：02049-20004（7.1.2 項）を参照。

表 2.6.6-3　試験した最高用量を投与したときの全ての動物種の薬物動態パラメータと 600 mg を投与（1 日 1 回）したときのヒトの薬物動態パラメータの比較

Species	Rat		Monkey		Rat		Monkey		Rat		Rat (Pregnant)	Rabbit (Pregnant)	Human
Study Duration	28-day		28-day		85-day		85-day		Fertility		EFD	EFD	-
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Female	Female	-
High dose (mg/kg/day)	100	100	100	100	100	100	60/48	60/48	60	100	73.5[e]	90	600 mg
C_{max} (ng/mL)	1270	1390	427	601	2022.31	1688.72	1090.75	972.53	584.198[b]	823.517[b]	982.200[c]	445.67[d]	668
Margin of Exposure[a]	1.9	2.1	0.6	0.9	3.0	2.5	1.6	1.5	0.9	1.2	1.5	0.7	-
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL)	24900	26900	6590	10000	36646.49	32825.13	22588.63	18729.30	9599.867[b]	12784.837[b]	12339.190[c]	4649.33[d]	13100 (AUC_{tau})
Margin of Exposure[a]	1.9	2.1	0.5	0.8	2.8	2.5	1.7	1.4	0.7	1.0	0.9	0.4	-

AUC_{tau} = 反復投与時の 1 投与間隔（24 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積、EFD = 胚・胎児発生

出典：報告書番号：VPT1473/2013（ラット 28 日間）、2021009（ラット 85 日間）、VPT1578/2013（サル 28 日間）、2021010（サル 85 日間）、02049-20003（ラット受胎能）、02049-20004（ラット EFD）、T2102034（ウサギ EFD）薬物動態データは、投与期間終了時の反復投与時の平均曝露量を示す。

ヒト被験者の薬物動態データは、臨床試験 DS-6051-A-J102（治験総括報告書の 9.2.1.2 項）の 600 mg QD での平均曝露量に基づく。

a　曝露マージンは、動物とヒトの曝露量（タレトレクチニブの AUC 又は C_{max}）の比として求めた。

b　最終投与日は雌ラットで GD6、雄ラットで Day 83 であった。

c　雌ラットの最終投与日は GD17 であった。

d　雌ウサギの最終投与日は GD19 であった。

e　タレトレクチニブアジピン酸塩としての用量は 100 mg/kg であり、これは遊離体として 73.5 mg/kg に相当する。報告書番号：02049-20004（7.1.2 項）を参照。

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 15
2.6.7.5 単回投与毒性試験 16
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 18
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 62
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 76
2.6.7.10 がん原生試験 78
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 78
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 79
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚及び胎児発生に関する試験 83
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 90
2.6.7.15 新生児を用いた試験 90
2.6.7.16 局所刺激性試験 90
2.6.7.17 その他の毒性試験 91

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Table 2.6.7.1-1: Overview of Toxicology Studies

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	GLP Compliance	Test Facility	Report Number	CTD Location
Repeat-Dose Toxicity								
14-day oral DRF	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	14 days	0, 100, 300, 1000	No	[redacted] Italy	[redacted]1259/20[redacted]	4.2.3.2
28-day oral with 28-day recovery	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	28 days	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted] Italy	VPT1473/2013	4.2.3.2
85-day oral with TK and 57-day recovery	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	85 days	0, 20[b], 65, 100	Yes	[redacted]	2021009	4.2.3.2
14-day oral DRF	Primate/Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	14 days	0, 30, 100, 300, 1000	No	[redacted] Italy	VPT1215/2013	4.2.3.2
28-day oral with 28-day recovery	Primate/Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	28 days	0, 10, 30, 100[b]	Yes	[redacted] Italy	VPT1578/2013	4.2.3.2
85-day oral with TK and 57-day recovery	Primate/Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	85 days	0, 10[c], 30[b], 48 or 60	Yes	[redacted]	2021010	4.2.3.2

Table 2.6.7.1-1: Overview of Toxicology Studies

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	GLP Compliance	Test Facility	Report Number	CTD Location
Genotoxicity								
Bacterial reverse mutation	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537), *E. coli* (WP2 *uvr*A)	In vitro	48 hours	2.44 to 313 µg/plate ±S9	Yes	[redacted] Japan	[redacted]160646	4.2.3.3.1
Bacterial reverse mutation	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537), *E. coli* (WP2 *uvr*A)	In vitro	48 to 72 hours	5 to 300 µg/plate ±S9	Yes	[redacted] China	95206-19-1043	4.2.3.3.1
Bacterial reverse mutation	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537), *E. coli* (WP2 *uvr*A)	In vitro	48 hours	5 to 250 µg/plate ±S9	Yes	[redacted] China	946-0003-GT	4.2.3.3.1
Bacterial reverse mutation	*S. typhimurium* (TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535)	In vitro	48-72 hours	8.192 to 800 µg/plate +S9, 3.277 to 320 µg/plate -S9	Yes	[redacted] China	[redacted]2315501[redacted]211	4.2.3.3.1
Chromosomal aberration	Mammalian cultured cells, CHL/IU	In vitro	6 +18 hours ±S9; 24 hours -S9	6 + 18 hours -S9: 8 to 20 µmol/L; 6 + 18 hours +S9: 30 to 45 µmol/L; 24 hours -S9: 2 to 6 µmol/L	Yes	[redacted] Japan	[redacted]160647	4.2.3.3.1

Table 2.6.7.1-1: Overview of Toxicology Studies

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	GLP Compliance	Test Facility	Report Number	CTD Location
Micronucleus assay	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	Once	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted] Japan	[redacted]160648	4.2.3.3.2
Micronucleus assay	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	Twice	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted] Japan	[redacted]160649	4.2.3.3.2
Carcinogenicity: no carcinogenicity studies were performed.								
Reproductive and Developmental Toxicity								
Fertility, embryo-fetal toxicity with TK	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	M: 83 days[d] F: 21-34 days[e]	M: 0, 4, 25[c], 60 F: 0, 4, 25, 100[c]	Yes	[redacted] China	02049-20003	4.2.3.5.1
Embryo-fetal toxicity with TK	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	12 days (GD 6 to 17)	0, 7.35, 22.1[f], 73.5[g]	Yes	[redacted] China	02049-20004	4.2.3.5.2
Embryo-fetal toxicity with TK	Rabbits/New Zealand	Oral (gavage)	14 days (GD 6 to 19)	0, 15[h], 30, 90[i]	Yes	[redacted] China	T2102034	4.2.3.5.2
Local tolerance: no local tolerance studies were performed.								

