2.6.6　毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略語一覧 4
1 概要 5
2 単回投与毒性試験 6
2.1 サルを用いた用量漸増単回経口投与毒性試験 6
3 反復投与毒性試験 7
3.1 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 7
3.2 ラットを用いた 2 週間（4 日に 1 回）反復経口投与毒性試験 8
3.3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与探索毒性試験 9
3.4 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 10
3.5 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 12
3.6 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 13
3.7 サルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 14
3.8 サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 15
3.9 サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 16
3.10 サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験 18
4 遺伝毒性試験 19
4.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 19
4.2 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 19
4.3 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 20
4.4 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 20
4.5 ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験 21
4.6 ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験 21
4.7 ラットを用いた小核試験 21
5 がん原性試験 22
6 生殖発生毒性試験 22
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 22
6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 22
6.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 23
6.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 23
6.5 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 24
7 局所刺激性試験 24
8 その他の毒性試験 24
8.1 不純物の安全性評価 24

8.2 光毒性試験 25
8.2.1 *In vitro* 光毒性試験 25
8.2.2 マウスを用いた光毒性試験 25
9 考察及び結論 26
10 参考資料 29

表 一 覧

Table 1-1 毒性試験一覧 5
Table 2-1 サルを用いた用量漸増単回経口投与毒性試験における曝露量の要約 7
Table 3-1 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 8
Table 3-2 ラットを用いた 2 週間（4 日に 1 回）反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 9
Table 3-3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与探索毒性試験における曝露量の要約（連日投与群） 10
Table 3-4 ラットを用いた 4 週間反復経口投与探索毒性試験における曝露量の要約（周期的投与群） 10
Table 3-5 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 12
Table 3-6 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 13
Table 3-7 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 14
Table 3-8 サルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 15
Table 3-9 サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 16
Table 3-10 サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 18
Table 3-11 サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約 19
Table 6-1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における母動物の曝露量の要約 22
Table 6-2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における母動物の曝露量の要約 24
Table 8-1 マウスを用いた光毒性試験における曝露量の要約 26
Table 9-1 毒性試験の無毒性量又は最大耐量における曝露量と臨床推奨用量（750 mg）における曝露量との比較 29

略語一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum drug concentration	最高薬物濃度
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

1 概要

セリチニブは未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害薬であり，他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬として開発している。

セリチニブの毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びその他の毒性試験（光毒性試験）を実施した。実施した毒性試験をTable 1-1に示す。これらの毒性試験は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，ノバルティス社の施設又はノバルティス社が契約した受託研究機関で実施した。また，主要な毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」に準拠して実施した。

Table 1-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	試験系
単回投与毒性試験	経口	サル
反復投与毒性試験		
2 週間	経口	ラット，サル
2 週間（1，5，9，及び 13 日）	経口	ラット
4 週間（毎週月曜日，木曜日，及び土曜日）	経口	ラット
4 週間	経口	ラット，サル
13 週間	経口	ラット，サル
26 週間	経口	ラット
39 週間	経口	サル
遺伝毒性試験		
復帰突然変異	*in vitro*	ネズミチフス菌
染色体異常	*in vitro*	ヒト末梢血リンパ球
小核	*in vitro*	ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞，ヒト末梢血リンパ球
小核	経口	ラット
生殖発生毒性試験		
胚・胎児発生	経口	ラット，ウサギ
その他の毒性試験		
光毒性	*in vitro*	Balb/c 3T3 細胞
光毒性	経口	マウス

サルを用いた用量漸増単回投与毒性試験における概略の致死量は 250 mg/kg 超であった。

ラットを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験及びサルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験では，セリチニブ投与により，肝胆道系，消化管，膵臓，造血系及び甲状腺に変化がみられ，ラットではリン脂質症も認められた。肝胆道系に対する影響として，ラット及びサルで肝トラン

スアミナーゼの上昇がみられ，主に肝外胆管で炎症性変化が認められた。炎症性変化は近接する十二指腸（ラット及びサル）及び膵臓（ラット）においてもみられ，ラットでは血液学的検査における単球数，好中球数，リンパ球数，血小板数及びフィブリノゲンの増加がみられた。消化管に関連した所見として，十二指腸の炎症性変化の他に，サルで嘔吐及び液状便が認められた。膵臓への影響として，炎症性変化の他に，ラットで腺房萎縮が認められた。造血系に対する影響として，ラットで赤血球パラメータの変化（網状赤血球数，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少，赤血球数，ヘモグロビン及び血小板数の増加），脾臓の造血低下，胸腺の萎縮及びリンパ球融解，骨髄の低細胞性，サルで胸腺のリンパ球枯渇及び骨髄の低細胞性が認められた。甲状腺への影響として，ラットでは甲状腺ホルモンの増加，サルでは濾胞の小型化，又は甲状腺刺激ホルモンの増加を伴う濾胞細胞のびまん性過形成が認められた。また，ラットではリン脂質症と考えられる泡沫状肺胞マクロファージ集簇，肝内胆管上皮の空胞化及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇がみられ，サルでは腸間膜リンパ節の洞組織球症及び大十二指腸乳頭粘膜固有層のマクロファージ浸潤が認められた。これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。

In vitro 遺伝毒性試験においてセリチニブは遺伝子突然変異誘発性及び染色体構造異常誘発性を示さず，ラットを用いた小核試験において小核誘発性を示さなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物毒性（体重増加抑制及び摂餌量減少）が発現した用量で胚・胎児に対する影響は認められず，催奇形性はみられなかった。

マウスを用いた光毒性試験において，セリチニブの光毒性は認められなかった。

なお，本概要文におけるセリチニブの処理濃度及び用量は遊離塩基として表記した。

2 単回投与毒性試験

2.1 サルを用いた用量漸増単回経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.5-0770888]は，サルにセリチニブを用量漸増単回経口投与したときの毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

2 例の雄性カニクイザルに 20，60，120 及び 250 mg/kg の用量のセリチニブをそれぞれ投与 1，6，12 及び 19 日目に強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として 120 mg/kg 以上の投与後に糞便変化（下痢及び軟便），250 mg/kg 投与後に飼料の混入した嘔吐がみられた。体重及び摂餌量測定並びに血液学的検査において，セリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。血液生化学的検査では，1 例において，120 mg/kg 以上の投与後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇（3～5 倍），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇（約 2 倍），クレアチンキ

ナーゼの上昇及びコレステロールの低下，250 mg/kg 投与後にごく軽度の塩素及びカルシウムの低下がみられた。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 2-1）。

以上のことから，本試験における概略の致死量は 250 mg/kg 超と考えられた。

Table 2-1 サルを用いた用量漸増単回経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	Cmax (ng/mL)	AUC0-96h (ng.h/mL)
1 日	20	394	10200
6 日	60	912	34800
12 日	120	1300	50100
19 日	250	1250	68500

Source: Table 2.6.7.5-0770888

3 反復投与毒性試験

3.1 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.6-0770561]は，ラットにセリチニブを 1 日 1 回，2 週間反復経口投与したときの毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群 5 例の雄性 Wistar Hannover 系ラットに，0，25 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，2 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%の Tween 80 を含む 0.5%メチルセルロース水溶液を使用した。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として 100 mg/kg/日群で立毛がみられた。体重及び摂餌量の変化として，25 mg/kg/日群でごく軽度の体重及び摂餌量の減少，100 mg/kg/日群で中等度の体重減少及び重度の摂餌量減少が認められた。

血液学的検査では，25 mg/kg/日以上の群で網状赤血球数，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少が用量依存的にみられ，25 mg/kg/日群でごく軽度のヘマトクリット及びヘモグロビンの減少，100 mg/kg/日群でごく軽度の赤血球数，ヘモグロビン及び血小板数の増加，並びに中等度から重度の白血球数，好中球数及び単球数の増加も認められた。血液生化学的検査では，25 mg/kg/日以上の群で軽度のグロブリンの増加，軽度から重度のトリグリセリド，グルコース及びアルブミンの減少並びに軽度のリンの減少，100 mg/kg/日群で中等度の AST の上昇，クレアチンキナーゼの上昇，軽度のアルカリホスファターゼの減少，ごく軽度から中等度の尿素，総ビリルビン及びコレステロールの減少，並びにごく軽度のナトリウム，マグネシウム及びカリウムの減少がみられた。

剖検ではセリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。器官重量の変化として，100 mg/kg/日群で胸腺及び脾臓重量の減少がみられた。病理組織学的検査では，25 mg/kg/日以上の群で肝内胆管の上皮空胞化・肥大，肺胞マクロファージの増加，腺胃のびらん並びに副腎の皮

質空胞化及び皮質単細胞壊死がみられた。また，100 mg/kg/日群で肝臓の肝細胞の限局性／多巣性壊死及び単細胞壊死並びに亜急性細胆管周囲炎・細胆管炎，胸骨骨髄の低細胞性・脂肪細胞増加，脾臓の造血低下，腸間膜リンパ節の限局性／多巣性壊死（皮質・傍皮質），組織球集簇，胚中心の減少・消失及び腸管膜の炎症，胸腺の皮質萎縮及びリンパ球融解，顎下リンパ節のリンパ組織萎縮（皮質・傍皮質）及び胚中心の減少，並びに小腸絨毛の好中球浸潤がみられた。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-1）。

以上，ラットに 25 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，2 週間経口投与した結果，忍容性が確認されたものの，毒性変化が用量依存的にみられたことから，ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験においては，100 mg/kg/日を高用量として設定した。

Table 3-1　　ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
14 日	25	750	11100
	100	2130	43100

Source: Table 2.6.7.6-0770561

3.2　　ラットを用いた 2 週間（4 日に 1 回）反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.6-0870025]は，ラットにセリチニブを 4 日に 1 回，2 週間反復経口投与したときの毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群 5 例の雄性 Wistar Hannover 系ラットに，0，10，50 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 4 日に 1 回，2 週間（1，5，9 及び 13 日）強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。

死亡は認められなかった。一般状態の観察においてセリチニブ投与に関連した変化はみられなかった。50 mg/kg/日以上の群で軽度の体重増加抑制及び摂餌量減少が投与 1 週目に認められた。血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査において，セリチニブ投与に関連した変化はみられなかった。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-2）。

以上，ラットに 10，50 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 4 日に 1 回，2 週間経口投与した本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-2 ラットを用いた 2 週間（4 日に 1 回）反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	Cmax (ng/mL)	AUC0-72h (ng.h/mL)
1 日	10	211	4070
	50	706	18500
	100	899	37400
13 日	10	180	3920
	50	686	19300
	100	1010	48600

Source: Table 2.6.7.6-0870025

3.3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与探索毒性試験

本試験[Table 2.6.7.6-0970057]は，ラットにセリチニブを連日又は周期的に 4 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群 10 例の雄性 Wistar Hannover 系ラットに，0，25 及び 50 mg/kg/日の用量のセリチニブを連日（1 日 1 回），又は 0，50 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを周期的（毎週月曜日，木曜日及び土曜日）に 4 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。各群 5 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 4 週間休薬し，回復性を検討した。さらに，セリチニブの血漿中及び組織内濃度を測定するために，25 及び 50 mg/kg/日の連日投与群の 12 例，50 mg/kg/日の周期的投与群の 2 例並びに 100 mg/kg/日の周期的投与群の 12 例を別途に設け，セリチニブを単回又は 4 週間投与した。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として，25 mg/kg/日以上の連日投与群及び 50 mg/kg/日以上の周期的投与群で立毛，50 mg/kg/日の連日投与群で脱水，円背位及び自発運動低下がみられた。体重及び摂餌量の変化として，25 mg/kg/日以上の連日投与群及び 50 mg/kg/日以上の周期的投与群で体重増加抑制，50 mg/kg/日の連日投与群及び 50 mg/kg/日以上の周期的投与群で摂餌量減少がみられた。一般状態，体重及び摂餌量の変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。

血液学的検査では，50 mg/kg/日の連日投与群で好中球数の増加，100 mg/kg/日の周期的投与群でリンパ球数の減少がみられた。血液生化学的検査では，25 mg/kg/日以上の連日投与群及び 100 mg/kg/日の周期的投与群でグロブリンの増加が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査でみられた変化は，休薬により回復した。

剖検では，セリチニブ投与に関連した変化はみられなかった。器官重量の変化として，50 mg/kg/日の連日投与群で肝臓及び甲状腺重量の増加並びに胸腺重量の減少，100 mg/kg/日の周期的投与群で脾臓重量の減少が認められたが，休薬により回復した。病理組織学的検査では，肝外胆管の変化として，25 mg/kg/日以上の連日投与群及び 50 mg/kg/日以上の周期的投与群で上皮の炎症性細胞浸潤及び空胞化並びに壊死，25 mg/kg/日以上の連日投与群及び 100 mg/kg/日の周期的投与群で過形成，50 mg/kg/日の連日投与群及び 100 mg/kg/日の周期的投与群でびらんがみられ

た。また，25 mg/kg/日以上の連日投与群及び 50 mg/kg/日以上の周期的投与群で腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇及びリンパ過形成（傍皮質）並びに肝内胆管の上皮空胞化，50 mg/kg/日の連日投与群及び 100 mg/kg/日の周期的投与群で膵臓間質の炎症性細胞浸潤，腸間膜リンパ節の洞組織球症及び肺の泡沫状肺胞マクロファージ集簇が認められた。これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。

血漿中のセリチニブ濃度を測定した結果，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加がみられ，反復投与後の血漿中曝露量は初回投与後の血漿中曝露量と同等であり，連日投与群の血漿中曝露量は周期的投与群の血漿中曝露量と同等であった（Table 3-3及びTable 3-4）。また，心臓，骨髄，肝臓，脾臓及び肺組織中のセリチニブ濃度を測定した結果，血漿中のセリチニブ濃度のそれぞれ 30 倍，70 倍，110 倍，115 倍及び 180 倍高い値を示し，いずれの組織も反復投与 24 時間後の組織中濃度は初回投与 24 時間後の組織中濃度と同等であった。

以上，ラットに 25 及び 50 mg/kg/日の用量のセリチニブを連日（1 日 1 回），又は 50 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを周期的（月曜日，木曜日，土曜日）に 4 週間経口投与した結果，忍容性は良好であった。25 mg/kg/日の連日投与群及び 50 mg/kg/日の周期的投与群で体重増加抑制及び肝外胆管の壊死が認められたことから，本試験の無毒性量は連日投与で 25 mg/kg/日未満，周期的投与で 50 mg/kg/日未満と考えられた。

Table 3-3　ラットを用いた 4 週間反復経口投与探索毒性試験における曝露量の要約（連日投与群）

試験日	用量（mg/kg/日）	Cmax (ng/mL)	AUC0-96h (ng.h/mL)
1 日	25	1025	32400
	50	1387	52800
28 日	25	1345	26800
	50	1575	50400

Source: Table 2.6.7.6-0970057

Table 3-4　ラットを用いた 4 週間反復経口投与探索毒性試験における曝露量の要約（周期的投与群）

試験日	用量（mg/kg/日）	Cmax (ng/mL)	AUC0-96h (ng.h/mL)
1 日	50	Not applicable	Not applicable
	100	1276	75700
26 日	50	1950	51800
	100	1805	71500

Source: Table 2.6.7.6-0970057

3.4　ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7 A-0970416]は，ラットにセリチニブを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 10 例又は 16 例の Wistar Hannover 系ラットに，0，7.5，25 及び 75 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，4 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。75 mg/kg/日群では体重及び摂餌量の減少がみられたため，投与 9 日目から 4 日間休薬した後，50 mg/kg/日に減量した。0 及び 75→50 mg/kg/日群の雌雄各 6 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 4 週間休薬し，回復性を検討した。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として，75 mg/kg/日投与時に体温低下，削痩，円背位及び立毛がみられたが，4 日間の休薬期間中又は減量後に消失した。体重及び摂餌量の変化として，75 mg/kg/日投与時に体重及び摂餌量の減少がみられ，25 mg/kg/日以上の群の雌雄で体重増加抑制，75→50 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量減少が認められた。一般状態，体重及び摂餌量の変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。眼科学的検査においてセリチニブ投与の影響は認められなかった。

血液学的検査では，25 mg/kg/日以上の群の雌雄で好中球数及びフィブリノゲンの増加，75→50 mg/kg/日群の雌雄で単球数及び血小板数の増加，75→50 mg/kg/日群の雄でリンパ球数の増加がみられた。また，75 mg/kg/日投与時に雌雄で網状赤血球数の減少も認められたが，減量により回復した。血液生化学的検査では，25 mg/kg/日以上の群の雄及び 75→50 mg/kg/日群の雌でグロブリン及びインスリンの増加，25 mg/kg/日以上の群の雌雄でアルブミン／グロブリン比の低下，75→50 mg/kg/日群の雌雄でアルブミンの減少，75→50 mg/kg/日群の雄で AST 及び ALT の上昇並びにカリウムの増加が認められた。75 mg/kg/日投与時に雌雄で尿素及びマグネシウムの減少，雄でカルシウムの増加及び無機リンの減少，雌でグルコースの増加も認められたが，減量により回復した。単球数，好中球数，リンパ球数，血小板数，フィブリノゲン及び蛋白質の変化は，病理組織学的検査で認められた炎症性変化と関連した変化であると考えられた。臨床検査値の変化はいずれも休薬により回復した。尿検査においてセリチニブ投与の影響はみられなかった。

剖検では，75→50 mg/kg/日群で肝外胆管の拡張が認められた。器官重量測定では，75→50 mg/kg/日群の雌雄で脾臓及び胸腺重量の減少，75→50 mg/kg/日群の雄で前立腺重量の減少，75→50 mg/kg/日群の雌で下垂体重量の減少がみられた。病理組織学的検査では，25 mg/kg/日以上の群で肝外胆管のびらん，過形成並びに上皮の炎症性細胞浸潤，壊死及び空胞化，肝内胆管の上皮空胞化，肺の泡沫状肺胞マクロファージ集簇，腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇，膵臓間質の炎症性細胞浸潤，75→50 mg/kg/日群で，肝外胆管の拡張及び有糸分裂像の増加，腸間膜リンパ節の洞組織球症，膵臓の腺房萎縮が認められた。0 及び 75→50 mg/kg/日群の肺及び肝臓を透過型電子顕微鏡で観察した結果，75→50 mg/kg/日群で肺胞マクロファージ及び肝内胆管上皮内にリン脂質症を示唆する変化として層状構造物が観察された。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-5）。投与 29 日目の曝露量は投与 1 日目の曝露量と同等であり，明らかな雌雄差はみられなかった。

以上，ラットに 7.5，25 及び 75→50 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，4 週間経口投与した本試験における無毒性量は 7.5 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-5　　ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
1 日	7.5	250	3830	157	2230
	25	839	14400	782	12200
	75	11500	41200	1530	22000
13 日	50	1060	18500	1340	20700
29 日	7.5	353	4490	133	1780
	25	1060	14300	1320	14800
	50	2030	32800	2390	34600

Source: Table 2.6.7.7 A-0970416

3.5　　ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7 B-1270164]は，ラットにセリチニブを 1 日 1 回，13 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 10 例又は 16 例の Wistar Hannover 系ラットに，0，3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，13 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。0 及び 30 mg/kg/日群の雌雄各 6 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 8 週間休薬し，回復性を検討した。