Table 2.6.7.1-1: Overview of Toxicology Studies

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	GLP Compliance	Test Facility	Report Number	CTD Location
Other Toxicity Studies								
In vitro phototoxicity	BALB/c 3T3 Cell phototoxicity	In vitro	1 hour	+UVA; 0.00671, 0.0134, 0.0269, 0.0537, 0.107, 0.215, 0.430, 0.859 µg/mL -UVA; 0.859, 1.72, 3.44, 6.88, 13.8, 27.5, 55.0, 110 µg/mL	Yes	[redacted] Italy	95860	4.2.3.7.7

CHL/IU = Chinese hamster lungs cells; CTD = Common Technical Documents; DRF = dose range -finding; F = female; GD = gestational day; GLP = Good Laboratory Practice; HNSTD = highest non-severely- toxic dose; M = male; MTD = maximum tolerated dose; NOAEL = no observed adverse-effect level; TK = toxicokinetics; UVA = ultraviolet A.

[a] Unless otherwise specified, the MTD is underlined.
[b] HNSTD is underlined.
[c] NOAEL is underlined.
[d] Males were dosed once a day for 10 weeks before mating to necropsy, 83 days in total.
[e] Females were dosed once a day for 2 weeks before mating to GD6, 21-34 days in total.
[f] Embryo-fetal developmental NOAEL was 22.1 mg/kg/day (equivalent to 30 mg/kg in salt form).
[g] Maternal NOAEL is 73.5 mg/kg/day (equivalent to 100 mg/kg in salt form).
[h] Maternal NOAEL is < 15 mg/kg/day.
[i] Embryo-fetal developmental NOAEL is 90 mg/kg/day.

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Table 2.6.7.2-1: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

Test Article: Taletrectinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg/day)	GLP Compliance	Report Number	CTD Location
Repeat dose toxicity/DRF	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 100, 300, 1000	No	[redacted]1259/20[redacted]	4.2.3.2
Repeat dose toxicity (28-day)	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100	Yes	VPT1473/2013	4.2.3.2
Repeat dose toxicity (85-day)	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 20, 65, 100	Yes	2021009	4.2.3.2
Fertility/embryo-fetal toxicity	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	M: 0, 4, 25, 60 F: 0, 4, 25, 100	Yes	02049-20003	4.2.3.5.1
Embryo-fetal toxicity	Rat/Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 7.35, 22.1, 73.5	Yes	02049-20004	4.2.3.5.2
Embryo-fetal toxicity	Rabbits/New Zealand	Oral (gavage)	0, 15, 30, 90	Yes	T2102034	4.2.3.5.2
Repeat dose toxicity/DRF	Primate/Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	0, 30, 100, 1000/300[b]	No	VPT1215/2013	4.2.3.2
Repeat dose toxicity (28-day)	Primate/Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100	Yes	VPT1578/2013	4.2.3.2
Repeat dose toxicity (85-day)	Primate/Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	0, 10, 30, 60/48[c]	Yes	2021010	4.2.3.2

CTD = Common Technical Documents; DRF = dose range -finding; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male.

[a] The calculated free base form of taletrectinib doses were administered.

[b] Intolerability noted after first administered 1000mg/kg dose, animals provided a 7-day wash out period. Thereafter, dosing recommenced with high dose reduced to 300mg/kg/day.

[c] Animals received high dose at 60 mg/kg/day for the first 9 days (females) or 10 days (males), after which the dose was reduced to 48 mg/kg/day until necropsy.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Table 2.6.7.3-1: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Test Article: Taletrectinib

C_{max} (ng/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
4	1 (GD -14)[a]		14.806				02049-20003
4	1	14.816					02049-20003
4	21-34 (GD 6)[a]		16.746				02049-20003
4	83	24.814					02049-20003
7.35	1 (GD 6)		27.168				02049-20004
7.35	12 (GD 17)		96.290				02049-20004
10	1	58.1 ± 10.8	94.6 ± 30.8				VPT1473/2013
10	28	116 ± 6.68	115 ± 50.2				VPT1473/2013
10	1				171 ± 84.8	123 ± 53.5	VPT1578/2013
10	1				174.95 ± 146.97		2021010
10	28				151 ± 32.4	138 ± 70.8	VPT1578/2013
10	85				245.97 ± 71.09		2021010
15	1 (GD 6)			31.53			T2102034
15	14 (GD 19)			66.37			T2102034

Table 2.6.7.3-1: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Test Article: Taletrectinib

C_{max} (ng/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
20	1	159.82 ± 51.85					2021009
20	85	596.53 ± 54.02					2021009
22.1	1 (GD 6)		243.338				02049-20004
22.1	12 (GD 17)		325.596				02049-20004
25	1 (GD -14)[a]		343.155				02049-20003
25	1	317.743					02049-20003
25	21-34 (GD 6)[a]		247.450				02049-20003
25	83	289.328					02049-20003
30	1	322 ± 38.7	585 ± 21.7				VPT1473/2013
30	28	427 ± 62.7	596 ± 269				VPT1473/2013
30	1 (GD 6)			59.25			T2102034
30	14 (GD 19)			163.98			T2102034
30	1				347 ± 216		VPT1215/2013
30	1				249 ± 92.1	455 ± 47.0	VPT1578/2013
30	1				649.19 ± 469.17		2021010
30	14				210 ± 152		VPT1215/2013

Table 2.6.7.3-1: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Test Article: Taletrectinib

C_{max} (ng/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
30	28				304 ± 125	463 ± 153	VPT1578/2013
30	85				813.04 ± 454.36		2021010
48	85				1023.19 ± 229.00		2021010
60	1				935.75 ± 555.40		2021010
60	1	512.501					02049-20003
60	83	584.198					02049-20003
65	1	540.89 ± 8.44					2021009
65	85	1618.99 ± 1.27					2021009
73.5	1 (GD 6)		546.312				02049-20004
73.5	12 (GD 17)		982.200				02049-20004
90	1 (GD 6)			248.43			T2102034
90	14 (GD 19)			445.67			T2102034
100	1	469 ± 33.0	737 ± 38.7				[redacted]1259/20[redacted]
100	1	634 ± 35.7	770 ± 108				VPT1473/2013
100	1	720.45 ± 7.80					2021009
100	1 (GD -14)[a]		659.189				02049-20003

Table 2.6.7.3-1: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Test Article: Taletrectinib

C_{max} (ng/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
100	14	569 ± 34.0	748 ± 184				[redacted]1259/20[redacted]
100	21-34 (GD 6)[a]		823.517				02049-20003
100	28	1270 ± 203	1390 ± 253				VPT1473/2013
100	85	1855.52 ± 235.88					2021009
100	1				457 ± 171		VPT1215/2013
100	1				485 ± 239	324 ± 122	VPT1578/2013
100	14				396 ± 151		VPT1215/2013
100	28				427 ± 247	601 ± 86.1	VPT1578/2013
300	1	546 ± 72.9	541 ± 140				[redacted]1259/20[redacted]
300	14	-	-				[redacted]1259/20[redacted]
300	1				309 ± 148		VPT1215/2013
300	14				463 ± 310		VPT1215/2013
1000	1	1030 ± 197	918 ± 323				[redacted]1259/20[redacted]
1000	14	-	-				[redacted]1259/20[redacted]
1000	1				690 ± 515		VPT1215/2013

C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; GD = gestational day; M = male.

[a] Females were dosed 2 weeks prior to mating (from approximately GD [-]14) until GD 6; this dosing period consisted of 21 to 34 days. The date when a vaginal plug or sperm were observed was counted as GD 0.

Table 2.6.7.3-2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Taletrectinib

AUC_{0-t} (ng•h/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
4	1 (GD -14)[a]		143.468[b]				02049-20003
4	1	78.848[b]					02049-20003
4	21-34 (GD 6)[a]		107.089[b]				02049-20003
4	83	239.099[b]					02049-20003
7.35	1 (GD 6)		230.377[b]				02049-20004
7.35	12 (GD 17)		568.310[b]				02049-20004
10	1	608 ± 172[b]	833 ± 245[b]				VPT1473/2013
10	28	1330 ± 216[b]	1110 ± 381[b]				VPT1473/2013
10	1				1930 ± 570[b]	1560 ± 726[b]	VPT1578/2013
10	1				2081.18 ± 1357.48[b]		2021010
10	28				2130 ± 352[b]	1880 ± 1200[b]	VPT1578/2013
10	85				3424.25 ± 687.30[b]		2021010
15	1 (GD 6)			214.80[b]			T2102034
15	14 (GD 19)			374.67[b]			T2102034
20	1	1120.06 ± 630.01[b]					2021009
20	85	5709.68 ± 633.21[c]					2021009
22.1	1 (GD 6)		2848.627[b]				02049-20004

Table 2.6.7.3-2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Taletrectinib

AUC_{0-t} (ng•h/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
22.1	12 (GD 17)		3906.008 [b]				02049-20004
25	1 (GD -14)[a]		4506.170 [b]				02049-20003
25	1	3019.603 [b]					02049-20003
25	21-34 (GD 6)[a]		2745.008 [b]				02049-20003
25	83	3758.667 [b]					02049-20003
30	1	3730 ± 365[b]	5360 ± 256[b]				VPT1473/2013
30	28	4820 ± 1040[b]	6360 ± 1680[b]				VPT1473/2013
30	1 (GD 6)			507.50[b]			T2102034
30	14 (GD 19)			915.75[b]			T2102034
30	1				4920 ± 3500 [d]		VPT1215/2013
30	1				3560 ± 1260[b]	6670 ± 1200 [b]	VPT1578/2013
30	1				8905.66 ± 4293.54[b]		2021010
30	14				4650 ± 4000 [d]		VPT1215/2013
30	28				4220 ± 1200 [b]	6600 ± 2250 [b]	VPT1578/2013
30	85				13941.54 ± 5539.35[b]		2021010
48	85				20383.30 ± 5624.45[b]		2021010
60	1				14998.00 ± 6368.60[b]		2021010
60	1	6489.630[b]					02049-20003
60	83	9599.867 [b]					02049-20003

Table 2.6.7.3-2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Taletrectinib

AUC_{0-t} (ng•h/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
65	1	5630.12 ± 155.81[b]					2021009
65	85	37046.03 ± 1167.63[c]					2021009
73.5	1 (GD 6)		7241.032[b]				02049-20004
73.5	12 (GD 17)		12339.190[b]				02049-20004
90	1 (GD 6)			2333.00[b]			T2102034
90	14 (GD 19)			4649.33[b]			T2102034
100	1	6720 ± 1020[b]	8710 ± 746[b]				[redacted]1259/20[redacted]
100	1	9620 ± 2060[b]	12700 ± 2690[b]				VPT1473/2013
100	1	8267.46 ± 847.92[b]					2021009
100	1 (GD -14)[a]		10314.446[b]				02049-20003
100	14	9440 ± 1610[b]	9070 ± 2520[b]				[redacted]1259/20[redacted]
100	14	12800 ± 2690[d]	12700 ± 4110[d]				[redacted]1259/20[redacted]
100	21-34 (GD 6)[a]		12784.837[b]				02049-20003
100	28	24900 ± 5220[b]	26900 ± 2570[b]				VPT1473/2013
100	85	62588.16 ± 2541.89[c]					2021009
100	1				6650 ± 1710[d]		VPT1215/2013
100	1				6560 ± 3290[b]	4260 ± 1240[b]	VPT1578/2013
100	14				10400 ± 4710[d]		VPT1215/2013

Table 2.6.7.3-2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (continued)

Test Article: Taletrectinib

AUC_{0-t} (ng•h/mL)							
Daily Dose (mg/kg/day)	**Sampling Time (Day of Dosing)**	**Rats**		**Rabbits**	**Monkeys**		**Report Number**
		M	**F**	**F**	**M**	**F**	
100	28				6590 ± 3300[b]	10000 ± 2010[b]	VPT1578/2013
300	1	9520 ± 813[b]	9620 ± 3340[b]				[redacted]1259/20[redacted]
300	14	-[b]	-[b]				[redacted]1259/20[redacted]
300	14	-[d]	-[d]				[redacted]1259/20[redacted]
300	1				5010 ± 2560[d]		VPT1215/2013
300	14				7000 ± 3330[d]		VPT1215/2013
1000	1	17700 ± 2290[b]	16400 ± 3590[b]				[redacted]1259/20[redacted]
1000	14	-[b]	-[b]				[redacted]1259/20[redacted]
1000	14	-[d]	-[d]				[redacted]1259/20[redacted]
1000	1				6100 ± 2330[d]		VPT1215/2013

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; AUC_{0-48} = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 48 hours; AUC_{0-72} = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 72 hours; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to the last quantifiable time point (t); F = female; GD = gestational day; M = male.

Additional Information:

'-' dose group euthanized prior to Day 14.

[a] Females were dosed for 2 weeks prior to mating (approximately GD [-]14) until GD 6; this dosing period consisted of 21 to 34 days. The date when a vaginal plug or sperm were observed was counted as GD 0.