死亡は認められなかった。一般状態の観察においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。30 mg/kg/日群で体重増加抑制がみられ，同群の雄で摂餌量減少傾向，雌で摂餌量の散発的な減少が認められた。体重及び摂餌量の変化は休薬により回復した。眼科学的検査においてセリチニブ投与の影響は認められなかった。

血液学的検査では，30 mg/kg/日群の雌雄で血小板数及びフィブリノゲンの増加がみられた。血液生化学的検査では，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で甲状腺刺激ホルモンの増加，30 mg/kg/日群の雄で総蛋白質，カルシウム及びトリヨードサイロニンの増加，30 mg/kg/日群の雌でコレステロール及びサイロキシンの増加並びにアルブミンの減少，30 mg/kg/日群の雌雄でグロブリンの増加並びにアルブミン／グロブリン比及びトリグリセリドの減少が認められた。血小板数，フィブリノゲン及び蛋白質の変化は，病理組織学的検査で認められた炎症性変化と関連した変化であると考えられた。また，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で甲状腺刺激ホルモンの増加，30 mg/kg/日群の雄でトリヨードサイロニンの増加，30 mg/kg/日群の雌でサイロキシンの増加が認められたが，甲状腺に関連する病理組織学的変化はみられなかった。臨床検査値の変化はいずれも休薬により回復した。尿検査においてセリチニブ投与の影響は認められなかった。

剖検では，30 mg/kg/日群で肝外胆管の腫大がみられた。器官重量測定において，セリチニブ投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，肝外胆管の変化として 3 mg/kg/日以上の群で変性・壊死，拡張，びらん・潰瘍，過形成，慢性炎症及び上皮空胞化がみられ，大十二指腸乳頭の変化として 3 mg/kg/日以上の群で変性・壊死及び上皮空胞化，30 mg/kg/日群で慢性炎症，過形成及び内腔拡張が認められた。また，10 mg/kg/日以上の群で肝内胆管の上皮空胞化，30 mg/kg/日群で肺の泡沫状肺胞マクロファージ集簇及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇がみられた。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-6）。反復投与による曝露量の顕著な増加はみられず，雌雄差はみられなかった。

以上，ラットに 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，13 週間経口投与した結果，忍容性が確認された。3 mg/kg/日群で肝外胆管の変性・壊死，びらん・潰瘍，及び大十二指腸乳頭の変性・壊死が認められたことから，本試験の無毒性量は 3 mg/kg/日未満と考えられた。

Table 3-6　　ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
1 日	3	91.3	1330	67.1	955
	10	490	7270	382	6160
	30	1720	26900	1470	22100
73 日	3	126	2010	115	1720
	10	633	10200	720	9790
	30	1710	29600	1970	31100

Source: Table 2.6.7.7 B-1270164

3.6　　ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7 C-1370208]は，ラットにセリチニブを 1 日 1 回，26 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 20 例又は 30 例の Wistar Hannover 系ラットに，0，3，10 及び 20 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，26 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。0 及び 20 mg/kg/日群の雌雄各 10 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 8 週間休薬し，回復性を検討した。

投与に関連すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の観察においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。20 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められたが，休薬により回復傾向を示した。摂餌量に変化はみられず，眼科学的検査においてセリチニブ投与の影響は認められなかった。

血液学的検査では，20 mg/kg/日群の雌でごく軽度のヘモグロビン，ヘマトクリット，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少がみられた。血液生化学的検査では，3 mg/kg/日以上の群の雌でごく軽度のマグネシウム及び無機リンの減少，10 mg/kg/日以上の群の雄及び

20 mg/kg/日群の雌でごく軽度のアルブミンの減少，グロブリンの増加及びアルブミン／グロブリン比の低下，20 mg/kg/日群の雄で軽度のトリグリセリドの減少が認められた。アルブミン及びグロブリンの変化は，病理組織学的検査で認められた炎症性変化と関連した変化であると考えられた。臨床検査値の変化はいずれも休薬により回復傾向を示した。尿検査においてセリチニブ投与の影響は認められなかった。

剖検では，20 mg/kg/日群の雄で肝外胆管の腫大及び 20 mg/kg/日群の雌雄で肺の褪色が認められた。器官重量測定において，セリチニブ投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査では，肝外胆管の変化として 3 mg/kg/日以上の群で変性・壊死，びらん・潰瘍，過形成，慢性炎症及び上皮空胞化，20 mg/kg/日群で拡張がみられた。大十二指腸乳頭の変化として 10 mg/kg/日以上の群で変性・壊死及び上皮空胞化，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 20 mg/kg/日群の雌で慢性炎症，20 mg/kg/日群の雄で上皮過形成がみられた。肝臓の変化として，10 mg/kg/日以上の群で肝内胆管の上皮空胞化，20 mg/kg/日群の雄及び 3 mg/kg/日以上の群の雌で肝門部結合組織の慢性炎症がみられた。また，3 mg/kg/日以上の群で腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇及び 10 mg/kg/日以上の群で肺の泡沫状肺胞マクロファージ集簇がみられた。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-7）。反復投与による曝露量の顕著な増加はみられず，雌雄差はみられなかった。

以上，ラットに 3，10 及び 20 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，26 週間経口投与した結果，忍容性が確認された。3 mg/kg/日群で肝外胆管の変性・壊死，びらん・潰瘍が認められたことから，本試験の無毒性量は 3 mg/kg/日未満と考えられた。

Table 3-7　　ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
1 日	3	73.3	1150	59.6	759
	10	381	6280	303	4770
	20	947	16600	739	13100
4 週	3	104	1790	68.7	722
	10	443	6930	606	10200
	20	1440	24000	1070	18500
22 週	3	205	2090	102	1430
	10	787	10200	707	7940
	20	1290	22400	1260	21800

Source: Table 2.6.7.7 C-1370208

3.7　　サルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.6-0870126]は，サルにセリチニブを 1 日 1 回，2 週間反復経口投与したときの毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群 1 例又は 2 例のカニクイザルに，0，10，40 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，2 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。

100 mg/kg/日群の雄 1 例で不活発，体温低下，脱水，円背位，無便・排糞量減少，飼料又は薬物の混入した嘔吐が認められ，摂餌量がわずかであったことから，投与 10 日目に切迫殺した。生存例では，40 mg/kg/日群で旋回，40 mg/kg/日以上の群で円背位，軟便，下痢，飼料又は薬物の混入した嘔吐及び摂餌量減少，100 mg/kg/日群で体温低下，軽度の自発運動低下，排糞量減少及び体重減少が認められた。

血液学的検査では，100 mg/kg/日群で網状赤血球数及び好中球数の減少がみられた。切迫殺例では好中球数及びフィブリノゲンの増加並びにリンパ球数の減少が認められた。血液生化学的検査では，100 mg/kg/日群で ALT の上昇及び総ビリルビンの増加がみられた。切迫殺例では尿素，クレアチニン及び無機リンの増加が認められた。

剖検では，40 mg/kg/日以上の群で胸腺の小型化並びに盲腸，直腸及び結腸の拡張，100 mg/kg/日群で十二指腸，空腸及び回腸の拡張並びに脂肪の減少がみられた。切迫殺例では腎臓及び骨髄の暗色化並びに胃の拡張も認められた。器官重量測定においてセリチニブ投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査では，40 mg/kg/日以上の群で胸腺の皮質のリンパ球枯渇及び膵臓のチモーゲン顆粒減少，100 mg/kg/日群で骨髄の低細胞性及び顆粒球系細胞／赤芽球系細胞比の増加が認められた。切迫殺例では骨髄のうっ血もみられ，腎臓の変化として多巣性の皮質間質及び血管の炎症性細胞浸潤，尿細管の壊死，鉱質沈着，好塩基性変化及び拡張並びに円柱形成も認められた。

トキシコキネティクスではセリチニブの曝露が確認され，雌雄差はみられなかった（Table 3-8）。

以上，サルに 10，40 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，2 週間経口投与した本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-8　サルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
14 日	10	275	4080	361	5010
	40	1450	30800	2160	41900
	100	2140	50600	1710	36900

Source: Table 2.6.7.6-0870126

3.8　サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7 D-0970612]は，サルにセリチニブを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 3 例又は 5 例のカニクイザルに，0，3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，4 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。

0 及び 30 mg/kg/日群の雌雄各 2 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 4 週間休薬し，回復性を検討した。

死亡は認められなかった。一般状態の観察においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。体重及び摂餌量測定，眼科学的検査並びに心電図検査においてセリチニブ投与の影響はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。血液生化学的検査では 30 mg/kg/日群の雌雄で ALT の上昇がみられたが，休薬により回復した。

剖検では 10 mg/kg/日群の雄 1 例で甲状腺の小型化が認められた。器官重量測定では 10 mg/kg/日以上の群の雄で甲状腺重量が減少したが，休薬による回復傾向を示した。病理組織学的検査では，30 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で腸間膜リンパ節の洞組織球症がみられ，30 mg/kg/日群の雌雄で胆嚢管膨大部の上皮のびらん，過形成及び空胞化並びに粘膜下組織の泡沫状マクロファージ，胆嚢管膨大部及び隣接する十二指腸粘膜の好中球浸潤，膵臓のチモーゲン顆粒の減少，並びに胸腺のリンパ球枯渇が認められたが，いずれの変化も休薬により回復を示した。10 mg/kg/日群の雌の腸間膜リンパ節の洞組織球症については，変化の程度がごく軽度又は軽度であることから，毒性学的意義は低いと考えられた。また，甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化が 10 mg/kg/日以上の群の雄でみられ，休薬期間終了時においても 30 mg/kg/日群の雄 1 例で認められた。甲状腺の変化は雄のみでみられた変化であり，サルの甲状腺の重量及び形態は一般的にばらつきが大きいことから，セリチニブ投与との関連性は不明であった。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-9）。投与 29 日目の曝露量は投与 1 日目の曝露量より上昇し，明らかな雌雄差はみられなかった。セリチニブの代謝物 LEH621 はいずれの群においても検出されなかった。

以上，サルに 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，4 週間経口投与した本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-9　　サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
1 日	3	54.5	810	52.3	755
	10	294	4470	188	2640
	30	721	12300	534	8450
29 日	3	63.6	1040	67.2	1020
	10	485	8250	262	4030
	30	1860	37700	1590	31700

Source: Table 2.6.7.7 D-0970612

3.9　　サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7 E-1270165]は，サルにセリチニブを 1 日 1 回，13 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 4 例又は 6 例のカニクイザルに，0，3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，13 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。0 及び 30 mg/kg/日群の雌雄各 2 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 8 週間休薬し，回復性を検討した。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として，3 mg/kg/日以上の群の雄で嘔吐，30 mg/kg/日群の雌雄で液状便が認められたが，休薬により回復した。体重及び摂餌量測定，眼科学的検査並びに心電図検査においてセリチニブ投与の影響はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。血液生化学的検査では 30 mg/kg/日群の雌雄で ALT の上昇がみられた。また，投与 1 及び 73 日目の投与後 3，5，7，10 及び 24 時間，並びに投与 32，60 及び 88 日目の投与前（前日の投与後約 24 時間）にグルコース及びインスリンを測定した結果，30 mg/kg/日群の雄の投与 1 及び 73 日目の投与後 10 時間，並びに 30 mg/kg/日群の雌の投与 1 及び 73 日目の投与後 3，5，7 及び 10 時間にグルコースが増加し，30 mg/kg/日群の雄の投与 73 日目の投与後 7 及び 10 時間，並びに投与 32 及び 88 日目にインスリンが増加した。インスリンの変動幅は大きく，グルコースの変化とインスリンの変化に関連性は認められなかった。本試験では採血前に絶食していないことから，グルコース及びインスリンの増加は摂餌時間による影響を受けた可能性が考えられた。甲状腺に対する影響を検討した結果，30 mg/kg/日群の雄 1 例で甲状腺刺激ホルモンの増加がみられ，病理組織学的変化として甲状腺の濾胞細胞のびまん性過形成が認められた。その他の動物では甲状腺の変化は認められていないことから，セリチニブ投与との関連性は不明であった。臨床検査値の変化はいずれも休薬により回復した。

剖検では，30 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で大十二指腸乳頭の変色が認められた。器官重量測定において，セリチニブ投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査では，30 mg/kg/日群の雄で肝管，胆嚢管及び総胆管の炎症性細胞浸潤及び上皮空胞化，30 mg/kg/日群の雌雄で大十二指腸乳頭のうっ血・出血，炎症性細胞浸潤及び上皮空胞化，並びに肝内胆管周囲の炎症性細胞浸潤が認められた。いずれの変化も休薬により回復した。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-10）。投与 73 日目の曝露量は投与 1 日目の曝露量より上昇し，雌雄差はみられなかった。

以上，サルに 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，13 週間経口投与した結果，忍容性は良好であった。30 mg/kg/日群で肝管，胆嚢管，総胆管，大十二指腸乳頭及び肝内胆管周囲変化が認められたが，いずれもごく軽度又は軽度な変化であり毒性学的意義は低いと考えられた。したがって，本試験の無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-10　サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
1 日	3	39.3	591	27.3	378
	10	178	2550	107	1650
	30	636	11000	547	9110
73 日	3	35.7	453	31.0	363
	10	260	3700	271	3740
	30	1570	29900	1180	19000

Source: Table 2.6.7.7 E-1270165

3.10　サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験

本試験[Table 2.6.7.7 F-1370280]は，サルにセリチニブを 1 日 1 回，39 週間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 4 例又は 6 例のカニクイザルに，0，3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，39 週間強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。0 及び 30 mg/kg/日群の雌雄各 2 例は回復性試験用動物とし，投与期間終了後に 8 週間休薬し，回復性を検討した。

セリチニブ投与に関連した死亡は認められなかった。10 mg/kg/日群の雄 1 例で水様便が繰り返し認められたことから，この動物を投与 184 日目に切迫殺した。切迫殺例の病理組織学的検査では胃腸管に単核細胞浸潤及び好酸球浸潤が認められたが，これらの変化は高用量の 30 mg/kg/日群ではみられていないことから，セリチニブ投与との関連性はないと考えられた。30 mg/kg/日群で流涎及び体重増加抑制が認められたが，休薬により回復した。摂餌量に変化はみられず，眼科学的検査及び心電図検査においてセリチニブ投与の影響はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。血液生化学的検査では，30 mg/kg/日群で ALT の上昇がみられたが，肝臓に関連する病理組織学的変化はみられなかった。また，投与 25 及び 270 日目の投与後 3，5，7，10 及び 24 時間，並びに投与 88，179 及び 269 日目の投与前（前日の投与後約 24 時間）にグルコース及びインスリンを測定した結果，対照群では投与後にグルコースの低下が認められ，10 mg/kg/日以上の群では対照群と比較してグルコースが高値であったが，インスリンには変化はみられなかった。対照群でみられたグルコース低下の機序は明らかではないが，本試験では採血前に絶食していないことから，グルコースの変化は摂餌時間による影響を受けた可能性が考えられた。また，ヘモグロビン A1C にセリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。臨床検査値の変化はいずれも休薬により回復した。

剖検及び器官重量測定において，セリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では，30 mg/kg/日群の雄で総胆管及び胆嚢管の炎症性細胞浸潤，30 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で大十二指腸乳頭の炎症性細胞浸潤の発現頻度増加及び大十二指腸

乳頭粘膜固有層のマクロファージ浸潤，並びに 10 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で腸間膜リンパ節の洞組織球症が認められた。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。これらの変化は概ねごく軽度又は軽度な変化であり，いずれも毒性学的意義は低い変化と考えられた。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 3-11）。投与 4 及び 39 週目の曝露量は投与 1 日目の曝露量の最大 2.4 倍であった。曝露量に雌雄差はみられなかった。

以上，サルに 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，39 週間経口投与した本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-11　　サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
1 日	3	39.2	486	36.0	437
	10	154	2540	172	2310
	30	597	10200	670	11300
4 週	3	44.0	539	59.4	865
	10	300	4410	267	4000
	30	1280	23300	1230	20900
39 週	3	28.8	422	56.4	861
	10	213	3530	325	5430
	30	1350	23100	1340	25100

Source: Table 2.6.7.7 F-1370280

4　遺伝毒性試験

4.1　ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験[Table 2.6.7.8 A-0613212]は，ネズミチフス菌株（TA98 及び TA100）を用いてセリチニブの遺伝子突然変異誘発性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。セリチニブ処理濃度は，実験 1 では 30～1000 µg/well，実験 2（TA100 のみ）では 1.875～30 µg/well と設定した。いずれの実験も代謝活性化系存在下及び非存在下で，プレート法により検討した。

いずれの実験においても，セリチニブ処理による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上，本試験条件下において，セリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

4.2　ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験[Table 2.6.7.8 B-0970421]は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA102 及び TA97a）を用いてセリチニブの遺伝子突然変異誘発性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。実験 1（プレート法）のセリチニブ処理濃度は代謝活性化系非存在下及び存在下のい

ずれも 0.064～500 µg/plate と設定した。実験 2（代謝活性化系非存在下はプレート法，代謝活性化系存在下はプレインキュベート法）のセリチニブ処理濃度は，TA102 の代謝活性化系非存在下で 0.7813～50 µg/plate，TA100，TA1535 及び TA97a の代謝活性化系非存在下で 1.563～100 µg/plate，TA98 の代謝活性化系非存在下及びすべての菌株の代謝活性化系存在下で 1.563～200 µg/plate と設定した。

いずれの実験においても，セリチニブ処理による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上，本試験条件下において，セリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

4.3 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

本試験[Table 2.6.7.8 A-0870222]は，ヒト末梢血リンパ球を用い，セリチニブの染色体異常誘発性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した。試験は 3 時間処理及び 17 時間回復条件下で実施し，セリチニブ処理濃度は代謝活性化系非存在下では 1，4 及び 6 µg/mL，代謝活性化系存在下では 4，8，12 及び 16 µg/mL と設定した。

いずれの実験においても，セリチニブ処理による構造異常細胞の出現頻度の増加はみられなかったが，倍数性細胞の出現頻度の増加を伴う数的異常細胞の出現頻度の増加が，代謝活性化系非存在下では 4 µg/mL 以上の濃度，代謝活性化系存在下では 8 µg/mL 以上の濃度で認められた（代謝活性化系非存在下では溶媒対照 1.0%に対し 34.4～46.7%，代謝活性化系存在下は溶媒対照 1.0%に対し 15.7～50.1%）。

以上，本試験条件下において，セリチニブは染色体構造異常誘発性を示さなかったが，染色体数的異常（倍数性）を誘発した。

4.4 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

本試験[Table 2.6.7.8 C-0970419]は，ヒト末梢血リンパ球を用い，セリチニブの染色体異常誘発性を検討することを目的として GLP 適用で実施した。実験 1（3 時間処理及び 17 時間回復）のセリチニブ処理濃度は代謝活性化系非存在下で 0.10～12.00 µg/mL，代謝活性化系存在下で 0.50～22.00 µg/mL と設定した。実験 2（代謝活性化系非存在下は 20 時間処理，代謝活性化系存在下は 3 時間処理及び 17 時間回復）のセリチニブ処理濃度は，代謝活性化系非存在下で 0.05～4.00 µg/mL，代謝活性化系存在下で 0.01～16.00 µg/mL と設定した。