[b] AUC_{0-24}

[c] AUC_{0-72}

[d] AUC_{0-48}

[e] AUC_{0-t}

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Table 2.6.7.4-1: Toxicology: Drug Substance

Test Article: Taletrectinib

Lot (Batch) Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities		Report Number	Type of Study
		RRT	Total		
RS001-U	[redacted]	-	-	[redacted]1259/20[redacted]	14-day oral DRF
				VPT1215/2013	14-day oral DRF
RS101[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VPT1473/2013	28-day oral with 28-day recovery
				VPT1578/2013	28-day oral with 28-day recovery
				95860	In vitro phototoxicity
CPo124073-01-04-01-26-01	[redacted]	[redacted]	-	2021009	85-day oral with TK and 57-day recovery
				2021010	85-day oral with TK and 57-day recovery
				946-0003-GT	Bacterial reverse mutation
				95206-19-1043	Bacterial reverse mutation
				02049-20003	Fertility, embryo-fetal toxicity with TK
				02049-20004	Embryo-fetal toxicity with TK
				T2102034	Embryo-fetal toxicity with TK
RS102	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]160646	Bacterial reverse mutation
	[redacted]*		[redacted]	[redacted]2315501[redacted]211	Bacterial reverse mutation
	[redacted]		[redacted]	[redacted]160647	Chromosomal aberration
				[redacted]160648	Micronucleus assay in rat bone marrow
				[redacted]160649	Micronucleus assay in rat liver

- = not reported; DRF = dose range -finding; HPLC = high-performance liquid chromatography; RRT = relative retention time; TK = toxicokinetics.

[a] Purity based on HPLC

* Retest result.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.6-1: Repeat-dose Toxicity: Non-pivotal Studies

Test Article: Taletrectinib[a]

Species/ Strain	Method of Administration [Vehicle/ Formulation]	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Sex and Number per Group	MTD (mg/kg/ day)	Noteworthy Findings	Report Number
Rat/ Sprague Dawley	Oral (gavage) [0.5% (w/v) MC (400 cps) in sterile water for injections/ suspension]	14 days	0, 100, 300, 1000	Main: M5, F5 TK: M3, F3	100	• Mortality: 1M (1000 mg/kg/day), found dead on Day 2 and replaced with a spare animal. • At 300 and 1000 mg/kg/day, mortality from Day 2, and surviving animals were euthanized on Day 6 or 7 (1000 mg/kg/day), and Day 8 or 9 (300 mg/kg/day).	[redacted]1259/20[redacted]
Primate/ Cynomolgus monkey	Oral (gavage) [0.5% (w/v) MC (400 cps) in sterile water for injections/ suspension]	14 days	0, 30, 100, 1000/300[b]	M2, F2	100	• Mortality: 1F (1000 mg/kg), prematurely euthanized in poor condition on Day 1, replaced with vehicle F. • 1F (300 mg/kg/day) prematurely euthanized in poor condition on Day 14. • Poor condition was marked by general debilitation including: moderate subdued behavior, salivation, bradycardia, pale mucosa, cold to touch, hypothermia. • Vomiting during dosing in F at 30 mg/kg/day, and all animals at ≥100 mg/kg/day. • Sporadic salivation and vocalization during dosing were also observed at 100 mg/kg/day.	VPT1215/2013

F = female; MC = methyl cellulose; M = male, MTD = maximum tolerated dose; TK = toxicokinetics.

[a] Batch Number RS001U.

[b] Intolerability noted after first administered 1000 mg/kg dose, animals provided a 7-day wash out period. Thereafter, dosing recommenced with high dose reduced to 300 mg/kg/day.

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

Table 2.6.7.7-1: Taletrectinib: 28-Day Oral Repeat-Dose Toxicity Study in Crl:CD (SD) Rat with a 28-Day Treatment free- Period			
			Test Article: Taletrectinib
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Report Number:**	VPT1473/2013
Initial Age:	8-9 weeks	**Testing Facility:**	[redacted] Italy
Date of First Dose:	[redacted]20[redacted]		
Lot Number:	RS101[redacted]		
Duration of Dosing:	28 days	**GLP Compliance:**	Yes
Duration of Post dose:	28 days		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC (400 cps) in sterile water for injections/suspension		
Special Features:	10/sex/group euthanized at the end of dosing and 5/sex/group assigned to 4 weeks treatment-free period as toxicology animals; 3/sex/group as toxicokinetic animals		
NOAEL:	NA		
STD_{10}:	100 mg/kg/day		

Repeat-Dose Toxicity									
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)		**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Number of TK Animals		**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Toxicokinetics									
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	Day 1	NA	NA	608 ± 172	833 ± 245	3730 ± 365	5360 ± 256	9620 ± 2060	12700 ± 2690
	Day 28	NA	NA	1330 ± 216	1110 ± 381	4820 ± 1040	6360 ± 1680	24900 ± 5220	26900 ± 2570
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	58.1 ± 10.8	94.6 ± 30.8	322 ± 38.7	585 ± 21.7	634 ± 35.7	770 ± 108
	Day 28	NA	NA	116 ± 6.68	115 ± 50.2	427 ± 62.7	596 ± 269	1270 ± 203	1390 ± 253

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 1**	**F: 0**
Clinical Observations	Found dead: No clinical signs noted. Scheduled sacrifice: Sporadic piloerection in some at 100 mg/kg/day.							
FOB	-	-	-	-	-	-	-	-
WBP	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight[a] (g)								
Day 22	396.54	246.02	414.59	249.45	399.48	247.51	344.13**	235.57
Day 28	+ 6%	+ 1%	+ 4%	+ 3%	+ 1%	+ 2%	- 4%**	0%
Food Consumption[b] (g/animal/day)								
Week 1	29.6	23.8	+ 9%	- 2%	+ 7%	- 8%	- 10%	- 17%
Week 2	29.2	23.6	+ 10%	+ 2%	+ 7%	- 5%	- 13%	- 12%
Week 3	28.8	22.7	+ 6%	- 6%	+ 3%	- 4%	- 17%	- 10%
Week 4	31.4	21.8	- 1%	+ 2%	- 6%	+ 2%	- 32%	- 11%
Ophthalmoscopy (Week 2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy (Week 4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Week 5) (n=10)[c]								
Platelets ($\times 10^9$/L)	1067.1	1072.0	1082.2	1117.2	1195.4	1097.3	1934.7**	1578.8**
Reticulocytes ($\times 10^9$/L)	260.42	212.39	231.48	227.94	237.53	231.54	104.52**	147.04**
Neutrophils ($\times 10^9$/L)	0.622	0.235	0.624	0.226	0.729	0.218	1.287**	0.392*
PT (Seconds)	15.51	14.80	15.66	14.81	15.67	14.74	16.37**	14.85
APTT (Seconds)	17.56	15.84	17.78	17.13	16.75	16.41	16.60	18.91**
Fibrinogen (mg/dL)	325.7	250.2	322.1	258.4	325.7	250.7	365.3	256.6