いずれの実験においても，セリチニブ処理による構造異常細胞の出現頻度の増加はみられなかったが，倍数性細胞の出現頻度の増加を伴う数的異常細胞の出現頻度が代謝活性化系非存在下及び存在下で増加した（代謝活性化系非存在下の 3 時間処理及び 17 時間回復では溶媒対照 0.7%に対し 5.2～14.8%，代謝活性化系非存在下の 20 時間処理では溶媒対照 0.7%に対し 12.0～39.6%，代謝活性化系存在下の 3 時間処理及び 17 時間回復では溶媒対照 0.8%に対し 4.0～25.2%）。最大無作用濃度は代謝活性化系非存在下の 3 時間処理及び 17 時間回復で 0.50～4.00 µg/mL，代謝活性

化系非存在下の 20 時間処理で 1.00～2.00 µg/mL，代謝活性化系存在下の 3 時間処理及び 17 時間回復で 4.00～5.00 µg/mL であった。

以上，本試験条件下において，セリチニブは染色体構造異常誘発性を示さなかったが，染色体数的異常（倍数性）を誘発した。

4.5 ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験

本試験[Table 2.6.7.8 D-0614110]は，ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用い，セリチニブの小核誘発性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した。セリチニブ処理濃度は，代謝活性化系非存在下の 20 時間処理では 1.0～7.8 µg/mL（実験 1），2.0～4.1 µg/mL（実験 2）及び 2.0～3.4 µg/mL（実験 3），代謝活性化系非存在下の 3 時間処理では 5.0 及び 7.3 µg/mL（実験 2）並びに 3.4～7.5 µg/mL（実験 3），代謝活性化系存在下の 3 時間処理では 2.0～31.3 µg/mL（実験 1），7.3～33.1 µg/mL（実験 2）及び 10.0～21.5 µg/mL（実験 3）と設定した。

代謝活性化系非存在下でセリチニブを 20 時間処理した実験 1 の 3.9 µg/mL，実験 2 の 2.8 µg/mL 及び実験 3 の 2.6 µg/mL で小核を有する細胞の出現頻度が増加したが，代謝活性化系非存在下及び存在下でセリチニブを 3 時間処理した実験では，小核を有する細胞の出現頻度は増加しなかった。小核を有する細胞の出現頻度が増加した濃度における細胞数は，陰性対照を 100%とした場合のそれぞれ 54.1%（実験 1），52.5%（実験 2）及び 67.3%（実験 3）であった。

以上，本試験条件下において，セリチニブは弱い小核誘発性を示した。

4.6 ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験

本試験[Table 2.6.7.8 E-0714901]は，ヒト末梢血リンパ球を用い，セリチニブの小核誘発性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した。セリチニブ処理濃度は，代謝活性化系非存在下の 44 時間処理では 2.6～18.6 µg/mL（実験 1），代謝活性化系非存在下の 3 時間処理及び 41 時間回復では 4.9～16.4 µg/mL（実験 2），代謝活性化系存在下の 3 時間処理及び 41 時間回復では 4.3～18.6 µg/mL（実験 1）と設定した。

いずれの実験においても，セリチニブ処理による小核を有する細胞の出現頻度の増加はみられなかった。

以上，本試験条件下において，セリチニブは小核誘発性を示さなかった。

4.7 ラットを用いた小核試験

本試験[Table 2.6.7.9A-1370166]は，セリチニブの小核誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群各 6 例の雄性 Wistar Hannover 系ラットに，0，200，1000 及び 2000 mg/kg の用量のセリチニブを 24 時間間隔で 2 回強制経口投与し，2 回目の投与 24 時間後に骨髄塗抹標本を作製した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。

セリチニブ投与群において小核を有する多染性赤血球数の増加はみられなかった。また，正染性赤血球に対する多染性赤血球の比は対照群と同程度であった。

以上，本試験条件下においてセリチニブは小核誘発性を示さなかった。

5 がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。

6 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

本試験[Table 2.6.7.13 A-1370073]は，セリチニブを妊娠ラットに経口投与し，胚・胎児発生への影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した。1 群 27 例又は 29 例の Wistar Hannover 系妊娠ラットに 0，1，10 及び 50 mg/kg/日の用量のセリチニブを 1 日 1 回，妊娠 6 日から 17 日に強制経口投与した。媒体として 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。各群 24 例は妊娠 21 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。各群 3 又は 5 例はトキシコキネティクス用動物として，妊娠 16 日に母動物の血液，妊娠 17 日に胎児の血液を採取した。

死亡はみられず，一般状態の観察においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。50 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。剖検で異常は認められず，黄体数，着床数，生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数及び胎児体重にセリチニブ投与の影響はみられなかった。外表検査，内臓検査及び骨格検査では，セリチニブ投与に起因した変化は認められず，催奇形性はみられなかった。

トキシコキネティクスでは，母動物で用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 6-1）。胎児の血漿中セリチニブ濃度は，10 及び 50 mg/kg/日群で定量され，母動物の血漿中濃度は胎児の血漿中濃度の 7～20 倍であった。

以上，50 mg/kg/日群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが，胎児に対する毒性がみられなかったことから，母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

Table 6-1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における母動物の曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
妊娠 16 日	1	9.75	142
	10	202	2940
	50	831	14900

Source: Table 2.6.7.13 A-1370073

6.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

本試験[Table 2.6.7.11-1370071]は，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定を目的としてGLP非適用で実施した。

1群3例の妊娠ニュージーランドホワイトウサギに0，5，25，50及び100 mg/kg/日の用量のセリチニブを1日1回，妊娠7日から20日に強制経口投与した（Phase I）。また，Phase Iの結果に基づいて追加の検討を行うために，1群2，6及び3例の妊娠ニュージーランドホワイトウサギにそれぞれ0，35及び50 mg/kg/日の用量のセリチニブを1日1回，妊娠7日から20日に強制経口投与した（Phase II）。いずれも媒体として0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。妊娠29日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児外表検査を実施した。

100 mg/kg/日群については，過度の母動物毒性（一般状態不良，体重及び摂餌量の顕著な減少）がみられたため，妊娠14日に全例を切迫殺した。これらの動物では盲腸及び結腸に異常（水様）内容物が認められた。

35 mg/kg/日群の1例及び50 mg/kg/日群の2例で流産がみられた。35及び50 mg/kg/日群で，被毛の汚れ，排糞量減少，体重及び摂餌量の減少が認められた。子宮内検査において，50 mg/kg/日群で後期吸収胚数の増加及び胎児体重の低値がみられた。胎児の外表検査ではセリチニブ投与の影響はみられなかった。

以上の結果に基づき，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量として2，10及び25 mg/kg/日を選択した。

6.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

本試験[Table 2.6.7.13 B-1370072]は，セリチニブを妊娠ウサギに経口投与し，胚・胎児発生への影響を検討することを目的としてGLP適用で実施した。

1群23例又は25例の妊娠ニュージーランドホワイトウサギに0，2，10及び25 mg/kg/日の用量のセリチニブを1日1回，妊娠7日から20日に強制経口投与した。媒体として0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液を使用した。各群20例は妊娠29日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。各群3又は5例はトキシコキネティクス用動物として，妊娠7，13及び19日に母動物の血液，妊娠20日に胎児の血液を採取した。

セリチニブ投与に関連した死亡はみられなかった。25 mg/kg/日群の1例を一般状態不良のため妊娠18日に切迫殺したが，剖検の結果，投与過誤が原因である可能性が考えられた。一般状態の観察においてセリチニブ投与に起因した変化は認められなかった。25 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。剖検で異常は認められず，黄体数，着床数，生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数及び胎児体重にセリチニブ投与の影響はみられなかった。外表検査，内臓検査及び骨格検査では，セリチニブ投与に起因した変化は認められず，催奇形性はみられなかった。

トキシコキネティクスでは，母動物で用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 6-2）。投与回数の増加に伴う曝露量の蓄積はみられなかった。胎児の血漿中セリチニ

ブ濃度は，すべての投与群で定量され，母動物の血漿中濃度は胎児の血漿中濃度の 12.8～18.9 倍であった。

以上，25 mg/kg/日群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ，胎児に対する毒性がみられなかったことから，母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

Table 6-2　　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における母動物の曝露量の要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
妊娠 7 日	2	23.3	347
	10	193	2890
	25	472	7870
妊娠 13 日	2	34.8	543
	10	260	4180
	25	917	18000
妊娠 19 日	2	26.5	403
	10	149	2340
	25	582	11200

Source: Table 2.6.7.13 B-1370072

6.5　　出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施しなかった。

7　　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

8　　その他の毒性試験

8.1　　不純物の安全性評価

セリチニブの製剤中に ICH Q3B ガイドラインで規定されている安全性確認の対象となる不純物は存在しない。一方，セリチニブ原薬中の不純物では不純物A*及び不純物B* の規格値（いずれも [redacted]%以下）が ICH Q3A ガイドラインで規定されている安全性確認の必要な閾値を超えることから，安全性確認の対象となる。

ラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験，並びに GLP 適用 *in vitro* 遺伝毒性試験（ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）では，不純物A*及び不純物B* を各々[redacted]%及び[redacted]%含有するセリチニブ（バッチ番号 0850001）を使用した。ラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の高用量（ラット：50 mg/kg/日，サル：30 mg/kg/日）における不純物A*の投与量はラットで[redacted]mg/kg/日，サルで[redacted]mg/kg/日，不純物B*の投与量はラットで[redacted]mg/kg/日，サルで[redacted]mg/kg/日であった。一方，不純物A* 及び

不純物B*の規格上限値（[redacted]%）及びセリチニブの臨床推奨用量（750 mg/日）を基に算出したヒトにおける不純物A* 及び不純物B* の推定最大投与量は，いずれも[redacted]mg/kg/日（体重 60 kg で算出）であった。したがって，ラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における不純物A* 及び不純物B* の最大投与量は，ヒトにおける推定最大投与量を上回ることが確認された。

以上のことから，不純物A* 及び不純物B* の規格値までの安全性はセリチニブの毒性試験において評価されているものと判断した。

8.2 光毒性試験

8.2.1 *In vitro* 光毒性試験

本試験[Table 2.6.7.16 A-0770606]は，マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法によりセリチニブの光毒性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した。セリチニブ処理濃度は，実験 1 及び実験 2 のいずれも 0.125～16.00 μg/mL と設定した。マウス線維芽細胞をセリチニブで 1 時間処理した後，紫外線照射群は 5.0 ± 0.3 J/cm2 の紫外線 A 波を 50 分間照射し，紫外線非照射群は暗所に 50 分間放置した。

実験 1 では，細胞生存率が 50%低下するセリチニブ濃度は紫外線非照射群及び照射群でそれぞれ 4.4 μg/mL 及び 0.54 μg/mL であり，光刺激係数は 8.1 であった。

実験 2 では，細胞生存率が 50%低下するセリチニブ濃度は紫外線非照射群及び照射群でそれぞれ 4.9 μg/mL 及び 0.97 μg/mL であり，光刺激係数は 5.1 であった。

OECD 試験ガイドライン 432 の基準に従い，セリチニブは光毒性を有する物質と判定された。

8.2.2 マウスを用いた光毒性試験

本試験[Table 2.6.7.16 B-1270757]は，マウスにセリチニブを経口投与したときの光毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した。

1 群 6 例の雌性 BALB/c 系マウスに，0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液（媒体，第 1 群），100 mg/kg/日の用量のスパルフロキサシン（陽性対照，第 2 群及び第 3 群），10 mg/kg/日の用量のセリチニブ（第 4 群及び第 5 群），30 mg/kg/日の用量のセリチニブ（第 6 群及び第 7 群）及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブ（第 8 群及び第 9 群）を 1 日 1 回，3 日間強制経口投与した。第 3 群には少なくとも 10 J/cm2 の紫外線 A 波を 60～90 分間，第 5 群，第 7 群及び第 9 群には少なくとも 10 J/cm2 の紫外線 A 波を 165～195 分間各投与後に照射した。最終投与翌日に所定の器官を採取した。また，1 群 9 例の雌性 BALB/c 系マウスをトキシコキネティクス用動物として別途設定し，10，30 及び 100 mg/kg/日の用量のセリチニブを 3 日間強制経口投与した。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として，第 7 群で投与 3 日目の紫外線照射 1～2 時間後に半眼が，第 9 群で投与 2 日目の紫外線照射 1～2 時間後に半眼及び自発運動低下がみられた。第 3 群では投与 2 日目の紫外線照射 1～2 時間後から半眼が，投与 3 日目の紫外線照射 1～2 時間後から自発運動増加がみられ，これらの変化は投与 4 日目も認められた。また，第 1 群の 1

例で投与 2 日目以降半眼がみられ，耳介リンパ節の重量及び細胞数は高値を示した。体重測定において，セリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。

局所（左右の耳介及び尾）に対する刺激性にセリチニブ投与による影響はみられなかった。また，耳介重量，耳介リンパ節の重量及び耳介リンパ節の細胞数には，セリチニブ投与群と第 1 群との間に統計学的に有意な差は認められず，紫外線 A 波照射群及び非照射群を比較した場合においても統計学的に有意な差はみられなかった。第 3 群では，局所（左右の耳介及び尾）に投与 1 日目から紅斑がみられ，投与 2 日目から浮腫がみられた。また，耳介重量，耳介リンパ節の重量及び耳介リンパ節の細胞数には，第 1 群または第 2 群と比較して，統計学的に有意な増加が認められた。

トキシコキネティクスでは，用量の増加に伴うセリチニブの曝露量の増加が認められた（Table 8-1）。また，剖検時に第 1 群及び第 4 群～第 9 群の血液及び皮膚組織を採取し，セリチニブ濃度を測定した結果，いずれのセリチニブ投与群においても，紫外線照射の有無にかかわらず，皮膚組織中濃度は血漿中濃度より約 10 倍高い値を示した。

以上，本試験条件下において，セリチニブは光毒性を示さなかった。

Table 8-1　　マウスを用いた光毒性試験における曝露量の要約

試験日	用量（mg/kg/日）	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)
3 日	10	178	2450
	30	875	14300
	100	2660	47200

Source: Table 2.6.7.16 B-1270757

9　　考察及び結論

セリチニブの毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びその他の毒性試験（光毒性試験）を実施した。

サルを用いた用量漸増単回投与毒性試験における概略の致死量は 250 mg/kg 超であった。

ラットを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験及びサルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験では，セリチニブ投与により，肝胆道系，消化管，膵臓，造血系及び甲状腺に変化がみられ，ラットではリン脂質症も認められた。肝胆道系に対する影響として，ラット及びサルで肝トランスアミナーゼの上昇がみられ，主に肝外胆管に炎症性変化が認められた。炎症性変化は近接する十二指腸（ラット及びサル）及び膵臓（ラット）においてもみられ，ラットでは単球数，好中球数，リンパ球数，血小板数及びフィブリノゲンの増加を伴った。セリチニブを単回経口投与したときの未変化体の糞中排泄率はラットで約 80%，サルで約 60%であること[2.6.4-6.1 項]から，これらの変化は，肝外胆管におけるセリチニブ濃度が高いことに関連していると考えられた。消化管に関連した所見として，十二指腸の炎症性変化のほか，サルで嘔吐及び液状便が認められた。膵臓への影響として，ラットでは炎症性変化に加え，腺房萎縮が認められた。サルでは，膵臓の

チモーゲン顆粒の減少が 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験で認められたが，変化の程度は軽度で，休薬により回復し，13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験ではみられていないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。造血系への影響として，ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験では，赤血球パラメータの変化（網状赤血球数，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少，赤血球数，ヘモグロビン及び血小板数の増加），脾臓の造血低下，胸腺の萎縮及びリンパ球融解，骨髄の低細胞性が認められ，サルを用いた 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験の高用量では網状赤血球数の減少，胸腺のリンパ球枯渇及び骨髄の低細胞性が認められた。これらの変化は，ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験並びにサルを用いた 13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験では高用量においても認められず，ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験ではごく軽度の赤血球パラメータの変化（ヘマトクリット，ヘモグロビン，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少）が認められたのみであった。甲状腺への影響として，ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では甲状腺ホルモンの増加が認められたが，関連する病理組織学的変化はみられず，26 週間反復投与毒性試験においても甲状腺に病理組織学的変化は認められなかった。サルでは，4 週間反復投与毒性試験で濾胞の小型化がみられたが，13 週間反復投与毒性試験では 1 例で甲状腺刺激ホルモンの増加及び濾胞細胞の過形成が認められたのみで，39 週間反復投与毒性試験では甲状腺に変化はみられなかった。このように，サルで認められた甲状腺の所見には一貫性がなく，サルの甲状腺の重量及び形態は一般的にばらつきが大きいことから，甲状腺の変化とセリチニブ投与との関連性は明らかではなかった。ラットでは，泡沫状肺胞マクロファージ集簇及び肝内胆管の上皮空胞化がみられ，4 週間反復投与毒性試験において肺及び肝臓の透過型電子顕微鏡検査を実施した結果，肺胞マクロファージ及び肝内胆管上皮にリン脂質症を示唆する変化として層状構造物が観察された。リン脂質症は薬物投与により複数の器官で認められることが報告されている（Chatman et al. 2009）。ラットを用いた反復投与毒性試験でみられた腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇は肺の病理組織学的変化と類似しており，この変化もリン脂質症であると考えられた。サルでは，腸間膜リンパ節の洞組織球症が 4 週間及び 39 週間反復投与毒性試験で認められ，大十二指腸乳頭粘膜固有層のマクロファージ浸潤が 39 週間反復投与毒性試験で認められたが，これらの変化の程度は概ねごく軽度から軽度であった。

反復投与毒性試験で認められた変化はいずれも休薬により回復性を示した。

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験においてセリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さず，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験においてセリチニブは染色体構造異常誘発性を示さなかった。また，セリチニブはヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で染色体数的異常（倍数性）誘発性，ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験で弱い小核誘発性を示したが，ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験及びラットを用いた小核試験において小核誘発性を示さなかった。これらの結果から，セリチニブが遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物毒性（体重増加抑制及び摂餌量の減少）が発現した用量で，胚・胎児に対する影響はみられず，催奇形性はみられなかった。

In vitro 光毒性試験においてセリチニブは光毒性を有する物質と判定されたが，マウスを用いた光毒性試験では 100 mg/kg/日までの投与において光毒性は認められなかった。

セリチニブ原薬中の不純物である不純物A* 及び不純物B* は，ICH ガイドラインに定められている安全性の確認が必要な閾値を超える規格値が設定されている。これら不純物の安全性はセリチニブのラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験，並びに *in vitro* 遺伝毒性試験（ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）で評価されているものと判断した。

4 週間以上の反復経口投与毒性試験の最大耐量又は無毒性量及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）の胎児に対する無毒性量における曝露量を，臨床推奨用量（750 mg）における曝露量と比較した（Table 9-1）。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の最大耐量又は無毒性量における AUC0-24h は，臨床推奨用量における AUC0-24h の 0.9～1.0 倍であった。また，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における AUC0-24h は，臨床推奨用量における AUC0-24h に比べて低かったことから，添付文書案に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。」と記載し，妊婦，妊娠している可能性のある婦人及び妊娠可能な女性における使用を制限するよう指示している。

*** 新薬承認情報提供時に置き換えた**

Table 9-1 毒性試験の無毒性量又は最大耐量における曝露量と臨床推奨用量（750 mg）における曝露量との比較

動物種及び試験の種類	無毒性量又は最大耐量（mg/kg/日）[a]	体表面積換算用量（mg/m^2/日）[b]	AUC0-24h（ng·h/mL）[c]	Cmax（ng/mL）[c]	比較（動物／ヒト）[d]	
					AUC	Cmax
ラット						
4 週間	50（最大耐量）	300	33700	2210	1.42	2.01
13 週間	30（最大耐量）	180	30350	1840	1.28	1.67
26 週間	20（最大耐量）	120	22100	1275	0.93	1.16
胚・胎児発生	50（無毒性量）	300	14900	831	0.63	0.76
サル						
4 週間	30（最大耐量）	360	34700	1725	1.46	1.57
13 週間	30（最大耐量）	360	24450	1375	1.03	1.25
39 週間	30（無毒性量）	360	24100	1345	1.01	1.22
ウサギ						
胚・胎児発生	25（無毒性量）	300	11200	582	0.47	0.53

a = 最大耐量はセリチニブ投与に関連した死亡及び重篤な毒性がみられない用量
b = 体重換算用量（mg/kg）から体表面積換算用量（mg/m^2）への算出には，ラットで換算係数 6，サル及びウサギで換算係数 12，ヒトで体重 60 kg，換算係数 37 を使用した
c = 最終検査日の測定値（反復投与毒性試験は雌雄の平均値）
d = *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者に 750 mg を経口投与したときの曝露量（Cmax: 1100 ng/mL, AUC0-24h: 23800 ng·h/mL；CLDK378X2101 試験）と比較した
Sources: Table 2.6.7.7 A-0970416，Table 2.6.7.7 B-1270164，Table 2.6.7.7 C-1370208，Table 2.6.7.7 D-0970612, Table 2.6.7.7 E-1270165，Table 2.6.7.7 F-1370280，Table 2.6.7.13 A-1370073，Table 2.6.7.13 B-1370072

以上のことから，セリチニブの毒性試験成績は，添付文書（案）に規定した用法・用量での他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療を目的とした患者への使用を支持するものと考えられた。

10 参考資料

[Chatman LA, Morton D, Johnson TO, et al. (2009)] A Strategy for Risk Management of Drug-Induced Phospholipidosis. Toxicologic Pathology; 37:997-1005.

2.6.7　毒性試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティックス試験一覧表 7
2.6.7.3 トキシコキネティックス試験成績一覧表 8
2.6.7.4 GLP 適用毒性試験で使用した原薬 10
2.6.7.5 単回投与毒性試験 11
2.6.7.6 反復投与毒性試験 12
2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 20
2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 30
2.6.7.7 C 反復投与毒性試験 43
2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 55
2.6.7.7 E 反復投与毒性試験 59
2.6.7.7 F 反復投与毒性試験 65
2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 70
2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 71
2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験 74
2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験 77
2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験 80
2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 82
2.6.7.10 がん原性試験 83
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 84
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 85
2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 86
2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 88
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 局所刺激性試験 91
2.6.7.16 A その他の毒性試験－その他の試験 92
2.6.7.16 B その他の毒性試験－その他の試験 93

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum drug concentration	最高薬物濃度
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LLNA	Local Lymph Node Assay	局所リンパ節試験
UV	Ultra-Violet	紫外線
UVA	Ultra-Violet A	紫外線 A 波

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Monkey, Cynomolgus	Oral (gavage)	Single dose	20, 60, 120, 250 (Day 1, 6, 12, 19)	No	Novartis, United States	[0770888]	4.2.3.1-1
Repeated-dose toxicity:	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	2-week	0, 25, 100	No	Novartis, Switzerland	[0770561]	4.2.3.2-1
	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	2-week (every fourth day; Day 1, 5, 9, 13)	0, 10, 50, 100	No	Novartis, United States	[0870025]	4.2.3.2-2
	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	4-week (daily and in cycle: Monday, Thursday, Saturday)	Daily: 0, 25, 50 In cycle: 0, 50, 100	No	Novartis, United States	[0970057]	4.2.3.2-3
	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	4-week	0, 7.5, 25, 75→50	Yes	Novartis, United States	[0970416]	4.2.3.2-4
	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	13-week	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted] United States	[1270164]	4.2.3.2-5
	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	26-week	0, 3, 10, 20	Yes	[redacted] United States	[1370208]	4.2.3.2-6
	Monkey, Cynomolgus	Oral (gavage)	2-week	0, 10, 40, 100	No	Novartis, United States	[0870126]	4.2.3.2-7
	Monkey, Cynomolgus	Oral (gavage)	4-week	0, 3, 10, 30	Yes	Novartis, United States	[0970612]	4.2.3.2-8
	Monkey, Cynomolgus	Oral (gavage)	13-week	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted] United States	[1270165]	4.2.3.2-9
	Monkey, Cynomolgus	Oral (gavage)	39-week	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted] United States	[1370280]	4.2.3.2-10

2.6.7.1 毒性試験一覧（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Genotoxicity:	Salmonella typhimurium	*In vitro*	Not applicable	1.875-1000 µg/well (±S9)	No	Novartis, Switzerland	[0613212]	4.2.3.3.1-1
	Salmonella typhimurium	*In vitro*	Not applicable	0.064-500 µg/plate (±S9)	Yes	[redacted] United Kingdom	[0970421]	4.2.3.3.1-2
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	Not applicable	-S9: 1-6 µg/mL +S9: 4-16 µg/mL	No	[redacted] United Kingdom	[0870222]	4.2.3.3.1-3
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	Not applicable	-S9: 0.05-12.00 µg/mL +S9: 0.01-22.00 µg/mL	Yes	[redacted] United Kingdom	[0970419]	4.2.3.3.1-4
	TK6 cells (human lymphoblastoid origin)	*In vitro*	Not applicable	-S9: 1.0-7.8 µg/mL +S9: 2.0-33.1 µg/mL	No	Novartis, Switzerland	[0614110]	4.2.3.3.1-5
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	Not applicable	-S9: 2.6-18.6 µg/mL +S9: 4.3-18.6 µg/mL	No	Novartis, Switzerland	[0714901]	4.2.3.3.1-6
	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	Two administrations with 24-hour interval	0, 200, 1000, 2000	Yes	[redacted] United Kingdom	[1370166]	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity:	Not conducted							
Reproductive and development toxicity:	Rat, Wistar Hannover	Oral (gavage)	Gestation day 6-17	0, 1, 10, 50	Yes	[redacted] Canada	[1370073]	4.2.3.5.2-1
	Rabbit, New Zealand White	Oral (gavage)	Gestation day 7-20	0, 5, 25, 35, 50, 100	No	[redacted] Canada	[1370071]	4.2.3.5.2-2
	Rabbit, New Zealand White	Oral (gavage)	Gestation day 7-20	0, 2, 10, 25	Yes	[redacted] Canada	[1370072]	4.2.3.5.2-3

a = Unless otherwise specified.

2.6.7.1 毒性試験一覧（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Local tolerance:	Not conducted							
Other toxicity studies:	Mouse Balb/c 3T3 fibroblast cells	*In vitro*	Not applicable	0.125-16.0 µg/mL	No	Novartis, Switzerland	[0770606]	4.2.3.7.7-1
	Mouse, BALB/c	Oral (gavage)	3-day	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted] France	[1270757]	4.2.3.7.7-2

a = Unless otherwise specified.

2.6.7.2 トキシコキネティックス試験一覧表

Study type	Test system	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
An oral (gavage) pilot toxicity study in male monkeys	Monkey	Oral (gavage)	20, 60, 120, 250	No	[0770888]	4.2.3.1-1
2-week oral (gavage) exploratory study in male rats	Rat	Oral (gavage)	0, 25, 100	No	[0770561]	4.2.3.2-1
2-week (4 doses total) oral (gavage) pilot toxicity study in male rats	Rat	Oral (gavage)	0, 10, 50, 100	No	[0870025]	4.2.3.2-2
4-week exploratory oral (gavage) pilot toxicity study in male rats with a 4-week recovery period	Rat	Oral (gavage)	Daily: 25, 50 In cycle: 50, 100	No	[0970057]	4.2.3.2-3
4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	Rat	Oral (gavage)	0, 7.5, 25, 75→50	Yes	[0970416]	4.2.3.2-4
13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase	Rat	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	Yes	[1270164]	4.2.3.2-5
26-Week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with an 8-Week Recovery Phase	Rat	Oral (gavage)	0, 3, 10, 20	Yes	[1370208]	4.2.3.2-6
2-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in monkeys	Monkey	Oral (gavage)	0, 10, 40, 100	No	[0870126]	4.2.3.2-7
4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period	Monkey	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	Yes	[0970612]	4.2.3.2-8
13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase	Monkey	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	Yes	[1270165]	4.2.3.2-9
39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase	Monkey	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	Yes	[1370280]	4.2.3.2-10
An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat	Rat	Oral (gavage)	0, 1, 10, 50	Yes	[1370073]	4.2.3.5.2-1
An oral gavage embryo-fetal development study in the rabbit	Rabbit	Oral (gavage)	0, 2, 10, 25	Yes	[1370072]	4.2.3.5.2-3
Assessment of phototoxic potential with the murine Local Lymph Node Assay (UV-LLNA by oral route)	Mouse	Oral (gavage)	10, 30, 100	Yes	[1270757]	4.2.3.7.7-2

2.6.7.3 トキシコキネティックス試験成績一覧表

Steady state AUC0-24h (ng.h/mL)

Daily dose, base (mg/kg)	Rats Male	Female	Monkeys Male	Female	Rabbits Female	Humans	Route of Administration	Study no.	Location in CTD
1	-	142	-	-	-	-	Oral	1370073	4.2.3.5.2-1
2	-	-	-	-	403	-	Oral	1370072	4.2.3.5.2-3
3	2010	1720	-	-	-	-	Oral	1270164	4.2.3.2-5
3	2090	1430	-	-	-	-	Oral	1370208	4.2.3.2-6
3	-	-	1040	1020	-	-	Oral	0970612	4.2.3.2-8
3	-	-	453	363	-	-	Oral	1270165	4.2.3.2-9
3	-	-	422	861	-	-	Oral	1370280	4.2.3.2-10
7.5	4490	1780	-	-	-	-	Oral	0970416	4.2.3.2-4
10[a]	3920 (AUC0-72h)	-	-	-	-	-	Oral	0870025	4.2.3.2-2
10	10200	9790	-	-	-	-	Oral	1270164	4.2.3.2-5
10	10200	7940	-	-	-	-	Oral	1370208	4.2.3.2-6
10	-	-	4080	5010	-	-	Oral	0870126	4.2.3.2-7
10	-	-	8250	4030	-	-	Oral	0970612	4.2.3.2-8
10	-	-	3700	3740	-	-	Oral	1270165	4.2.3.2-9
10	-	-	3530	5430	-	-	Oral	1370280	4.2.3.2-10
10	-	2940	-	-	-	-	Oral	1370073	4.2.3.5.2-1
10	-	-	-	-	2340	-	Oral	1370072	4.2.3.5.2-3
12.5[b]	-	-	-	-	-	23800	Oral	CLDK378X2101	-
20	22400	21800	-	-	-	-	Oral	1370208	4.2.3.2-6
25	11100	-	-	-	-	-	Oral	0770561	4.2.3.2-1
25	26800 (AUC0-96h)	-	-	-	-	-	Oral	0970057	4.2.3.2-3
25	14300	14800	-	-	-	-	Oral	0970416	4.2.3.2-4
25	-	-	-		11200	-	Oral	1370072	4.2.3.5.2-3

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Steady state AUC0-24h (ng.h/mL)

Daily dose, base (mg/kg)	Rats		Monkeys		Rabbits	Humans	Route of Administration	Study no.	Location in CTD
	Male	Female	Male	Female	Female				
30	29600	31100	-	-	-	-	Oral	1270164	4.2.3.2-5
30	-	-	37700	31700	-	-	Oral	0970612	4.2.3.2-8
30	-	-	29900	19000	-	-	Oral	1270165	4.2.3.2-9
30	-	-	23100	25100	-	-	Oral	1370280	4.2.3.2-10
40	-	-	30800	41900	-	-	Oral	0870126	4.2.3.2-7
50[a]	19300 (AUC0-72h)	-	-	-	-	-	Oral	0870025	4.2.3.2-2
50	50400 (AUC0-96h)	-	-	-	-	-	Oral	0970057	4.2.3.2-3
50[c]	51800 (AUC0-96h)	-	-	-	-	-	Oral	0970057	4.2.3.2-3
50	32800	34600	-	-	-	-	Oral	0970416	4.2.3.2-4
50	-	14900	-	-	-	-	Oral	1370073	4.2.3.5.2-1
100	43100	-	-	-	-	-	Oral	0770561	4.2.3.2-1
100[a]	48600 (AUC0-72h)	-	-	-	-	-	Oral	0870025	4.2.3.2-2
100[c]	71500 (AUC0-96h)	-	-	-	-	-	Oral	0970057	4.2.3.2-3
100	-	-	50600	36900	-	-	Oral	0870126	4.2.3.2-7

a = Animals were dosed every fourth day.
b = Human pharmacokinetic data obtained in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase following 750 mg dosing
c = Animals were dosed on Mondays, Thursdays, and Saturdays.

2.6.7.4 GLP 適用毒性試験で使用した原薬

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities (according to current HPLC method)					Study number	Study type	Location in CTD
		不純物 A*	不純物 B*	不純物 C*	不純物 D*	不純物 E*			
Proposed specification	[redacted]	≤[redacted]%	≤[redacted]%	≤[redacted]%	≤[redacted]%	≤[redacted]%			
0850001	- [a]	<[redacted] [b]	[redacted] [c]	-	-	[redacted]	[0970057]	4-week exploratory, male rats [d]	4.2.3.2-3
							[0970416]	4-week, rats	4.2.3.2-4
							[0970612]	4-week, monkeys	4.2.3.2-8
							[0970421]	Reverse Mutation	4.2.3.3.1-2
							[0870222]	Chromosome aberrations [d]	4.2.3.3.1-3
							[0970419]	Chromosome aberrations	4.2.3.3.1-4
1251005	[redacted]	<[redacted] [b]	[redacted]	<[redacted] [b]	-	<[redacted] [b]	[1270164]	13-week, rats	4.2.3.2-5
							[1270165]	13-week, monkeys	4.2.3.2-9
							[1370073]	Embryo-fetal development, rat	4.2.3.5.2-1
							[1370071]	Dose range finding, embryo-fetal development, rabbit [d]	4.2.3.5.2-2
							[1370072]	Embryo-fetal development, rabbit	4.2.3.5.2-3
1051003	[redacted]	<[redacted] [b]	[redacted]	[redacted]	-	<[redacted] [b]	[1370166]	Micronuclei in bone marrow, rats	4.2.3.3.2-1
1010000566	[redacted]	-	<[redacted] [b]	[redacted] [e]	-	<[redacted] [b]	[1370208]	26-week, rats	4.2.3.2-6
							[1370280]	39-week, monkeys	4.2.3.2-10
1151004	[redacted]	<[redacted] [b]	[redacted]	-	-	[redacted]	[1270757]	UV-LLNA, mice	4.2.3.7.7-2

a = Not part of the specification at time of batch release, [redacted]% by titration; b = reporting limit: [redacted] c = value provided considering the UV response factor of [redacted] d = non-GLP study; e = value provided considering the UV response factor of [redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration (Vehicle/ formulation)</th><th>Doses, base (mg/kg)</th><th>Gender and no. per group</th><th>Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)</th><th>Approximate Lethal Dose (mg/kg)</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP compliance</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Monkey/ Cynomolgus</td><td>Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]</td><td>20, 60, 120, 250 (Day 1, 6, 12, 19, test article was dosed as LDK378 phosphate)</td><td>2 males</td><td>> 250</td><td>> 250</td><td>There was no mortality.
Clinical observations
≥ 120 mg/kg: fecal changes (diarrhea, soft feces)
250 mg/kg: emesis with feed
Clinical chemisty (one male)
≥ 120 mg/kg: increases in aspartate aminotransferase (3-5 fold), alanine aminotransferase (approximately 2-fold) and creatine kinase; decrease in cholesterol
250 mg/kg: minimal decreases in chloride and calcium
Summary of plasma concentrations
<table>
<tr><th>Day</th><th>Dose (mg/kg)</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>AUC0-96h (ng.h/mL)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>20</td><td>394</td><td>10200</td></tr>
<tr><td>6</td><td>60</td><td>912</td><td>34800</td></tr>
<tr><td>12</td><td>120</td><td>1300</td><td>50100</td></tr>
<tr><td>19</td><td>250</td><td>1250</td><td>68500</td></tr>
</table></td><td>No</td><td>[0770888]</td><td>4.2.3.1-1</td></tr>
</table>

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Daily dose, base (mg/kg)	Gender and no. per group	No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/ Wistar Hannover	Oral (gavage) (0.5% methyl cellulose solution containing 0.5% Tween 80)	2-week	0, 25, 100 (test article was dosed as LDK378 phosphate)	5 males/group	Not applicable	25 mg/kg/day Minimal to slight decrease in body weight gain, minimal decrease in food consumption Hematology: minimal decreases in hematocrit and hemoglobin ≥ 25 mg/kg/day Hematology: dose-related decreases in reticulocyte count, mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin Clinical chemistry: mild increase in globulin; mild to marked decreases in triglycerides, glucose and albumin; slight decrease in phosphorus Histopathology: liver (bile duct vacuolation/hypertrophy), lung (presence of alveolar macrophages), glandular stomach (erosion), adrenal gland (cortical vacuolation, cortical single cell necrosis) 100 mg/kg/day Piloerection, moderate body weight loss, marked decrease in food consumption Hematology: minimal increases in red blood cell count, hemoglobin and platelet count; moderate to marked increases in total white blood cell count, neutrophil count, monocyte count	[0770561]	4.2.3.2-1

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration (vehicle/ formulation)</th><th>Duration of dosing</th><th>Daily dose, base (mg/kg)</th><th>Gender and no. per group</th><th>No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)</th><th>Noteworthy findings</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Rat/ Wistar Hannover</td><td>Oral (gavage) (0.5% methyl cellulose solution containing 0.5% Tween 80)</td><td>2-week</td><td>0, 25, 100 (test article was dosed as LDK378 phosphate)</td><td>5 males/group</td><td>Not applicable</td><td>100 mg/kg/day (continued)
Clinical chemistry: moderate increase in aspartate aminotransferase; increase in creatine kinase; mild decrease in alkaline phosphatase; minimal to moderate decreases in urea, total bilirubin and cholesterol; minimal decreases in sodium, magnesium and potassium
Organ weights: decreases in thymus and spleen
Histopathology: liver (focal/multifocal necrosis of hepatocytes, single cell necrosis of hepatocytes, subacute peri-/cholangiolitis), sternal bone marrow (hypocellularity, increase in fat cells), spleen (absence of hemopoiesis), mesenteric lymph node (focal/multifocal necrosis of cortex/paracortex, increase in aggregates of histiocytes, inflammation in the mesentery, reduction/absence of germinal center development), thymus (cortical atrophy, lymphocytolysis), mandibular lymph node (lymphoid atrophy of cortex/paracortex, reduction of germinal center development), small intestine (neutrophilic cell infiltration in the tip of the villi)
Summary of plasma concentrations
<table>
<tr><th>Day</th><th>Dose (mg/kg)</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>AUC0-24h (ng.h/mL)</th></tr>
<tr><td>14</td><td>25</td><td>750</td><td>11100</td></tr>
<tr><td></td><td>100</td><td>2130</td><td>43100</td></tr>
</table>
</td><td>[0770561]</td><td>4.2.3.2-1</td></tr>
</table>