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Serum Chemistry (Week 5) (n=10)[c]								
Alanine Aminotransferase (U/L)	35.2	32.9	36.5	32.4	43.0*	31.7	100.0**	49.6**
Aspartate Aminotransferase (U/L)	88.10	87.70	88.40	88.00	108.10*	91.00	829.78**	148.10**
Glutamate Dehydrogenase (U/L)	8.15	10.35	9.00	12.73	15.49	6.07	12.07*	6.97
Total Cholesterol (mmol/L)	1.424	1.971	1.471	2.120	1.759	1.942	2.147**	2.442*
Urinalysis (Week 5) (n=10)[c]								
pH	8.25	7.95	8.50	7.80	8.25	7.75	6.61**	7.20*
Volume (mL)	8.50	8.70	8.90	8.00	9.30	10.40	16.33*	11.60
Organ Weights[d] (Week 5) (n=10)[c]								
Spleen (absolute) (g)	0.7707	0.5383	+ 4%	- 6%	- 8%	- 8%	- 27%	- 18%
Spleen (relative to BrW) (%)	36.97	27.71	+ 2%	- 6%	- 8%	- 8%	- 26%	- 17%
Gross Pathology								
Intercurrent Death (Day 19)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
(Week 5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology – Unscheduled Death (Day 19)	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 1**	**F: 0**
Brain								
Vacuolation; ependyma; choroid plexus; multifocal; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Kidneys								
Vacuolation; glomerulus; cortex; diffuse; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Vacuolation; tubule; cortex; multifocal; mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Vacuolation; tubule; medulla; multifocal; mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Lungs								
Foamy macrophages; alveolus; multifocal; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mandibular Lymph Node								
Vacuolation; macrophage; sinus; multifocal; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mesenteric Lymph Node								
Vacuolation; macrophage; sinus; multifocal; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Spleen								
Depletion; lymphocyte; white pulp; multifocal; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Trachea								
Vacuolation; glands; multifocal; minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Atrophy; respiratory epithelium; diffuse; marked	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Histopathology (Day 29)	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 9**	**F: 10**
Adrenals								
Vacuolation; increased; cortex; multifocal; minimal	0	1	0	0	0	0	8	8
Brain								
Vacuolation; ependyma; choroid plexus; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	7	7

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Duodenum								
Vacuolation; epithelium; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	5	3
Vacuolation; macrophage; lamina propria; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Epididymides								
Vacuolation; epithelium; body; multifocal								
minimal	0	NA	0	NA	0	NA	5	NA
mild	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Heart								
Inflammation; myocardium; focal; mild	0	1	0	0	0	0	3	0
Inflammation; myocardium; multifocal; mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Inflammatory cell infiltrate; lymphohistiocytic; myocardium; focal; minimal	1	0	2	0	2	1	0	3
Necrosis; myocardium; focal; minimal	0	0	0	0	0	0	4	1
Necrosis; myocardium; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Vacuolation; myocardium; focal								
minimal	0	0	0	0	0	0	2	1
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Ileum								
Vacuolation; epithelium; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	6	10
Vacuolation; macrophage; lamina propria; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	4	10
Jejunum								
Vacuolation; epithelium; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	4	2
Vacuolation; macrophage; lamina propria; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Kidneys								
Vacuolation; glomerulus; cortex; diffuse								
minimal	0	0	0	0	0	0	4	8
mild	0	0	0	0	0	0	5	0
Vacuolation; transitional epithelium; pelvis; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	4	0
Vacuolation; tubule; cortex; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	4	7
mild	0	0	0	0	0	0	5	1

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Vacuolation; tubule; medulla; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	2	7
mild	0	0	0	0	0	0	2	0
moderate	0	0	0	0	0	0	5	0
Apoptosis/single cell necrosis; tubule; medulla; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	5	1
Liver								
Vacuolation; biliary epithelium; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	7	10
Vacuolation; hepatocyte; periportal; multifocal; minimal	0	1	0	0	0	0	0	4
Lung								
Vacuolation; epithelium; bronchus; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	2	2
Vacuolation; type II pneumocyte; septa; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	0	3
Foamy macrophages; alveolus; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	6	9
Lymph Node Mandibular								
Vacuolation; macrophage; sinus; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	3[e]	0
Lymph Node Mesenteric								

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Histiocytosis; sinus; diffuse								
minimal	0	0	1	0	0	2	1	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	1
Vacuolation; macrophage; sinus; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	3	5
mild	0	0	0	0	0	0	5	2
Esophagus								
Inflammatory cell infiltrate; lymphohistiocytic; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	3	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Necrosis; myofiber; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation; myofiber; tunica muscularis; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	4	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Regeneration; myofiber; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	3	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Pancreas								
Vacuolation; acinar cell; exocrine; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	3	3
Parathyroids								

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Vacuolation; increased; chief cell; diffuse; minimal	0	0	0	0	0	0[e]	3	2[f]
Pituitary								
Vacuolation; increased; pars distalis; multifocal; minimal	0	0[f]	0	0	0[f]	0	9	8
Prostate								
Vacuolation; epithelium; multifocal; minimal	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Salivary Gland – Mandibular								
Vacuolation; acinar cell; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	4	1
Salivary Gland – Parotid								
Vacuolation; ductal epithelium; multifocal; minimal	0[f]	0[f]	0	0	0	0	4[e]	2[f]
Salivary Gland – Sublingual								
Vacuolation; ductal epithelium; multifocal; minimal	0[f]	0[g]	0	0	0[f]	0	4	2
Seminal Vesicle								
Vacuolation; epithelium; multifocal								
minimal	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
mild	0	NA	0	NA	0	NA	5	NA

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Skeletal Muscle								
Inflammatory cell infiltrate; lymphohistiocytic; interstitium; multifocal								
minimal	0	0[f]	0	0	0	0	4	2
mild	0	0[f]	0	0	0	0	2	0
moderate	0	0[f]	0	0	0	0	1	0
Necrosis; myofiber; multifocal								
minimal	0	0[f]	0	0	0	0	4	2
mild	0	0[f]	0	0	0	0	2	0
moderate	0	0[f]	0	0	0	0	1	0
Regeneration; myofiber; multifocal								
minimal	0	0[f]	0	0	0	0	4	0
mild	0	0[f]	0	0	0	0	1	0
Vacuolation; myofiber; multifocal								
minimal	0	0[f]	0	0	0	0	4	2
mild	0	0[f]	0	0	0	0	2	0
moderate	0	0[f]	0	0	0	0	1	0
Spleen								
Vacuolation; macrophage; white pulp; diffuse								
minimal	0	0	0	0	0	0	5	0
mild	0	0	0	0	0	0	2	0

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Vacuolation; lymphocyte; white pulp; diffuse								
minimal	0	0	0	0	0	0	7	6
mild	0	0	0	0	0	0	1	2
Depletion; lymphocyte; white pulp; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	4	0
Thymus								
Vacuolation; macrophage; cortex; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	2	2
Tongue								
Inflammatory cell infiltrate; lymphohistiocytic; interstitium; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	4	1
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Necrosis; myofiber; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	3	1
mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Vacuolation; myofiber; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	3	1
mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Regeneration; myofiber; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
mild	0	0	0	0	0	0	2	0