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration (vehicle/ formulation)</th><th>Duration of dosing</th><th>Daily dose, base (mg/kg)</th><th>Gender and no. per group</th><th>No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)</th><th>Noteworthy findings</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Rat/ Wistar Hannover</td><td>Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]</td><td>2-week (every fourth day; Day 1, 5, 9, 13)</td><td>0, 10, 50, 100 (test article was dosed as LDK378 phosphate)</td><td>5 males/group</td><td>100</td><td>≥ 50 mg/kg/day: slight decrease in body weight gain, decrease in food consumption (first week)
Summary of plasma concentrations
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th colspan="2">Day 1</th><th colspan="2">Day 13</th></tr>
<tr><th>Cmax</th><th>AUC0-72h</th><th>Cmax</th><th>AUC0-72h</th></tr>
<tr><td>10</td><td>211</td><td>4070</td><td>180</td><td>3920</td></tr>
<tr><td>50</td><td>706</td><td>18500</td><td>686</td><td>19300</td></tr>
<tr><td>100</td><td>899</td><td>37400</td><td>1010</td><td>48600</td></tr>
</table>
Cmax:(ng/mL), AUC0-72h:(ng.h/mL)</td><td>[0870025]</td><td>4.2.3.2-2</td></tr>
</table>

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Daily dose, base (mg/kg)	Gender and no. per group	No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/ Wistar Hannover	Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]	4-week (daily or in cycle: Monday, Thursday, Saturday)	Daily: 0, 25, 50 In cycle: 0, 50, 100	Main: 5 males/group, Recovery: 5 males/group, Plasma/tissue toxicokinetic analysis: 12 males/group (25, 50 mg/kg in daily, 100 mg/kg in cycle), 2 males/group (50 mg/kg in cycle)	Not applicable	Daily ≥ 25 mg/kg/day Piloerection, decreased in body weight and body weight gain Clinical chemistry: increase in globulin Histopathology: biliopancreatic duct (epithelial mixed cell inflammation and vacuolation, necrosis, hyperplasia), mesenteric lymph node (increase in macrophage aggregates, lymphoid hyperplasia of paracortex), liver (epithelial vacuolation of bile duct) 50 mg/kg/day Dehydration, hunched posture, decreased locomotor activity, decrease in food consumption Hematology: increase in neutrophil count Organ weight: increases in liver and thyroid glands, decrease in thymus Histopathology: biliopancreatic duct (erosion), pancreas (interstitial mixed cell inflammation), mesenteric lymph node (sinus histiocytosis), lung (foamy alveolar macrophages) In cycle ≥ 50 mg/kg/day Piloerection, decreases in body weight gain and food consumption Histopathology: biliopancreatic duct (epithelial mixed cell inflammation and vacuolation, necrosis), mesenteric lymph node (increase in macrophage aggregates, lymphoid hyperplasia of paracortex), liver (epithelial vacuolation of bile duct)	[0970057]	4.2.3.2-3

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration (vehicle/ formulation)</th><th>Duration of dosing</th><th>Daily dose, base (mg/kg)</th><th>Gender and no. per group</th><th>No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)</th><th>Noteworthy findings</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Rat/
Wistar Hannover</td><td>Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]</td><td>4-week (daily or in cycle: Monday, Thursday, Saturday)</td><td>Daily: 0, 25, 50
In cycle: 0, 50, 100</td><td>Main:
5 males/group,
Recovery:
5 males/group,
Plasma/tissue toxicokinetic analysis:
12 males/group (25, 50 mg/kg in daily,
100 mg/kg in cycle),
2 males/group (50 mg/kg in cycle)</td><td>Not applicable</td><td>In cycle (continued)
100 mg/kg/day
Decrease in body weight
Hematology: decrease in lymphocyte count
Clinical chemistry: increase in globulin
Organ weight: decrease in spleen
Histopathology: biliopancreatic duct (hyperplasia, erosion), pancreas (interstitial mixed cell inflammation), mesenteric lymph node (sinus histiocytosis), lung (foamy alveolar macrophages)
Postdose evaluation (histopathology)
Biliopancreatic duct: partial to complete reversibility
Liver (bile duct): complete reversibility
Lung: almost complete reversibility
Mesentric lymph node: partial reversibility
Pancreas: complete reversibility
Summary of plasma concentrations (daily)
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th>Day 1</th><th></th><th>Day 28</th><th></th></tr>
<tr><th>Cmax</th><th>AUC0-96h</th><th>Cmax</th><th>AUC0-96h</th></tr>
<tr><td>25</td><td>1025</td><td>32400</td><td>1345</td><td>26800</td></tr>
<tr><td>50</td><td>1387</td><td>52800</td><td>1575</td><td>50400</td></tr>
</table>
Cmax:(ng/mL), AUC0-96h:(ng.h/mL)
Summary of plasma concentrations (in cycle)
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th>Day 1</th><th></th><th>Day 26</th><th></th></tr>
<tr><th>Cmax</th><th>AUC0-96h</th><th>Cmax</th><th>AUC0-96h</th></tr>
<tr><td>50</td><td>NA</td><td>NA</td><td>1950</td><td>51800</td></tr>
<tr><td>100</td><td>1276</td><td>75700</td><td>1805</td><td>71500</td></tr>
</table>
Cmax:(ng/mL), AUC0-96h:(ng.h/mL)</td><td>[0970057]</td><td>4.2.3.2-3</td></tr>
</table>

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Daily dose, base (mg/kg)	Gender and no. per group	No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/ Wistar Hannover	Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]	4-week (daily or in cycle: Monday, Thursday, Saturday)	Daily: 0, 25, 50 In cycle: 0, 50, 100	Main: 5 males/group, Recovery: 5 males/group, Plasma/tissue toxicokinetic analysis: 12 males/group (25, 50 mg/kg in daily, 100 mg/kg in cycle), 2 males/group (50 mg/kg in cycle)	Not applicable	Tissue exposure was considerably higher than plasma for all tissues measured: heart (30-fold), bone marrow (70-fold), liver (110-fold), spleen (115-fold), lung (180-fold). Exposure in all tissues was similar following a single dose and multiple doses, based on comparison of 24-hour tissue concentrations.	[0970057]	4.2.3.2-3

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Daily dose, base (mg/kg)	Gender and no. per group	No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]	2-week	0, 10, 40, 100	0, 10, 40 mg/kg: 1 male & 1 female 100 mg/kg: 2 males & 2 females	10	40 mg/kg/day Clinical observations: circling ≥ 40 mg/kg/day Clinical observations: hunched posture, soft feces/diarrhea, emesis with feed/apparent compound, decrease in food consumption Gross pathology Thymus: small; cecum, colon and rectum: distention Histopathology Thymus: cortical lymphoid depletion, pancreas: decrease of zymogen granules 100 mg/kg/day One male sacrificed moribund on Day 10 Clinical observations Sacrificed animal: depression, cold to touch, dehydration, hunched posture, absent feces, reduced feces, and emesis with feed/apparent compound, decrease in food consumption Surviving animals: cold to touch, slight decreased locomotor activity, reduced feces Body weight: decrease Hematology Decreases in neutrophil count and reticulocytes Sacrificed animal: increases in neutrophil count, fibrinogen and myeloid:erythroid ratio; decrease in lymphocyte count	[0870126]	4.2.3.2-7

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration (vehicle/ formulation)</th><th>Duration of dosing</th><th>Daily dose, base (mg/kg)</th><th>Gender and no. per group</th><th>No Observed Adverse-Effect Level (mg/kg/day)</th><th>Noteworthy findings</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Monkey/ Cynomolgus</td><td>Oral (gavage) [0.5% (w/v) methyl cellulose solution]</td><td>2-week</td><td>0, 10, 40, 100</td><td>0, 10, 40 mg/kg: 1 male & 1 female
100 mg/kg: 2 males & 2 females</td><td>10</td><td>100 mg/kg/day (continued)
Clinical chemistry
Increases in alanine aminotransferase, total bilirubin
Sacrificed animal: increases in urea, creatinine and phosphorus
Gross pathology
Duodenum, jejunum and ileum: distention; generalized depletion of fat stores
Sacrificed animal
Kidney: dark discolorations, bone marrow: dark discolorations, stomach: distention
Histopathology
Bone marrow: decreased cellularity, increased myeloid:erythroid ratio
Sacrificed animal
Bone marrow: congestion; kidney: multifocal cortical interstitial and vascular mixed cell inflammation, tubular necrosis, tubular mineralization, tubular basophilia, tubular dilatation, cast formation
Summary of plasma concentrations (Day 14)
<table>
<tr><th>Dose (mg/kg)</th><th>Sex</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>AUC0-24h (ng.h/mL)</th></tr>
<tr><td>10</td><td>Male</td><td>275</td><td>4080</td></tr>
<tr><td></td><td>Female</td><td>361</td><td>5010</td></tr>
<tr><td>40</td><td>Male</td><td>1450</td><td>30800</td></tr>
<tr><td></td><td>Female</td><td>2160</td><td>41900</td></tr>
<tr><td>100</td><td>Male</td><td>2140</td><td>50600</td></tr>
<tr><td></td><td>Female</td><td>1710</td><td>36900</td></tr>
</table></td><td>[0870126]</td><td>4.2.3.2-7</td></tr>
</table>

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: [0970416]

Species/strain: Rat/Wistar Hannover　Duration of dosing: 4 weeks　Location in CTD: 4.2.3.2-4

Initial age: Approximately 9-10 weeks at start of dosing　Duration of postdose: 4 weeks　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]　Method of administration: Oral (gavage)　Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: Due to body weight loss and food consumption reductions, Group 4 animals were not dosed on Days 9-12. Dosing resumed at a reduced dose of 50 mg/kg/day on Day 13.

No Observed Adverse-Effect Level: 7.5 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	NA	NA	3830	2230	14400	12200	41200 (75 mg/kg)	22000 (75 mg/kg)
Day 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18500 (50 mg/kg)	20700 (50 mg/kg)
Day 29	NA	NA	4490	1780	14300	14800	32800 (50 mg/kg)	34600 (50 mg/kg)
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	250	157	839	782	11500 (75 mg/kg)	1530 (75 mg/kg)
Day 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1060 (50 mg/kg)	1340 (50 mg/kg)
Day 29	NA	NA	353	133	1060	1320	2030 (50 mg/kg)	2390 (50 mg/kg)
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (% [a])	396.7 g	228.4 g	-1.8	1.3	-3.6	-0.8	-12.3**	-5.6
Body weight gain (% [a])	56.8 g	29.3 g	-9.0	1.7	-27.6*	-19.8	-84.3**	-49.5**
Food consumption (% [a])	21.2 g/day	15.6 g/day	-0.5	1.3	-1.4	-7.7	-17.9**	-10.3**
Clinical observations								
Cold to touch, thin, hunched posture, and/or piloerection	-	-	-	-	-	-	P (75 mg/kg)	P (75 mg/kg)

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Hematology								
Neutrophils (K/uL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.65	2.15
Day 27	0.98	0.64	0.87	0.54	1.44#	1.04	1.61##	1.07#
Lymphocytes (K/uL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.63	-
Day 27	6.50	-	6.69	-	7.35	-	7.01	-
Monocytes (K/uL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.33	0.24
Day 27	0.15	0.10	0.13	0.09	0.17	0.12	0.20#	0.13
Platelets (K/uL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1058.8	1185.8
Day 27	971.6	921.2	989.0	861.4	1016.4	1013.1	1127.3##	1088.5**
Reticulosytes (K/uL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	95.1	143.4
Day 27	206.9	182.4	215.1	187.2	194.7	187.6	208.7	193.7
Fibrinogen (mg/dL): Day 30	255	205	261	202	312##	243##	371##	314##
Clinical chemistry								
Aspartate aminotransferase (U/L)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	144	-
Day 27	97	-	101	-	105	-	120##	-

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Clinical chemistry (continued)								
Alanine aminotransferase (U/L)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	79	-
Day 27	40	-	38	-	47#	-	60#	-
Albumin (g/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.7	3.9
Day 27	4.4	5.0	4.4	4.9	4.3	4.8	4.1**	4.6**
Globulin (g/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.7	2.4
Day 27	2.2	1.8	2.2	1.8	2.5**	2.0**	2.7**	2.4**
Albumin-to-globulin ratio								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.36	1.65
Day 27	2.00	2.75	2.05	2.70	1.70**	2.35**	1.54**	1.89**
Glucose (mg/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	150
Day 27	-	109	-	105	-	111	-	113
Urea (mg/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.3	11.6
Day 27	16.1	18.2	15.4	17.7	17.2	18.7	16.3	18.4
Potassium (mEq/L)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.1	-
Day 27	5.1	-	5.0	-	5.1	-	5.5**	-

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Clinical chemistry (continued)								
Calcium (mg/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.1	-
Day 27	10.6	-	10.4	-	10.7	-	10.9	-
Phosphorus (mg/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.9	-
Day 27	7.6	-	7.1	-	8.4	-	7.9	-
Magnesium (mg/dL)								
Day 9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.3	2.2
Day 27	2.5	2.7	2.5	2.6	2.5	2.7	2.6	2.7
Insulin (ng/mL)								
Day 27	0.373	0.214	0.482	0.305	1.062	0.280	1.539	0.880
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights [b] (%)								
Pituitary	-	0.01413 g	-	-1.8	-	-5.2	-	-22.9**
Prostate	0.74365 g	NA	8.1	NA	-15.5	NA	-31.1**	NA
Spleen	0.70469 g	0.56782 g	0.7	6.4	-5.2	-2.1	-15.0[$]	-20.7*
Thymus	0.47697 g	0.41293 g	-2.1	3.4	-18.9	-9.2	-28.1**	-18.9*
Gross pathology [c]								
Extra-hepatic bile duct								
Dilatation	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	1/10

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology								
Biliopancreatic duct								
Number of examined	8	7	9	9	10	9	6	8
Dilatation								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	2
Grade 2	0	0	0	0	0	0	3	0
Grade 3	0	1	0	0	0	0	1	0
Erosion								
Grade 1	0	1	0	0	2	0	4	4
Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	3
Hyperplasia								
Grade 1	0	1	0	0	1	2	3	5
Grade 2	0	0	0	0	1	0	3	1
Mixed cell inflammation, epithelium								
Grade 1	0	0	0	0	4	4	0	0
Grade 2	0	0	0	0	3	1	3	3
Grade 3	0	1	0	0	3	2	3	5
Necrosis, epithelium								
Grade 1	0	0	0	0	7	5	2	3
Grade 2	0	1	0	0	3	1	4	5
Vacuolation, epithelium								
Grade 1	0	1	0	0	0	0	0	1
Grade 2	0	0	0	0	10	9	5	7
Grade 3	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Extra-hepatic bile duct								
Number of examined	0	0	0	0	0	0	4	1
Dilatation								
Grade 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Grade 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Grade 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	0
Erosion								
Grade 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	0
Grade 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Mixed cell inflammation, epithelium								
Grade 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	1
Mitotic figures increased								
Grade 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1
Grade 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Necrosis								
Grade 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Grade 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	0
Vacuolation, epithelium								
Grade 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	1

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Liver [d]								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Vacuolation, bile duct epithelium								
Grade 1	0	0	0	0	9	8	9	9
Grade 2	0	0	0	0	0	0	1	0
Lung [d]								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Alveolar (foamy) macrophages								
Grade 1	2	0	0	0	1	2	6	1
Mesenteric lymph nodes								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Macrophage aggregates								
Grade 1	0	0	0	0	2	3	3	5
Grade 2	0	0	0	0	1	1	2	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	1
Sinus histiocytosis								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	2
Grade 2	0	0	0	0	0	0	2	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Pancreas								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Acinar atrophy								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	4	1
Mixed cell inflammation, interstitium								
Grade 1	0	1	0	0	0	1	4	4
Grade 2	0	0	0	0	0	0	1	1
Postdose evaluation								
Gross pathology [c]								
Extra-hepatic bile duct								
Dilatation	0/6	0/6	NA	NA	NA	NA	2/6	0/6
Histopathology								
Biliopancreatic duct								
Number of examined	6	4	NA	NA	NA	NA	6	6
Dilatation								
Grade 1	0	0	NA	NA	NA	NA	3	4
Grade 2	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Mixed cell inflammation, epithelium								
Grade 1	2	0	NA	NA	NA	NA	4	3
Grade 2	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Necrosis, epithelium								
Grade 1	1	0	NA	NA	NA	NA	2	0

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Extra-hepatic bile duct								
Number of examined	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Dilatation								
Grade 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mixed cell inflammation, epithelium								
Grade 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Lung								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Alveolar (foamy) macrophages								
Grade 1	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Mesenteric lymph nodes								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Macrophage aggregates								
Grade 1	0	1	NA	NA	NA	NA	3	1
Pancreas								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Acinar atrophy								
Grade 1	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Mixed cell inflammation, interstitium								
Grade 1	1	0	NA	NA	NA	NA	1	0

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: 0970416

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		7.5 (Group 2)		25 (Group 3)		75→50 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; P = Present; Grade 1 = Minimal / very few / very small; Grade 2 = Slight / few / small; Grade 3 = Moderate / moderate number / moderate size; Dunnett's test: *-p≤0.05, **-p≤0.01; Modified T test: #-p≤0.05, ##-p≤0.01; Dunn's test: $-p≤0.05

a = At the end of dosing phase. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

b = Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

c = Number of affected/number of examined

d = Liver and lung specimens were processed for transmission electron microscopy from three animals dosed at 75→50 mg/kg/day and one from the control group to assist in the determination of phospholipidosis. Lamellar bodies were present in the cytoplasmic vacuoles of cells in both alveoli (macrophages) and intra-hepatic biliary duct epithelium in all three treated animals. Control specimens were devoid of these structures.

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: [1270164]

Species/strain: Rat/Wistar Hannover　Duration of dosing: 13 weeks　Location in CTD: 4.2.3.2-5

Initial age: 7-8 weeks at start of dosing　Duration of postdose: 8 weeks　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]　Method of administration: Oral (gavage)　Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: None

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	NA	NA	1330	955	7270	6160	26900	22100
Day 73	NA [a]	NA	2010	1720	10200	9790	29600	31100
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	91.3	67.1	490	382	1720	1470
Day 73	NA [a]	NA	126	115	633	720	1710	1970
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (% [b])	449 g	260 g	-1.8	0	1.1	1.2	-9.8*	-2.7
Body weight gain (% [b])	222 g	88 g	-4.1	-1.1	0	1.1	-19.4*	-9.1
Food consumption	-	-	-	-	-	-	↓ (at many weekly intervals, not statistically)	↓ (statistically significantly at a few weekly intervals)
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Hematology								
Platelets (10^3/μL)								
Day 10	933	917	930	840	947	915	977	984
Day 31	808	747	762	695	838	827	885	924*
Day 58	859	778	822	712	897	808	943*	927*
Day 87	767	719	745	691	824	799	864*	884*
Fibrinogen (mg/dL)								
Day 87	283	201	280	196	286	213	336*	290*
Clinical chemistry								
Total protein (g/dL)								
Day 10	6.4	-	6.6	-	6.6	-	6.8*	-
Day 31	7.1	-	7.2	-	7.4*	-	7.4*	-
Day 58	7.2	-	7.4	-	7.4	-	7.7*	-
Day 87	7.5	-	7.4	-	7.4	-	7.7	-
Albumin (g/dL)								
Day 10	-	4.6	-	4.4	-	4.4	-	4.2*
Day 31	-	4.8	-	4.8	-	4.7	-	4.4*
Day 58	-	5.3	-	5.3	-	5.2	-	4.9*
Day 87	-	5.4	-	5.3	-	5.3	-	4.7*
Globulin (g/dL)								
Day 10	2.4	2.3	2.5	2.3	2.5	2.3	2.7*	2.5*
Day 31	2.6	2.3	2.8	2.4	2.9*	2.5*	3.0*	2.8*
Day 58	2.6	2.3	2.7	2.4	2.8	2.4	3.1*	2.6*
Day 87	2.8	2.5	2.8	2.5	2.9	2.7	3.2*	3.0*

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Clinical chemistry (continued)								
Albumin-to-globulin ratio								
Day 10	1.7	2.0	1.6	1.9	1.7	1.9	1.5*	1.7*
Day 31	1.7	2.1	1.6	2.0	1.6	1.9*	1.5*	1.6*
Day 58	1.8	2.4	1.7	2.3	1.7	2.2	1.5*	1.9*
Day 87	1.7	2.1	1.6	2.1	1.6	2.0	1.4*	1.6*
Cholesterol (mg/dL)								
Day 10	-	69	-	70	-	67	-	67
Day 31	-	71	-	72	-	70	-	76
Day 58	-	74	-	80	-	74	-	88*
Day 87	-	81	-	79	-	80	-	95*
Triglyceride (mg/dL)								
Day 10	268	187	231	166	237	192	248	144
Day 31	258	189	202	155	263	166	181	114*
Day 58	338	246	308	253	304	252	212*	137*
Day 87	179	158	187	197	226	160	126	115
Calcium (mg/dL)								
Day 10	12.1	-	12.1	-	12.1	-	12.5*	-
Day 31	12.3	-	12.0	-	12.4	-	12.6	-
Day 58	11.8	-	11.6	-	12.1	-	12.3	-
Day 87	12.0	-	12.0	-	12.1	-	12.5*	-

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Clinical chemistry (continued)								
Thyroid stimulating hormone (UU/mL)								
Day 10	0.373	0.137	0.300	0.083	0.813	0.091	0.609	0.101
Day 31	0.598	0.110	0.395	NA	0.917	0.100	0.849	0.266
Day 42	0.319	0.134	0.322	0.120	0.721	0.143	0.547	0.178
Day 58	0.257	0.094	0.297	0.080	0.760*	0.087	0.513*	0.141
Day 87	0.341	0.149	0.358	0.126	0.981*	0.123	0.761*	0.258*
Triiodothyronine (ng/mL)								
Day 10	132	-	150*	-	133	-	156*	-
Day 31	152	-	145	-	151	-	164	-
Day 42	111	-	120	-	122	-	133*	-
Day 58	108	-	112	-	111	-	136*	-
Day 87	129	-	139	-	129	-	146*	-
Thyroxine (µg/dL)								
Day 10	-	5.8	-	5.6	-	5.3	-	5.9
Day 31	-	7.9	-	7.9	-	5.2	-	7.4
Day 42	-	5.1	-	6.3	-	6.0	-	6.9
Day 58	-	3.8	-	4.3	-	4.5	-	5.0
Day 87	-	4.4	-	4.9	-	4.8	-	5.7*
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology [c]								
Biliopancreatic duct								
Large	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10	7/10

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology								
Biliopancreatic duct: adjacent to liver								
Number of examined	8	10	10	10	10	10	9	10
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	2	2	1	0	3	3
Slight	0	0	0	0	0	0	6	4
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Dilatation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	7	2
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	3	2	1	2	6	4
Slight	0	0	2	2	3	7	2	2
Hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	7	2
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	1	1	1	3	2	2
Slight	0	0	1	0	0	3	5	5
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	3
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	1	0	1	2	1	3
Slight	0	0	0	0	3	3	6	7
Moderate	0	0	0	0	5	3	2	0

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Biliopancreatic duct: adjacent to duodenum								
Number of examined	8	8	9	8	10	10	10	10
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	4	1	1	0	6	0
Slight	0	0	0	0	0	0	4	4
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Dilatation								
Minimal	0	0	1	0	0	0	4	3
Slight	0	0	0	0	0	0	4	2
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	1	2	3	5	5	3
Slight	0	0	1	1	1	3	1	1
Hyperplasia								
Minimal	0	0	1	0	0	0	4	3
Slight	0	0	0	0	0	0	4	2
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	0	2	2	1	6	1
Slight	0	0	0	0	0	0	2	7
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	1
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	1	0	0	0	1	3
Slight	0	0	0	0	4	3	8	7
Moderate	0	0	0	0	6	7	1	0

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Biliopancreatic duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	8	8	9	7	8	9	10	10
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	3	3	1	2	6	3
Slight	0	0	1	0	0	0	4	5
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	2
Dilatation								
Minimal	0	0	2	0	1	2	3	2
Slight	0	0	2	0	0	0	1	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	5	6
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	1	0	1	2	2	4
Slight	0	0	1	0	0	1	0	0
Hyperplasia								
Minimal	0	0	2	0	1	2	3	2
Slight	0	0	2	0	0	0	1	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	5	6
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	1	1	1	1	2	1
Slight	0	0	0	0	0	0	4	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	4	5
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Biliopancreatic duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	8	8	9	7	8	9	10	10
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	3
Slight	0	0	0	0	4	1	5	2
Moderate	0	0	0	0	2	8	2	5
Marked	0	0	0	0	1	0	0	0
Duodenum: major papilla								
Number of examined	9	8	9	10	9	6	9	9
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	2	1	1	0	0	4
Dilatation, duct lumen								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	4
Slight	0	0	0	0	0	0	4	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	4
Slight	0	0	0	0	0	0	4	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	6
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Histopathology (continued)								
Duodenum: major papilla								
Number of examined	9	8	9	10	9	6	9	9
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	2	0	3	3	8	5
Slight	0	0	0	0	1	1	0	2
Liver								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Vacuolation, bile duct epithelium								
Minimal	0	0	0	0	7	3	2	0
Slight	0	0	0	0	1	0	6	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	6
Lung								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Alveolar macrophages (foamy) aggregates								
Minimal	1	1	1	0	0	1	5	6
Mesenteric lymph node								
Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Increase of macrophage aggregates								
Minimal	1	1	0	0	1	1	4	6
Slight	0	0	0	0	0	0	4	0

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Postdose evaluation								
Gross pathology [c]								
Biliopancreatic duct								
Large	0/6	0/6	NA	NA	NA	NA	3/6	2/6
Histopathology								
Biliopancreatic duct: adjacent to liver								
Number of examined	5	5	NA	NA	NA	NA	6	6
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	3	2
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	4	3
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Biliopancreatic duct: adjacent to duodenum								
Number of examined	6	5	NA	NA	NA	NA	6	5
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	3
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	4	4
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Biliopancreatic duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	3
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Biliopancreatic duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Dilatation								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Hyperplasia								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	4
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	3	3
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	3

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270164

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Duodenum: major papilla								
Number of examined	5	6	NA	NA	NA	NA	6	5
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Lung								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Alveolar macrophages (foamy) aggregates								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Mesenteric lymph node								
Number of examined	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Increase of macrophage aggregates								
Minimal	0	1	NA	NA	NA	NA	2	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; ↓ = Reduction; Dunnett's test: *-p≤0.05
a = LDK378 was measured in 5/10 control males on Day 73. The concentrations of LDK378 were between 1.5-40.2% of the lowest mean Cmax value for the male rats on Day 73. The source of contamination is not known. Based on a lack of detectable test article in control samples on Days 1 and 92, the low level of exposure in these five control animals on Day 73, and the pattern of exposure in all animals suggesting no animals were dosed with the incorrect test article formulations, it can be concluded the impact on the overall quality of the toxicokinetic part of the study is low. Based on review of the inlife data as well as the anatomic pathology data, these control animals did not have clinical or pathology findings consistent with exposure to the test article. Overall, this possible exposure to test article in these control animals did not impact the objectives or conclusions of the study.
b = At the end of dosing phase. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c = Number of affected/number of examined

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase
Study no.: [1370208]
Species/strain: Rat/Wistar Hannover
Duration of dosing: 26 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-6
Initial age: 8-9 weeks at start of dosing
Duration of postdose: 8 weeks
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted]
Method of administration: Oral (gavage)
Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution
Special features: None

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	NA	NA	1150	759	6280	4770	16600	13100
Week 4	NA	NA	1790	722	6930	10200	24000	18500
Week 22	NA	NA	2090	1430	10200	7940	22400	21800
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	73.3	59.6	381	303	947	739
Week 4	NA	NA	104	68.7	443	606	1440	1070
Week 22	NA	NA	205	102	787	707	1290	1260
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	2[a]	0	1[a]	2[a]	0	1[a]	0	3[a]
Body weight (%[b])	504 g	288 g	0	-2.1	-1.8	-0.7	-7.3*	-4.5
Body weight gain (%[b])	242 g	94 g	2.1	0	-2.9	1.1	-14.5*	-11.7*
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals		M	F	M	F	M	F	M	F
Main		20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery		10	10	0	0	0	0	10	10
Hematology									
Hemoglobin (g/dL)	Week 25	-	16.3	-	16.0	-	15.9	-	15.7*
Hematocrit (%)	Week 25	-	50.0	-	49.3	-	48.8	-	48.2*
Mean corpuscular volume (fL)	Week 25	-	57.7	-	57.7	-	57.1	-	55.7*
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	Week 25	-	18.8	-	18.8	-	18.7	-	18.1*
Clinical chemistry									
Albumin (g/dL)	Week 25	4.4	5.0	4.3	5.0	4.2	5.0	4.2	4.9
Globulin (g/dL)	Week 25	3.0	2.6	3.0	2.5	3.2	2.6	3.2	2.9*
Albumin-to-globulin ratio	Week 25	1.5	1.9	1.5	2.0	1.4*	1.9	1.4*	1.7*
Triglyceride (mg/dL)	Week 25	231	-	240	-	222	-	170*	-
Magnesium (mg/dL)	Week 25	-	2.8	-	2.6*	-	2.6*	-	2.5*
Inorganic phosphorus (mg/dL)	Week 25	-	5.3	-	4.8*	-	4.8*	-	4.6*
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology [c]									
Extra-hepatic common bile duct									
Large		0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	4/20	0/22
Lung									
Discolored		1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	2/22

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology								
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to liver								
Number of examined	20	20	18	18	20	20	20	22
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	0	0	10	2	2	1
Slight	0	0	0	0	6	0	10	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Dilatation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	1	1	6	0	2	3
Slight	0	0	0	0	6	4	7	6
Moderate	0	0	0	0	2	6	4	7
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	1	1	3	4	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	6	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology (continued)								
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to liver								
Number of examined	20	20	18	18	20	20	20	22
Inflammation, chronic								
Minimal	0	0	0	0	12	13	8	8
Slight	0	0	0	0	3	0	5	6
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	3	8	4	8	4
Slight	0	0	0	0	11	12	8	6
Moderate	0	0	0	0	1	3	4	11
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to duodenum								
Number of examined	20	20	19	18	19	20	20	20
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	1	0	8	3	4	3
Slight	0	0	0	0	0	0	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology (continued)								
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to duodenum								
Number of examined	20	20	19	18	19	20	20	20
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	0	0	0	3	4	4
Slight	0	0	0	0	0	4	0	5
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	3	0	2	4	1	4
Slight	0	0	0	0	0	0	3	2
Inflammation, chronic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	14	11
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	1	0	11	5	9	4
Slight	0	0	0	0	8	13	10	8
Moderate	0	0	0	0	0	2	1	7

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology (continued)								
Extra-hepatic common bile duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	20	20	19	17	20	20	19	21
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	1	0	7	4	5	7
Slight	0	0	0	0	1	1	5	5
Moderate	0	0	0	0	0	0	4	0
Dilatation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	0
Slight	0	0	0	0	0	0	3	1
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	0	0	1	5	2	4
Slight	0	0	0	0	0	2	2	4
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Hyperplasia								
Minimal	0	0	1	0	0	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	6	1
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	3	0	1	5	6	5
Slight	0	0	0	0	0	0	6	5
Moderate	0	0	0	0	0	0	3	0
Marked	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology (continued)								
Extra-hepatic common bile duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	20	20	19	17	20	20	19	21
Inflammation, chronic								
Minimal	0	0	0	1	2	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	11	10	6	11
Slight	0	0	0	0	9	8	10	7
Moderate	0	0	0	0	0	1	1	3
Duodenum: major papilla								
Number of examined	20	20	18	18	18	18	20	20
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	0	0	0	1	3	1
Slight	0	0	0	0	1	0	1	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	2	2	13	7
Slight	0	0	0	0	1	1	1	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	0	0	0	0	6	1
Slight	0	0	0	0	1	0	7	0
Inflammation, chronic								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology (continued)								
Duodenum: major papilla								
Number of examined	20	20	18	18	18	18	20	20
Hyperplasia, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver								
Number of examined	20	20	20	18	20	20	20	22
Vacuolation, bile duct epithelium								
Minimal	0	0	0	0	5	6	13	7
Slight	0	0	0	0	2	6	3	2
Inflammation, chronic-active, connective, tissue, hilus								
Minimal	2	0	0	3	1	1	3	1
Slight	0	0	0	2	0	1	4	1
Lung								
Number of examined	20	20	20	18	20	20	20	22
Alveolar macrophages (foamy) aggregates								
Minimal	1	0	1	1	1	3	6	4
Slight	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Histopathology (continued)								
Mesenteric lymph node								
Number of examined	20	20	20	18	20	20	20	22
Increase of macrophage aggregates								
Minimal	0	0	3	1	7	4	11	2
Slight	0	0	0	1	2	5	3	5
Moderate	0	0	0	0	0	1	1	4
Postdose evaluation								
Body weight (%[b])	537 g	-	NA	NA	NA	NA	-8.9[#]	-
Body weight gain (%[b])	27 g	-	NA	NA	NA	NA	33.3[#]	-
Gross pathology[c]								
Extra-hepatic common bile duct								
Large	0/10	0/10	NA	NA	NA	NA	0/10	2/8
Histopathology								
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to liver								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	7
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Erosion/ulcer								
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to liver								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	7
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	1	NA	NA	NA	NA	4	0
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	3	3
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to duodenum								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	8
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	3	1
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Inflammation, chronic								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Extra-hepatic common bile duct: adjacent to duodenum								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	8
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Extra-hepatic common bile duct: longitudinal section adjacent to duodenum								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	8
Degeneration/necrosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Inflammation, chronic-active								
Minimal	0	1	NA	NA	NA	NA	0	7
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Duodenum: major papilla								
Number of examined	8	9	NA	NA	NA	NA	10	7
Hyperplasia, epithelium								
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 26-week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370208

Daily dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery	10	10	0	0	0	0	10	10
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Lung								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	8
Alveolar macrophages (foamy) aggregates								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Mesenteric lymph node								
Number of examined	10	10	NA	NA	NA	NA	10	8
Increase of macrophage aggregates								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	4	2
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; Dunnett's test: *-p≤0.05; t-test: #-p≤0.05

a = No test article-related deaths occurred. Nine incidental deaths occurred, including two control males (one euthanized due to swollen foot that correlated microscopically to bone inflammation and osteoarthritis and the other was found dead due to lymphosarcoma), one male given 3 mg/kg/day (found dead with cause undetermined), two females given 3 mg/kg/day (euthanized due to pregnancy potential), one female given 10 mg/kg/day (euthanized due to injury of left forelimb), and three females given 20 mg/kg/day (two accidental deaths following blood collection and one euthanized due to eye findings).

b = At the end of dosing phase or recovery phase. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c = Number of affected/number of examined

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period
Study no.: [0970612]
Species/strain: Monkey/Cynomolgus
Duration of dosing: 4 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-8
Initial age: Approximately 2 to 2.5 years at start of dosing
Duration of postdose: 4 weeks
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted]
Method of administration: Oral (gavage)
Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution
Special features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 10 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	NA	NA	810	755	4470	2640	12300	8450
Day 29	NA	NA	1040	1020	8250	4030	37700	31700
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	54.5	52.3	294	188	721	534
Day 29	NA	NA	63.6	67.2	485	262	1860	1590
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period　Study no.: 0970612

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Clinical chemistry								
Alanine aminotransferase (U/L)								
Day 9	68	48	82	57	54	71	113	96
Day 27	61	47	68	53	44	63	106	100
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights [a] (%)								
Thyroid glands	0.36163 g	-	-28.7	-	-42.3	-	-34.4	-
Gross pathology [b]								
Thyroid glands								
Small	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3
Histopathology								
Number of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Duodenum								
Erosion, epithelium, hepatopancreatic ampulla								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	2	1
Grade 2	0	0	0	0	0	0	1	1
Foamy macrophages, submucosa, hepatopancreatic ampulla								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	2	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	1
Hyperplasia, epithelium, hepatopancreatic ampulla								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	3	2

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period　Study no.: 0970612

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology (continued)								
Duodenum								
Neutrophillic inflammation, mucosa and hepatopancreatic ampulla								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	1	1
Grade 2	0	0	0	0	0	0	2	1
Vacuolation, epithelium, ampulla/papilla								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	1	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0	1	1
Mesenteric lymph nodes								
Sinus histiocytosis								
Grade 1	0	0	0	0	0	1	0	1
Grade 2	0	0	0	0	0	1	1	1
Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	1
Pancreas								
Decrease of zymogen granules								
Grade 1	0	0	0	0	0	0	1	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0	2	3
Thymus								
Lymphoid depletion								
Grade 2	0	0	0	0	0	0	2	1
Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period　Study no.: 0970612

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology (continued)								
Thyroid glands								
Small follicles with decreased amounts of colloid								
Grade 1	0	0	0	0	2	0	2	0
Grade 3	0	0	0	0	1	0	1	0
Postdose evaluation								
Histopathology								
Thyroid glands								
Number of examined	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Small follicles with decreased amounts of colloid								
Grade 1	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; Grade 1 = Minimal / very few / very small; Grade 2 = Slight / few / small; Grade 3 = Moderate / moderate number / moderate size;
a = Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.
b = Number of affected/number of examined

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase

Study no.: [1270165]

Species/strain: Monkey/Cynomolgus

Duration of dosing: 13 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-9

Initial age: 2 to 4 years at start of dosing

Duration of postdose: 8 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: None