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Trachea								
Vacuolation; glands; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	6	9
Vacuolation; respiratory epithelium; multifocal; minimal	0	0	0	0	0	0	7	9
Degeneration/necrosis; respiratory epithelium; multifocal								
minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	1
moderate	0	0	0	0	0	0	1	2
Urinary bladder								
Vacuolation; transitional epithelium; multifocal; minimal	0	0[f]	0	0	0	0	4	0[g]
Uterus								
Vacuolation; glands; endometrium; multifocal; minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	8
Post dose Evaluation:								
Number Evaluated	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Week 9)	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation (Week 9)	-	-	-	-	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Serum Chemistry (Week 9) (n=5)								
Glutamate Dehydrogenase (U/L)	9.34	24.16	10.38	11.62	11.02	6.34	12.34	9.04
Urinalysis (Week 9)	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[d] (Week 9)								
Spleen (absolute) (g)	0.7978	0.5304	-5%	-14%	-2%	-3%	-3%	-13%
Spleen (relative to BrW) (%)	37.50	27.10	-3%	-15%	-3%	-1%	+2%	-15%
Gross Pathology (Week 9)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (Week 9)								
Skeletal Muscle								
Regeneration; myofiber; focal; minimal	0	0	0	0	0	0	1	1

- = no noteworthy findings; APTT = activated partial thromboplastin time; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; BrW = brain weight; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; FOB = functional observation battery; GLP = Good Laboratory Practice; MC = methyl cellulose; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse-effect level; PT = prothrombin time; SD = Sprague Dawley; TK = toxicokinetic; WBP = whole body plethysmography.

* $P < 0.05$. **$P < 0.01$. Significantly different from the control value at 95% and 99% confidence intervals, respectively. Statistical methods are detailed in Report Number VPT1473/2013, Section 11.

[a] Group means (n = 15, or n = 14 for 100 mg/kg/day males) are shown for Day 22; % of means vs Day 22 are shown for Day 28 (n = 10, or n = 9 for 100 mg/kg/day males).

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. The percent difference was calculated as [(treated group mean − control group mean)/(control group mean) × 100]. Statistical significance was based on actual data (not on the percent difference). Values shown were chosen as examples of changes over the dosing and recovery periods.

[c] n = 9 for 100 mg/kg/day males.

[d] Absolute organ weight values are reported as group means (animals administered vehicle) or % of means (test item treated vs vehicle); relative organ weight values are reported as % with respect to BrW (animals administered vehicle) or % of relative means (test item treated vs vehicle).

[e] n = 8

[f] n = 9

[g] n = 7

Table 2.6.7.7-2: 85-Day Repeated-Dose Toxicity Study of Taletrectinib by Oral Gavage in Sprague Dawley Rats with a 57-Day Treatment-Free Period			
			Test Article: Taletrectinib
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	**Report Number:**	2021009
Initial Age:	5-6 weeks	**Testing Facility:**	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted]20[redacted] (M-F, respectively)		
Lot Number:	CPo124073-01-04-01-26-01		
Duration of Dosing:	85 days	**GLP Compliance:**	Yes
Duration of Post dose:	57 days		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Vehicle:	0.5% MC		
Special Features:	Body Temperature and Bone Marrow		
HNSTD	20 mg/kg		

Repeat-Dose Toxicity									
Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)		**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Number of TK Animals		**M: 8**	**F: 8**	**M: 8**	**F: 8**	**M: 8**	**F: 8**	**M: 8**	**F: 8**
Toxicokinetics									
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	Day 1	NA		1120.06 ± 630.01		5630.12 ± 155.81		8267.46 ± 847.92	
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng•h/mL)	Day 85	NA		5709.68 ± 633.21		37046.03 ± 1167.63		62588.16 ± 2541.89	
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA		159.82 ± 51.85		540.89 ± 8.44		720.45 ± 7.80	
	Day 85	NA		596.53 ± 54.02		1618.99 ± 1.27		1855.52 ± 235.88	

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	1[a]	0	0
Clinical Observations	Salivation during treatment period for males (100 mg/kg) and females (65, 100 mg/kg).							
Body Weight (g)[b]								
Day 15	385.7	251.1	- 2.6%	- 2.9%	- 3.7%	- 3.1%	- 6.2%*	- 3.5%
Day 22	420.2	261.8	- 2.8%	- 2.7%	- 4.1%	- 4.1%	- 7.8%**	- 5.4%
Day 29	447.9	272.1	- 2.9%	- 3.8%	- 5.1%	- 4.7%	- 9.9%**	- 7.5%**
Day 36	474.5	279.6	- 3.8%	- 3.6%	- 6.6%	- 6.0%	- 12.9%**	- 9.1%*
Day 43	492.0	288.8	- 4.0%	- 6.1%	- 7.2%	- 8.3%*	- 14.9%**	- 11.3%**
Day 50	510.6	297.8	- 4.5%	- 5.2%	- 8.4%*	- 8.7%	- 17.5%**	- 14.1%**
Day 57	527.2	300.2	- 3.7%	- 4.9%	- 9.4%*	- 8.4%*	- 19.6%**	- 14.2%**
Day 64	540.1	301.6	- 3.8%	- 4.4%	- 10.8%*	- 8.7%*	- 21.0%**	- 14.0%**
Day 71	553.5	308.7	- 3.3%	- 7.2%	- 11.0%*	- 10.4%*	- 22.6%**	- 14.8%**
Day 78	566.0	311.6	- 3.9%	- 7.3%	- 11.9%**	- 10.2%*	- 24.3%**	- 15.5%**
Day 85	572.7	308.1	- 4.1%	- 6.8%	- 12.8%**	- 10.2%*	- 25.3%**	- 16.2%**
Day 92	576.7	318.3	- 3.3%	- 4.6%	- 13.1%*	- 12.1%	- 22.1%*	- 17.9%*
Day 99	585.8	325.5	- 3.1%	- 6.7%	- 12.1%	- 12.7%	- 21.1%*	- 17.2%*
Day 120	605.9	333.9	- 1.7%	- 7.8%	- 9.1%	- 11.1%	- 14.4%	- 16.9%*
Day 127	612.9	333.5	- 1.5%	- 6.5%	- 7.9%	- 11.2%	- 16.2%**	- 16.0%*
Day 134	619.6	335.2	- 1.4%	- 5.3%	- 7.2%	- 10.6%	- 11.8%	- 15.4%*