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	NA	NA	591	378	2550	1650	11000	9110
Day 73	NA	NA	453	363	3700	3740	29900	19000
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	39.3	27.3	178	107	636	547
Day 73	NA	NA	35.7	31.0	260	271	1570	1180
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations [a]								
Vomitus	0/6	2/6	2/4	2/4	2/4	1/4	4/6	0/6
Liquid feces, group observation	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	3/6	0/6
Liquid feces, individual observation	0/6	0/6	1/4	0/4	0/4	0/4	2/6	2/6
Nonformed feces, individual observation	1/6	0/6	1/4	0/4	0/4	0/4	0/6	0/6
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270165

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry								
Alanine aminotransferase (U/L)								
Day 32	40	24	34	22	40	37	92	46*
Day 60	43	25	32	26	41	32	92	41
Day 88	55	36	45	33	49	47	106*	62*
Glucose (mg/dL)								
Day 1								
3-hour	84	76	73	76	76	72	88	88*
5-hour	82	73	77	76	80	74	87	95*
7-hour	73	80	99	70	75	66	83	94
10-hour	67	73	88	74	77	66	92	96*
24-hour	107	91	86	87	81	88	94	92
Day 32	78	74	68	77	70	69	86	77
Day 60	76	71	70	69	57	63	71	76
Day 73								
3-hour	75	71	69	67	66	69	76	84*
5-hour	63	65	68	62	72	68	72	83*
7-hour	72	72	76	66	78	77	73	92
10-hour	57	72	81	68	76	57	80*	85
24-hour	81	69	69	62	71	69	88	73
Day 88	75	79	69	71	70	73	82	82

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270165

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Clinical chemistry (continued)								
Insulin (µIU/mL)								
Day 1								
3-hour	< 15.3	-	12.4	-	37.2	-	13.9	-
5-hour	< 16.1	-	12.4	-	15.9	-	11.7	-
7-hour	15.0	-	24.8	-	20.6	-	26.7	-
10-hour	15.1	-	25.7	-	20.7	-	27.9	-
24-hour	16.9	-	13.9	-	15.9	-	< 12.0	-
Day 32	12.7	-	12.6	-	12.9	-	46.7*	-
Day 60	13.6	-	13.2	-	< 15.0	-	41.2	-
Day 73								
3-hour	12.4	-	16.1	-	36.8	-	33.0	-
5-hour	17.6	-	13.5	-	19.6	-	41.1	-
7-hour	13.6	-	19.3	-	18.5	-	62.1*	-
10-hour	15.4	-	9.5	-	11.9	-	47.1*	-
24-hour	11.0	-	6.3	-	11.5	-	19.6	-
Day 88	22.4	-	34.2	-	29.2	-	81.7*	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology [a]								
Duodenum: major papilla								
Discoloration	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270165

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology								
Number of examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Bile duct, common, close to the liver								
Mixed cell inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	1	0	1	0	1	3	0
Bile duct, common, transverse section adjacent to duodenum								
Mixed cell inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	0
Bile duct, common, longitudinal section adjacent to the duodenum								
Mixed cell inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270165

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology (continued)								
Bile duct, cystic								
Mixed cell inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	2	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	1	0	1	0	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Bile duct, hepatic								
Mixed cell inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	1	2	1	0	1	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Duodenum: major papilla								
Congestion/hemorrhage								
Minimal	0	1	0	0	0	0	2	1
Mixed cell inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	2
Slight	0	0	0	0	0	0	4	0
Vacuolation, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	2

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1270165

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology (continued)								
Liver								
Mixed cell inflammation, peribiliary								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Postdose evaluation	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; Dunnett's test: *-p≤0.05
a = Number of affected/number of examined

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase

Study no.: [1370280]

Species/strain: Monkey/Cynomolgus

Duration of dosing: 39 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-10

Initial age: 3 to 4 years at start of dosing

Duration of postdose: 8 weeks

GLP compliance: Yes

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

Method of administration: Oral (gavage)

Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: None

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

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	NA	NA	486	437	2540	2310	10200	11300
Week 4	NA	NA	539	865	4410	4000	23300	20900
Week 39	NA	NA	422	861	3530	5430	23100	25100
Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	39.2	36.0	154	172	597	670
Week 4	NA	NA	44.0	59.4	300	267	1280	1230
Week 39	NA	NA	28.8	56.4	213	325	1350	1340
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	1[a]	0	0	0
Body weight (%[b])								
Day 1	3.7 kg	3.0 kg	-8.1	10.0	-18.9	3.3	-10.8	3.3
Day 274	5.0 kg	3.9 kg	-10.0	0	-16.0	5.1	-16.0	-12.8
Body weight gain (kg[c])	1.3	0.9	1.1	0.6	1.0	1.0	0.8	0.3
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370280

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Clinical observations [d]								
Discharge, excessive salivation	1/6	0/6	0/4	0/4	0/4	1/4	4/6	4/6
Ophthalmoscopy	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry								
Alanine aminotransferase (U/L)								
Pre-dose	46	36	47	31	45	34	44	51
Day 88	50	36	43	49	60	41	67	93
Day 179	48	43	50	45	53	47	88	103
Day 269	50	48	52	50	57	48	60	82
Glucose (mg/dL)								
Pre-dose	98	87	90	81	82	105	99	102
Day 25								
3-hour	81	72	91	74	90	91	85	90
5-hour	78	73	87	74	90	109	89	91
7-hour	84	73	82	87	97	102	80	93
10-hour	56	64	76	79	83	102	102	88
24-hour	84	69	78	72	85	93	86	86
Day 88	88	74	83	78	84	93	82	84
Day 179	80	75	82	78	79	79	85	87
Day 269	83	81	96	77	86	101	91	85

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370280

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Clinical chemistry (continued)								
Glucose (mg/dL)								
Day 270								
3-hour	69	65	81	61	76	87	79	78
5-hour	60	63	81	70	102	96	80	77
7-hour	67	62	72	67	82	96	67	81
10-hour	57	73	60	66	70	92	78	83
24-hour	67	58	73	67	74	76	68	76
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Bile duct, common, close to the liver								
Number of examined	4	4	4	4	3	4	4	4
Mixed cell infiltrates, increased								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Bile duct, cystic								
Number of examined	4	3	4	4	3	4	4	4
Mixed cell infiltrates, increased								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370280

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology (continued)								
Duodenum: major papilla								
Number of examined	4	4	4	4	3	4	4	4
Infiltrates of macrophages, increased, lamina propria								
Minimal	0	0	0	0	0	1	1	1
Slight	0	0	0	0	0	0	2	1
Mixed cell infiltrates, increased								
Minimal	1	0	0	0	1	3	3	2
Lymph node, mesenteric								
Number of examined	4	4	4	4	3	4	4	4
Sinus histiocytosis								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	1
Postdose evaluation								
Histopathology								
Number of examined	2	2	0	0	0	0	2	2
Duodenum: major papilla								
Infiltrates of macrophages, increased, lamina propria								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験（続き）

Report title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase　Study no.: 1370280

Daily dose (mg/kg)	0 (Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Postdose evaluation (continued)								
Histopathology								
Lymph node, mesenteric								
Sinus histiocytosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable
a = No test article-related deaths occurred. One male given 10 mg/kg/day was euthanized on day 184 of the dosing phase after multiple attempts to resolve recurring incidents of liquid feces. These findings and consequent euthanasia were not considered related to administration of LDK378, but were attributed to gastrointestinal changes (characterized microscopically as mononuclear and eosinophil infiltrates) that were not dose related.
b = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
c = At the end of dosing phase.
d = Number of affected/number of examined

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験

重要な試験以外の試験

Study type	Strains	Concentrations, base	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Reverse gene mutations	Salmonella typhimurium TA98, TA100	Test article: LDK378 hydrochloride Experiment 1: 30, 100, 300, 1000 µg/well Experiment 2 (TA100 only): 1.875, 3.75, 7.5, 15, 30 µg/well	Treatment with LDK378 did not notably increase the number of revertants above the corresponding negative control values under any of the test conditions used.	No	[0613212]	4.2.3.3.1-1
Chromosome aberrations	Human peripheral blood lymphocytes	Test article: LDK378 -S9: 1, 4, 6 µg/mL +S9: 4, 8, 12, 16 µg/mL Treatment: 3- hour treatment and 17-hour recovery	LDK378 did not induce structural chromosome aberrations with and without of metabolic activation. Large increases in the frequency of cells with numerical aberrations (exceeding the historical negative control range) were observed at concentrations of ≥ 4 µg/mL (without metabolic activation) and ≥ 8 µg/mL (with metabolic activation). These observations were associated with increases in polyploid cells.	No	[0870222]	4.2.3.3.1-3

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験

Report title: Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*

Study no.: [0970421]

Test for induction of: Reverse gene mutations

Location in CTD: 4.2.3.3.1-2

No. of independent assays: 2

GLP compliance: Yes

Strains: Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA102, TA97a

No. of replicate cultures: 5 (vehicle), 3 (LDK378 and positive control)

Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 50 µL/plate

Experimental start date[redacted]20[redacted]

Vehicles: For LDK378: Dimethyl formamide, For Positive controls: Dimethyl sulphoxide (2-Nitrofluorene, 9-Aminoacridine, 2-Aminoanthracene, Benzo[a]pyrene), Water (Sodium azide, Mitomycin C)

Treatment: Plate-incorporation or pre-incubation (1 hour at 37°C)

Cytotoxic effects:

Experiment 1: Evidence of toxicity ranging from a slight thinning of the background bacterial lawn to a complete killing of the test bacteria was observed at ≥ 100 µg/plate in strains TA98, TA100, TA1535 and TA97a without metabolic activation and in strain TA100 witht metabolic activation, and at ≥ 200 µg/plate with metabolic activation for strains TA98, TA1535 and TA97a. In strain TA102, evidence of toxicity ranging from a slight thinning of the background bacterial lawn to a complete killing of the test bacteria was observed at ≥ 40 µg/plate without metabolic activation and ≥100 µg/plate with metabolic activation. Precipitation was observed on the test plates at concentrations of 500 µg/plate in all strains with metabolic activation.

Experiment 2: Evidence of toxicity ranging from a slight thinning of the background bacterial lawn to a complete killing of the test bacteria was observed at ≥ 100 µg/plate in strain TA98 without metabolic activation and all strains with metabolic activation, ≥ 50 µg/plate in strains TA100, TA1535 and TA97a without metabolic activation and ≥ 25 µg/plate in strain TA102 without metabolic activation.

Genotoxic effects: It was concluded that LDK378 did not induce mutation in five histidine-requiring strains (TA98, TA100, TA1535, TA97a and TA102) of *Salmonella typhimurium* when tested under the conditions of this study.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no.: 0970421

Experiment 1 (plate-incorporation):

Test article	Concentration (µg/plate)	Revertant colony counts (mean ± standard deviation)									
		TA98		TA100		TA1535		TA102		TA97a	
		-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
Dimethyl formamide	-	22 ± 5	34 ± 3	104 ± 17	102 ± 13	20 ± 4	16 ± 6	235 ± 22	220 ± 33	86 ± 8	105 ± 10
LDK378	0.064	24 ± 6	37 ± 3	114 ± 3	116 ± 5	20 ± 1	15 ± 8	253 ± 10	233 ± 17	95 ± 12	111 ± 9
LDK378	0.32	18 ± 5	35 ± 4	114 ± 5	105 ± 5	23 ± 7	12 ± 3	258 ± 28	207 ± 23	93 ± 5	109 ± 22
LDK378	1.6	19 ± 5	32 ± 6	123 ± 12	104 ± 16	23 ± 6	22 ± 3	254 ± 3	234 ± 14	102 ± 15	113 ± 11
LDK378	8	17 ± 2	32 ± 8	112 ± 13	108 ± 16	17 ± 3	12 ± 4	251 ± 7	199 ± 23	108 ± 4	100 ± 7
LDK378	40	18 ± 5	35 ± 3	79 ± 17	102 ± 14	17 ± 3	15 ± 1	70 ± 15 S	241 ± 24	80 ± 13	100 ± 13
LDK378	100	13 ± 3 S	28 ± 3	21 ± 3 S	31 ± 9	11 ± 6 V	15 ± 4	T	211 ± 24 S	14 ± 2 S	64 ± 15
LDK378	200	T	24 ± 9 S	T	T	T	8 ± 3 V	T	T	T	23 ± 1 S
LDK378	500	T	P, T	T	P, T	T	P, T	T	P, T	T	P, T
2-nitrofluorene	5	1169 ± 104	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Benzo[a]pyrene	10	NT	338 ± 94	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Sodium azide	2	NT	NT	939 ± 20	NT	637 ± 50	NT	NT	NT	NT	NT
2-aminoanthracene	5	NT	NT	NT	1600 ± 123	NT	286 ± 28	NT	NT	NT	785 ± 36
2-aminoanthracene	20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	1607 ± 172	NT	NT
Mitomycin C	0.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	695 ± 42	NT	NT	NT
9-Aminoacridine	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	532 ± 59	NT

NT: Not tested; P: Precipitation of test article observed; S: Slight thinning of background bacterial lawn; T: Toxic, no revertant colonies; V: Very thin background bacterial lawn

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no.: 0970421

Experiment 2 (-S9: plate-incorporation, +S9: pre-incubation):

Test article	Concentraion (µg/plate)	Revertant colony counts (mean ± standard deviation)									
		TA98		TA100		TA1535		TA102		TA97a	
		-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
Dimethyl formamide	-	15 ± 3	26 ± 4	107 ± 4	102 ± 11	16 ± 7	15 ± 4	254 ± 13	193 ± 18	101 ± 9	127 ± 13
LDK378	0.7813	NT	NT	NT	NT	NT	NT	232 ± 9	NT	NT	NT
LDK378	1.563	16 ± 3	31 ± 9	89 ± 22	89 ± 6	14 ± 3	16 ± 3	236 ± 14	246 ± 13	85 ± 15	117 ± 9
LDK378	3.125	20 ± 3	32 ± 11	99 ± 7	106 ± 4	14 ± 2	13 ± 4	193 ± 49	230 ± 23	92 ± 5	110 ± 5
LDK378	6.25	15 ± 6	28 ± 11	116 ± 4	93 ± 13	14 ± 8	12 ± 2	228 ± 26	219 ± 44	91 ± 11	110 ± 12
LDK378	12.5	13 ± 1	32 ± 4	103 ± 23	96 ± 1	15 ± 3	16 ± 3	207 ± 7	215 ± 11	91 ± 21	87 ± 9
LDK378	25	20 ± 2	33 ± 10	94 ± 14	101 ± 13	21 ± 10	14 ± 11	167 ± 22 S	221 ± 31	81 ± 15	71 ± 17
LDK378	50	23 ± 7	29 ± 6	55 ± 9 S	88 ± 16	16 ± 3 S	11 ± 5	T	206 ± 3	39 ± 14 S	39 ± 23
LDK378	100	12 ± 3 S	26 ± 7 S	T	61 ± 7 S	T	11 ± 5 S	NT	T	T	25 ± 10 S
LDK378	200	T	17 ± 3 S	NT	T	NT	5 ± 2 V	NT	T	NT	T
2-nitrofluorene	5	420 ± 9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Benzo[a]pyrene	10	NT	213 ± 9	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Sodium azide	2	NT	NT	528 ± 46	NT	472 ± 42	NT	NT	NT	NT	NT
2-aminoanthracene	5	NT	NT	NT	1233 ± 93	NT	266 ± 32	NT	NT	NT	517 ± 20
2-aminoanthracene	20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	2592 ± 120	NT	NT
Mitomycin C	0.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	837 ± 23	NT	NT	NT
9-Aminoacridine	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	772 ± 116	NT

NT: Not tested; S: Slight thinning of background bacterial lawn; T: Toxic, no revertant colonies; V: Very thin background bacterial lawn

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験

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

Study no.: [0970419]

Test for induction of: Chromosome aberrations

Location in CTD: 4.2.3.3.1-4

No. of independent assays: 2

No. of replicate cultures: 2

Cell type: Human peripheral blood lymphocytes

No. of cells analyzed/culture: 100 (where appropriate for structural aberrations) or 1000 (where appropriate for numerical aberrations)

Metabolizing system: Aroclor 1254-induced rat liver S9, 2%

GLP compliance: Yes

Vehicles: For LDK378: Dimethyl formamide, For Positive controls: Dimethyl sulfoxide

Experimental start date: [redacted]

Treatment: 20-hour treatment without metabolic activation; 3-hour treatment and 17-hour recovery with and without metabolic activation

Cytotoxic effects: LDK378 produced concentration-related decreases in mitotic indices.

Genotoxic effects:
Treatment with LDK378 with and without metabolic activation resulted in frequencies of cells with structural chromosome aberrations that were similar to those seen in concurrent vehicle controls for all concentrations analyzed.
Increased frequency of cells with numerical aberrations (predominantly attributable to increased numbers of polyploid cells) was observed under all treatment conditions. No observed effect levels were considered as follows under the experimental conditions employed: 3-hour treatment and 17-hour recovery without metabolic activation: between 0.50 and 4.00 µg/mL, 20-hour treatment without metabolic activation: between 1.00 and 2.00 µg/mL, 3-hour treatment and 17-hour recovery with metabolic activation: between 4.00 and 5.00 µg/mL

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes Study no.: 0970419

Experiment 1

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cells with chromosome aberrations (excluding gaps)	Aberrations/Cell	% cells with numerical aberrations	% cells with polyploid cells
Without activation	Dimethyl formamide	-	100	1.50	0.015	0.7	0.7
3-hour treatment,	LDK378	0.10	100	0.50	0.005	0.4	0.4
17-hour recovery	LDK378	0.25	100	0.50	0.010	0.8	0.8
	LDK378	0.50	94	0.50	0.005	0.9	0.9
	LDK378	4.00	95	0.00	0.000	7.6***	7.5***
	LDK378	8.00	83	0.00	0.000	10.2***	10.0***
	LDK378	10.00	67	1.00	0.010	14.8***	14.3***
	LDK378	12.00	50	1.00	0.010	5.2	5.0***
	4-Nitroquinoline 1-oxide	5.00	Not determined	16.48***	0.258	0.2	0.2
With activation	Dimethyl formamide	-	100	1.50	0.015	0.8	0.8
3-hour treatment,	LDK378	0.50	100	1.00	0.010	0.4	0.4
17-hour recovery	LDK378	2.00	91	0.50	0.005	0.5	0.5
	LDK378	4.00	98	1.50	0.015	0.7	0.7
	LDK378	8.00	95	2.00	0.020	13.0***	12.9***
	LDK378	16.00	75	0.50	0.005	10.0***	9.7***
	LDK378	22.00	42	0.50	0.005	4.0***	3.8***
	Cyclophosphamide	12.5	Not determined	53.42***	0.836	0.2	0.2

a = Based on mitotic indices; Fisher's exact Test: ***-p≤0.001

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes Study no.: 0970419

Experiment 2

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cells with chromosome aberrations (excluding gaps)	Aberrations/Cell	% cells with numerical aberrations	% cells with polyploid cells
Without activation	Dimethyl formamide	-	100	0.50	0.005	0.7	0.7
20-hour treatment	Untreated control	-	100	1.00	0.010	1.0	1.0
	LDK378	0.05	94	0.00	0.000	0.5	0.5
	LDK378	0.10	68	NT	NT	0.9	0.9
	LDK378	0.50	69	2.00	0.020	1.2	1.1
	LDK378	1.00	93	NT	NT	0.8	0.8
	LDK378	2.00	63	1.50	0.015	12.0***	12.0***
	LDK378	4.00	45	1.00	0.010	39.6***	39.2***
	4-Nitroquinoline 1-oxide	5.00	Not determined	18.32***	0.209	0.4	0.4
With activation	Dimethyl formamide	-	100	0.50	0.005	0.8	0.8
3-hour treatment,	Untreated control	-	100	0.50	0.005	1.7**	1.7**
17-hour recovery	LDK378	0.01	100	NT	NT	0.6	0.6
	LDK378	0.05	91	NT	NT	0.5	0.5
	LDK378	0.10	92	NT	NT	0.9	0.9
	LDK378	0.25	100	NT	NT	1.1	1.1
	LDK378	0.50	100	NT	NT	0.7	0.7
	LDK378	1.00	100	NT	NT	1.4*	1.4*
	LDK378	2.50	98	NT	NT	2.3***	2.3***
	LDK378	5.00	100	0.50	0.005	13.4***	13.4***
	LDK378	14.00	72	0.50	0.005	23.9***	23.2 ***
	LDK378	16.00	52	0.00	0.000	25.2***	24.1***
	Cyclophosphamide	12.5	Not determined	20.71***	0.237	0.3	0.2

a = Based on mitotic indices; NT: Not tested; Fisher's exact Test: *-p≤0.05, **-p≤0.01, ***-p≤0.001

2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験

Report title: Micronucleus test in vitro using TK6 cells
Study no.: [0614110]
Test for induction of: Micronuclei
Location in CTD: 4.2.3.3.1-5
No. of independent assays: 2
No. of replicate cultures: 2
Cell type: TK6 cells (human lymphoblastoid origin)
No. of cells analyzed: 2000 cells per concentration
Metabolizing system: Aroclor 1254-induced rat liver S9, 2%
GLP compliance: No
Vehicles: For LDK378: Dimethyl sulfoxide
Report date: [redacted]
Treatment: 20-hour treatment without metabolic activation, 3-hour treatment with and without metabolic activation
Cytotoxic effects: LDK378 produced concentration-related decreases in cell counts.
Genotoxic effects:
LDK378 induced increased numbers of cells containing micronuclei after 20-hour treatment without metabolic activation at 3.9 µg/mL (54.1% cell counts) in Experiment 1 , 2.8 µg/mL (52.5% cell counts) in Experiment 2 and 2.6 µg/mL (67.3% cell counts) in Experiment 3, but not after 3-hour treatment with or without metabolic activation.