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Food Consumption (g)[b]								
Day 37	28.1	18.2	- 1.1%	- 0.5%	- 2.1%	0.0%	- 15.3%*	- 8.2%
Day 44	28.9	18.4	- 1.4%	+ 1.6%	- 9.0%	- 7.6%	- 24.6%**	- 14.7%
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Neutrophils (10^9/L)	1.27	0.50	1.60	0.51	1.34	1.09*	2.39*	2.23**
Neutrophils (%)	18.5	11.5	21.0	14.0	25.0	21.8**	36.9**	38.0**
Lymphocyte (10^9/L)	5.12	3.60	5.29	3.02	3.75*	3.40	3.47**	3.04
Lymphocyte (%)	75.3	82.2	70.8	78.2	68.0	70.5**	55.8**	53.2**
Monocyte (10^9/L)	0.16	0.11	0.21	0.12	0.17	0.19	0.25	0.30*
Monocyte (%)	2.4	2.5	2.8	3.3	3.1	3.8**	4.1**	5.1**
Eosinophils (10^9/L)	0.17	0.11	0.26*	0.10	0.13	0.13	0.10*	0.11
RBC (10^{12}/L)	9.80	8.68	9.76	8.14*	8.98*	8.14*	9.25	8.17*
HGB (g/L)	166	157	165	150*	151**	147**	149**	142**
HCT (%)	55.2	49.6	54.9	47.9	50.7*	47.2*	51.4*	45.7**
MCH (pg)	17.0	18.1	16.9	18.4	16.9	18.0	16.1*	17.4
PLT (10^9/L)	1009	1010	1052	1103	1385	1435**	1700*	1728**
APTT (Sec)	20.2	14.0	18.5	13.3	17.6**	12.6	17.5**	11.9
Serum Chemistry								
ALT (U/L)	43	40	53	33	55	48	62**	53
AST (U/L)	132	114	132	100	237**	170**	281**	326*

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
ALP (U/L)	89	38	94	37	101	57*	96	61*
TG (mmol/L)	0.87	0.75	0.83	0.53**	0.66	0.67	0.66	0.82
A/G	1.06	1.03	1.08	1.00	1.12	0.97	1.10	0.90**
K^+ (mmol/L)	5.10	4.55	5.09	4.48	5.31	4.46	5.70**	4.52
Cl^- (mmol/L)	102.7	104.3	104.2	106.0	104.6	106.5	105.9**	103.2
Urinalysis								
Protein (g/L)								
- (Normal)	0/15	14/15	1/15	13/15	0/15	3/14**	0/15	1/15
± (Minimal change)	5/15	1/15	3/15	2/15	0/15	7/14	1/15*	9/15
1+ (Mild change)	9/15	0/15	10/15	0/15	8/15**	4/14	8/15	4/15
2+ (Moderate change)	1/15	0/15	1/15	0/15	5/15	0/14	6/15	1/15
3+ (Marked change)	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/14	0/15	0/15
Specific Gravity								
<1.005	4/15	7/15	5/15	8/15	1/15*	8/14	2/15	13/15
1.01	7/15	6/15	5/15	7/15	4/15	5/14	6/15	2/15
1.015	4/15	2/15	3/15	0/15	7/15	1/14	6/15	0/15
1.02	0/15	0/15	2/15	0/15	3/15	0/14	1/15	0/15
Occult Blood (mg/L)								
- (Normal)	13/15	15/15	14/15	15/15	4/15**	11/14	1/15**	12/15
± (Minimal change)	2/15	0/15	1/15	0/15	9/15	2/14	6/15	3/15
1+ (Mild change)	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	1/14	8/15	0/15

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Ketone (mmol/L)								
- (Normal)	7/15	15/15	8/15	12/15	4/15	6/14**	1/15**	8/15**
± (Minimal change)	8/15	0/15	7/15	3/15	9/15	7/14	10/15	7/15
1+ (Mild change)	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	1/14	4/15	0/15
Leukocyte (number/μL)								
-	2/15	15/15	1/15	14/15	0/15	1/14**	0/15	3/15**
25	5/15	0/15	1/15	0/15	0/15	5/14	0/15	4/15
75	6/15	0/15	8/15	1/15	4/15**	8/14	3/15**	2/15
250	2/15	0/15	5/15	0/15	6/15	0/14	5/15	4/15
500	0/15	0/15	0/15	0/15	5/15	0/14	7/15	2/15
Urine Color								
Colorless	3/15	12/15	4/15	4/15*	0/15	1/14**	1/15	0/15
Light Yellow	5/15	2/15	4/15	8/15	3/15	3/14	2/15	9/15**
Yellow	7/15	1/15	7/15	3/15	12/15	10/14	12/15	6/15
Urine Creatinine (μmol/L)	2839	1027	2808	1518	3011	2043**	2920	1676*
Organ Weights								
Lung (with bronchi)								
Absolute (g)	1.662	1.273	1.693	1.249	1.613	1.331	2.334*	1.975**
Relative (%)	0.306	0.440	0.323	0.481	0.338	0.508	0.584**	0.814**

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Kidney								
Absolute (g)	3.745	1.879	3.396	1.793	3.618	1.890	3.438	2.214*
Relative (%)	0.688	0.652	0.648	0.691	0.754	0.721	0.851**	0.910**
Heart								
Absolute (g)	1.513	0.865	1.528	0.884	1.524	0.964	1.402	0.964*
Relative (%)	0.278	0.300	0.291	0.325	0.319*	0.369*	0.348**	0.396**
Gross Pathology								
Lung								
Gray plaque on surface	0	0	0	0	0	0	1	0
Mandibular lymph node								
Increased size	0	0	0	0	0	0	1	1
Histopathology								
Heart								
Cardiomyopathy								
Minimal change	2	1	1	0	4	2	5	6
Mild change	0	0	0	0	0	0	3	2
Infiltration, inflammatory cells								
Minimal change	2	3	3	1	1	4	0	1
Lungs (with bronchi)								
Accumulation of foamy macrophages/foamy materials in the alveoli								
Minimal change	3	4	6	7	5	4	1	0

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Mild change	0	0	0	0	1	6	4	3
Moderate change	0	0	0	0	0	0	2	7
Marked change	0	0	0	0	0	0	2	0
Infiltration, inflammatory cells, perivascular/alveoli/ bronchus								
Minimal change	5	5	8	5	5	8	2	2
Mild change	0	0	0	0	0	1	0	0
Hemorrhage, alveoli								
Minimal change	0	0	0	1	0	0	0	0
Liver								
Microgranuloma with or without necrosis of hepatocyte								
Minimal change	10	8	10	9	10	9	9	6
Vacuolation, hepatocyte								
Minimal change	5	0	1	0	2	1	1	2
Mild change	0	0	1	0	1	0	0	0
Vacuolation, bile duct epithelium								
Minimal change	0	0	0	0	0	4	4	8
Lipidosis, Hepatocyte, periportal/mild zone								
Mild change	1	0	0	0	0	0	0	0

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Spleen								
Accumulation of foamy macrophages, marginal zone of white pulp/germinal center								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	6	4
Pigment, red pulp/white pulp								
Minimal change	0	3	0	6	1	5	0	2
Mild change	0	5	0	4	0	3	0	0
Moderate change	0	1	0	0	0	0	0	0
Congestion								
Minimal change	0	0	0	0	2	0	0	3
Mild change	0	0	0	0	0	0	0	2
Decrease, cellularity, lymphocytes, white pulp								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	2	1
Mild change	0	0	0	0	0	0	1	3
Kidney								
Vacuolation, glomerulus								
Minimal change	0	0	0	0	9	4	2	0
Mild change	0	0	0	0	0	5	7	10
Vacuolation, renal tubules, cortex/medulla								

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Minimal change	0	0	0	0	6	6	3	1
Mild change	0	0	0	0	1	2	7	9
Dilation, tubules								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	0	1
Mild change	0	0	0	0	0	0	0	2
Basophilia, tubules								
Minimal change	8	5	7	2	3	2	7	1
Infiltration, mononuclear cells, cortex/medulla/pelvis								
Minimal change	7	6	9	4	5	5	7	5
Protein cast								
Minimal change	2	3	4	3	5	4	3	0
Mild change	1	0	1	0	0	0	0	0
Cyst								
No grade	1	1	0	0	1	0	0	0
Mineralization								
Minimal change	0	0	0	0	1	1	1	0
Infarct								
Minimal change	0	0	0	1	0	0	0	1
Scar, cortex								
Minimal change	0	0	0	0	1	0	0	0
Dilation, pelvis								

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Minimal change	0	0	0	0	0	1	0	0
Submaxillary gland								
Vacuolation, mucous acinar cells/ductal epithelium /granular duct								
Minimal change	0	0	2	0	3	3	3	2
Mild change	0	0	0	0	0	0	2	0
Moderate change	0	0	0	0	0	0	1	0
Sublingual gland								
Vacuolation, ductal epithelium								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	2	3
Esophagus								
Infiltration, inflammatory cells, muscular layer								
Minimal change	1	0	0	0	1	2	3	1
Degeneration of myocytes with inflammatory cell infiltrate, muscular layer								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	6	6
Mild change	0	0	0	0	0	0	0	1
Seminal vesicles								
Vacuolation of acinar epithelium								
Minimal change	0	NA	0	NA	0	NA	5	NA
Mild change	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Uterus (with cervix)								
Vacuolation, endometrial glandular epithelium								

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Minimal change	NA	0	NA	0	NA	3	NA	1
Mild change	NA	0	NA	0	NA	0	NA	8
Pituitary								
Vacuolation in pars distalis								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	5	5
Cyst								
No grade	2	0	0	0	0	0	0	1
Parathyroid								
Vacuolation of chief cell (bilateral)								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	0	1
Infiltration, mononuclear cells								
Minimal change	0	0	0	1	0	0	0	0
Brain								
Vacuolation in choroid plexus								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	3	1
Mandibular lymph nodes								
Active germinal center with increased tingible body macrophages, cortex								
Minimal change	4	3	4	3	4	6	4	5
Mild change	0	1	0	1	0	2	2	3
Increased vacuolated macrophages, paracortex/medulla								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	1	2
Mild change	0	0	0	0	0	0	2	2

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Erythrocytosis/phagocytosis								
Minimal change	0	0	1	1	1	3	1	0
Pigmented macrophages/pigment								
Minimal change	0	1	0	0	0	0	0	0
Mesenteric lymph nodes								
Erythrocytosis								
Minimal change	0	0	0	1	0	0	0	0
Active germinal center with increased tingible body macrophages, cortex								
Minimal change	0	0	0	1	0	0	0	0
Increased vacuolated macrophages, medulla								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	0	1
Necrosis, germinal center/follicles								
Mild change	0	0	0	0	0	0	1	0
Decrease, cellularity, lymphocytes, follicle/paracortical								
Minimal change	0	0	0	0	0	0	0	1

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Additional Examinations:								
Body Temperature	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Marrow Smear	-	-	-	-	-	-	-	-
Post dose Evaluation:								
Number Evaluated	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**4**	**5**	**5**
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
K+ (mmol/L)	5.22	4.52	5.17	4.28	5.00	4.30	4.98*	4.48
Urinalysis								
Ketone (mmol/L)								
- (Normal)	0/5	5/5	1/5	5/5	4/5**	4/4	2/5	4/5
± (Minimal change)	4/5	0/5	4/5	0/5	1/5	0/4	3/5	1/5
1+ (Mild change)	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4	0/5	0/5
Organ Weights (Week 20)								
Lung (with bronchi)								
Absolute (g)	1.818	1.350	1.798	1.389	1.690	1.395	2.056	1.219
Relative (%)	0.307	0.425	0.308	0.460	0.309	0.493	0.393*	0.459

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Histopathology								
Heart								
Cardiomyopathy (Minimal)	1	0	1	0	1	0	2	0
Lungs (with bronchi)								
Accumulation of foamy macrophages, alveoli								
Minimal change	2	0	2	1	2	0	2	3
Mild change	0	1	1	0	0	1	1	1
Granulomatous inflammations with crystals in the alveoli								
Minimal change	0	0	1	0	0	0	2	2
Liver	-	-	-	-	-	-	-	-
Kidney	-	-	-	-	-	-	-	-
Submaxillary gland with sublingual gland	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen	-	-	-	-	-	-	-	-
Seminal vesicles: vacuolation of acinar epithelium.	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterus (with Cervix)	-	-	-	-	-	-	-	-
Pituitary: vacuolation in pars distalis	-	-	-	-	-	-	-	-
Parathyroid: vacuolation of chief cell	-	-	-	-	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**65**		**100**	
Number of Animals (Main Study + Recovery)	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**	**M: 15 (10 + 5)**	**F: 15 (10 + 5)**
Brain: Vacuolation in choroid plexus	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymph nodes (mandibular)								
Active germinal center with increased tingible body macrophages, cortex								
Minimal change	2	2	1	1	3	0	2	3
Mild change	0	0	0	1	0	1	0	0
Increased vacuolated macrophages, paracortex/medulla								
Minimal change	0	0	0	0	0	1	1	1

- = no noteworthy findings; A/G = albumin -to globulin- ratio; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; APTT = activated partial thromboplastin time; AST = aspartate aminotransferase; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 24 hours; $AUC_{0\text{-}72}$ = area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing (0 h) to 72 hours; Cl = chlorine; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; HCT = hematocrit; HGB = hemoglobin; HNSTD = highest non-severely toxic dose; K = potassium; MC = methyl cellulose; MCH = mean corpuscular hemoglobin; M = male; NA=not applicable; PLT = platelets; RBC = red blood cells; TG = triglyceride; TK = toxicokinetic.

* $P < 0.05$. **$P < 0.01$. Significantly different from the control value. Statistical methods are detailed in Report Number 2021009, Section 7.5.

[a] The cause of death was diagnosed histopathologically as multi-organ metastasis of the malignant lymphoma that was considered unrelated to the test article.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. The percent difference was calculated as [(treated group mean − control group mean)/(control group mean) × 100]. Statistical significance was based on actual data (not on the percent difference). Values shown were chosen as examples of changes over the dosing and or recovery periods.