Experiment 1:

Test article	Concentration	20-hour treatment without metabolic activation		3-hour treatment with metabolic activation	
		Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei
Dimethyl sulfoxide	-	100.0	0.90	100.0	0.75
LDK378	1.0 µg/mL	86.9	1.00	NT	NT
LDK378	2.0 µg/mL	85.2	1.15	83.3	0.60
LDK378	3.9 µg/mL	54.1	**2.35**	80.6	0.95
LDK378	7.8 µg/mL	3.3	Not determined (too toxic)	72.2	0.80
LDK378	15.6 µg/mL	NT	NT	80.6	1.05
LDK378	31.3 µg/mL	NT	NT	38.9	Not determined (too toxic)
Ethyl-methanesulfonate	160 µM	60.7	**5.00**	NT	NT
Cyclophosphamide	30 µM	NT	NT	58.3	**6.90**

a = Based on cell counts; Bold indicates positive effect; NT: Not tested

2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Micronucleus test in vitro using TK6 cells Study no.: 0614110

Experiment 2

Test article	Concentration	20-hour treatment without metabolic activation		3-hour treatment without metabolic activation		3-hour treatment with metabolic activation	
		Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei
Dimethyl sulfoxide	-	100.0	0.90	100.0	0.85	100.0	1.00
LDK378	2.0 µg/mL	81.4	1.65	NT	NT	NT	NT
LDK378	2.8 µg/mL	52.5	**2.30**	NT	NT	NT	NT
LDK378	4.1 µg/mL	10.2	Not determined (too toxic)	NT	NT	NT	NT
LDK378	5.0 µg/mL	NT	NT	48.8	1.95	NT	NT
LDK378	7.3 µg/mL	NT	NT	37.2	Not determined (too toxic)	90.0	0.80
LDK378	10.6 µg/mL	NT	NT	NT	NT	82.5	1.35
LDK378	15.5 µg/mL	NT	NT	NT	NT	65.0	1.50
LDK378	22.7 µg/mL	NT	NT	NT	NT	57.5	1.50
LDK378	33.1 µg/mL	NT	NT	NT	NT	5.0	Not determined (too toxic)
Ethyl-methanesulfonate	160 µM	50.8	**6.00**	NT	NT	NT	NT
Ethyl-methanesulfonate	4 mM	NT	NT	60.5	**5.10**	NT	NT
Cyclophosphamide	30 µM	NT	NT	NT	NT	57.5	**6.40**

a = Based on cell counts; Bold indicates positive effect; NT: Not tested

2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Micronucleus test in vitro using TK6 cells Study no.: 0614110

Experiment 3

Test article	Concentration	20-hour treatment without metabolic activation		3-hour treatment without metabolic activation		3-hour treatment with metabolic activation	
		Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei	Cytotoxicity [a] (% of control)	% cell with micronuclei
Dimethyl sulfoxide	-	100.0	0.55	100.0	1.00	100.0	1.05
LDK378	2.0 µg/mL	83.7	1.50	NT	NT	NT	NT
LDK378	2.6 µg/mL	67.3	**1.95**	NT	NT	NT	NT
LDK378	3.4 µg/mL	34.7	Not determined (too toxic)	70.6	1.45	NT	NT
LDK378	4.4 µg/mL	NT	NT	76.5	1.15	NT	NT
LDK378	5.7 µg/mL	NT	NT	76.5	1.60 (only 1000 cells analyzed)	NT	NT
LDK378	7.5 µg/mL	NT	NT	41.2	Not determined (too toxic)	NT	NT
LDK378	10.0 µg/mL	NT	NT	NT	NT	100.0	0.70
LDK378	12.9 µg/mL	NT	NT	NT	NT	64.1	0.75
LDK378	16.7 µg/mL	NT	NT	NT	NT	66.7	1.30
LDK378	21.5 µg/mL	NT	NT	NT	NT	43.6	Not determined (too toxic)
Ethyl-methanesulfonate	160 µM	51.0	**6.00**	NT	NT	NT	NT
Ethyl-methanesulfonate	4 mM	NT	NT	52.9	**3.30**	NT	NT
Cyclophosphamide	30 µM	NT	NT	NT	NT	43.6	**4.05**

a = Based on cell counts; Bold indicates positive effect; NT: Not tested

2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験

Report title: Micronucleus test in vitro with cultured human peripheral blood lymphocytes
Study no.: [0714901]
Test for induction of: Micronuclei
Location in CTD: 4.2.3.3.1-6
No. of independent assays: 2 without metabolic activation, 1 with metabolic activation
GLP compliance: No
Cell type: Cultured human peripheral blood lymphocytes
Report date: [redacted]
Metabolizing system: S9-liver metabolic activation
Vehicles: For LDK378: Dimethyl sulfoxide
Treatment: 44-hour treatment without metabolic activation; 3-hour treatment and 41-hour recovery with metabolic activation
Cytotoxic effects: LDK378 produced concentration-related decreases in relative division indices.
Genotoxic effects: LDK378 was not found to be aneugenic/clastogenic.

Experiment 1

Test article	Concentration	44-hour treatment without metabolic activation		3-hour treatment and 41-hour recovery with metabolic activation	
		Cytotoxicity [a] (% of control)	‰ micronucleated binucleates	Cytotoxicity [a] (% of control)	‰ micronucleated binucleates
Dimethyl sulfoxide	-	100.00	9.00	100.00	6.50
LDK378	2.6 µg/mL	85.12	6.00	Not tested	Not tested
LDK378	4.3 µg/mL	78.84	4.50	93.83	4.50
LDK378	7 µg/mL	66.91	4.50	71.18	3.50
LDK378	11.4 µg/mL	28.66	2.48	60.86	4.00
LDK378	18.6 µg/mL	Not determined (too toxic)	Not determined (too toxic)	Not determined (too toxic)	Not determined (too toxic)
Carbendazim	15 µg/mL	2.71	Not determined (too toxic)	Not tested	Not tested
Cyclophosphamide	70 µM	Not tested	Not tested	19.84	33.00

a = Based on relative division indices

2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report title: Micronucleus test in vitro with cultured human peripheral blood lymphocytes Study no.: 0714901

Experiment 2

Test article	Concentration	3-hour treatment and 41-hour recovery without metabolic activation	
		Cytotoxicity [a] (% of control)	‰ micronucleated binucleates
Dimethyl sulfoxide	-	100.00	4.50
LDK378	4.9 µg/mL	95.65	4.00
LDK378	6.7 µg/mL	90.15	5.50
LDK378	9 µg/mL	91.18	2.50
LDK378	12.2 µg/mL	63.43	6.50
LDK378	16.4 µg/mL	Not determined (too toxic)	Not determined (too toxic)
Cyclophosphamide	70 µM	11.51	32.00

a = Based on relative division indices

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験

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

Study no.: [1370166]

Test for induction of: Micronuclei

Location in CTD: 4.2.3.3.2-1

Species/strain: Rat/Wistar Hannover, male and female for range finder experiment and male only for main experiment

Treatment schedule: Two administrations with 24-hour interval

Age: 7-10 weeks (range finder experiment) and approximately 7-8 weeks (main experiment) at start of dosing

Sampling time: 24-hour post the final administration

Cells evaluated: Polychromatic erythrocytes

Method of administration: Oral (gavage)

No. of cells analyzed per animal: 2000 polychromatic erythrocytes per animal

Vehicle: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: None

GLP compliance: Yes

Experimental start date: [redacted]

Toxic effects: No clinical signs of toxicity were noted in the vehicle or low and intermediate dose groups (200 and 1000 mg/kg/day). At the high dose (2000 mg/kg/day), clinical signs of piloerection and reduced activity (5 animals out of 6) were observed 2 hours post-second dose. Piloerection was observed in all high dose animals at 4 hours post-second dose and was still evident in 2 animals prior to necropsy.

Genotoxic effects: LDK378 did not induce micronuclei in the polychromatic erythrocytes of the bone marrow in male rats treated up to 2000 mg/kg/day.

Test article	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	% polychromatic erythrocytes	% micronucleated polychromatic erythrocytes (mean ± standard deviation)
Vehicle	0	6 Male	45.37	0.16 ± 0.07
LDK378	200	6 Male	48.77	0.14 ± 0.07
LDK378	1000	6 Male	39.10	0.08 ± 0.06
LDK378	2000	6 Male	45.63	0.13 ± 0.07
Cyclophosphamide	20 (single dose)	3 Male	31.07	1.55 ± 0.26***

Chi-square test: ***-$p \leq 0.001$

2.6.7.10 がん原性試験

No carcinogenicity studies were conducted.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Daily dose (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rabbit/ New Zealand White	Oral (gavage) (0.5% (w/v) methyl cellulose solution)	Gestation day 7-20, Day of C-section: Gestation day 29	Phase I: 0, 5, 25, 50, 100 Phase II: 0, 35, 50	Phase I: 3 Phase II 0 mg/kg: 2, 35 mg/kg: 6, 50 mg/kg: 3	Phase II animals were used to complete the control and 50 mg/kg/day dose groups and the 35 mg/kg/day dose level was added based on results obtained from Phase I animals. Abortion: one female at 35 mg/kg, two animals at 50 mg/kg ≥ 35 mg/kg/day: fur staining, decreased fecal output, decreases in body weight parameters and food consumption 50 mg/kg/day: increase in incidence of late resorptions, decrease in fetal weights 100 mg/kg/day: terminated on day Gestation 14 due to excessive maternal toxicity (deteriorating condition, marked decreases in body weight and food consumption) Necropsy observations: abnormal (watery) content in the cecum and colon	No	[1370071]	4.2.3.5.2-2

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

No fertility and early embryonic development to implantation studies were conducted.

2.6.7.13 A　生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat　Study no.: [1370073]

Species/strain: Rat/Wistar Hannover　Duration of dosing: Gestation day 6-17　Location in CTD: 4.2.3.5.2-1

Initial age: 77 to 86 days at start of dosing　Day of C-section: Gestation day 21　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]　Method of administration: Oral (gavage)　Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: Satellite animals (N=3 for the control group and N=5 for groups 2 through 4) received similar treatment on Gestation days 6 to 17 and were used for toxicokinetic evaluations.

No Observed Adverse-Eeffect Level:　F0 females: 10 mg/kg/day　F1 litters: 50 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	10 (Group 3)	50 (Group 4)
Dams	Toxicokinetics				
	AUC0-24h on Gestation day 16 (ng.h/mL)	NA	142	2940	14900
	Cmax on Gestation day 16 (ng/mL)	NA	9.75	202	831
	Fetal plasma concentration at 3-hour on Gestation 17 (ng/mL)	NA	0	9.23	61.2
	Maternal plasma concentration at 3-hour on Gestation 16 / Fetus plasma concentration at 3-hour on Gestation 17	NA	NA	The individual concentration ratios of LDK378 in maternal plasma were roughly 7 to 20-times higher than the those in the plasma obtained from the fetuses.	
	No. pregnant	24	24	24	24
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	No. aborting or with total resorption of litter	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight gain (% [a]): Gestation day 6 to 18	64.6 g	-0.8	-5.7	-9.8*
	Corrected body weight gain (% [a]): Gestation day 6 to 21	17.3 g	1.7	-13.9	-36.4*
	Food consumption (% [a]): Gestation day 6 to 18	248.0 g	1.9	0.2	-6.2
	Mean no. corpora lutea	13.1	12.8	12.8/13.0[b]	12.4
	Mean no. implantations	12.3	11.6	11.4/11.7[b]	11.8
	Mean% preimplantation loss	6.54	8.64	12.04/10.39[b]	5.10

2.6.7.13 A　生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report title: An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat Study no.: 1370073

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	10 (Group 3)	50 (Group 4)
Litters	No. litters evaluated	24	24	24/23[b]	24
	Mean no. live fetuses	11.6	11.0	10.6/11.0[b]	11.4
	Mean no. resorptions	0.7	0.6	0.6/0.7[b]	0.3
	No. of litters with dead fetuses	0	0	0	0
	Mean no. dead fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean% postimplantation loss	5.50	5.58	9.38/5.44[b]	2.93
	Mean fetal body weight (g)	5.258	5.381	5.286	5.261
	Fetal sex ratios (% males)	51.37	45.34	46.30	49.60
	Fetal malformations				
	Gross external malformations	-	-	-	-
	Visceral malformations	-	-	-	-
	Skeletal malformations	-	-	-	-
	Fetal variations				
	Gross external variations	-	-	-	-
	Visceral variations	-	-	-	-
	Skeletal variations	-	-	-	-

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; Dunnett‘s test:* p≤0.05
a = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).
b = Including/excluding animal identified as pregnant by ammonium sulfide

2.6.7.13 B　生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

Report title: An oral gavage embryo-fetal development study in the rabbit　Study no.: [1370072]

Species/strain: Rabbit/New Zealand White　Duration of dosing: Gestation day 7-20　Location in CTD: 4.2.3.5.2-3

Initial age: 5 to 6 months at start of dosing　Day of C-section: Gestation day 29　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]　Method of administration: Oral (gavage)　Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) methyl cellulose solution

Special features: Satellite animals (N=3 for the control group and N=5 for groups 2 through 4) received similar treatment on Gestation days 7 to 20 and were used for toxicokinetic evaluations.

No Observed Adverse-Effect level:　F0 females: 10 mg/kg/day　F1 litters: 25 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	2 (Group 2)	10 (Group 3)	25 (Group 4)
Dams	Toxicokinetics: AUC0-24h (ng.h/mL)				
	Gestation day 7	NA	347	2890	7870
	Gestation day 13	NA	543	4180	18000
	Gestation day 19	NA	403	2340	11200
	Toxicokinetics: Cmax (ng/mL)				
	Gestation day 7	NA	23.3	193	472
	Gestation day 13	NA	34.8	260	917
	Gestation day 19	NA	26.5	149	582
	Toxicokinetics: maternal plasma concentration at 3-hour on Gestation 19 / Fetus plasma concentration at 3-hour on Gestation 20	NA	15.0	18.9	12.8
	No. pregnant	20	20	20	20
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	1 [a]
	No. with total resorption of litter	0	0	0	0
	No. aborting	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight gains (% [b])				
	Gestation day 7 to 21	0.27 kg	0.0	-14.8	-59.3*

2.6.7.13 B　生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report title: An oral gavage embryo-fetal development study in the rabbit Study no. 1370072

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	2 (Group 2)	10 (Group 3)	25 (Group 4)
Dams	Food consumption (% [b])				
	Gestation day 7 to 21	2344.2 g	4.1	-7.4	-15.7
	Mean no. corpora lutea	9.8	9.8	10.6	9.7
	Mean no. implantations	9.0	8.7	9.6	8.3
	Mean% preimplantation loss	8.03	10.96	10.56	14.19
Litters	No. litters evaluated	20	20	20	19
	Mean no. live fetuses	8.9	8.5	9.3	8.1
	Mean no. resorptions	0.2	0.3	0.4	0.2
	No. of litters with dead fetuses	0	0	0	0
	Mean no. dead fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean% postimplantation loss	1.30	3.06	3.59	2.41
	Mean fetal body weight (g)	44.75	44.55	41.80	43.18
	Fetal sex ratios (% males)	51.23	47.29	51.80	47.36
	Fetal malformations				
	Gross external malformations	-	-	-	-
	Visceral malformations	-	-	-	-
	Skeletal malformations	-	-	-	-
	Fetal variations				
	Gross external variations	-	-	-	-
	Visceral variations	-	-	-	-
	Skeletal variations	-	-	-	-

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; Dunn's test:*-p≤0.05

a = One animal was euthanized on day Gestation 18 due to poor condition (i.e., breathing labored was noted on Gestation day 17 after dosing administration and continued the following day). Gross findings observed for this animal in the thoracic cavity (dark opaque fluid accumulation), lungs (dark foci in the right cranial and caudal lobes; dark discoloration in the right caudal and middle lobes), thymus (mottled discoloration) and diaphragmatic muscle (thick wall, right half) were indicative of a gavage accident.

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

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

No studies of this type were conducted.

2.6.7.15 局所刺激性試験

No local tolerance studies were conducted.

2.6.7.16 A　その他の毒性試験－その他の試験

Species/ strain	Method of administration Concentrations	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mouse Balb/c 3T3 fibroblast cells	*In vitro* Test article: LDK378 trifluoroactetate 0.125, 0.250, 0.500, 1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.0 µg/mL	See table below	No	[0770606]	4.2.3.7.7-1

	EC50 (-UVA)	EC50 (+UVA)	Photo irritation factor (PIF)
1st experiment	4.4 µg/mL	0.54 µg/mL	8.1
2nd experiment	4.9 µg/mL	0.97 µg/mL	5.1

EC50: The concentration reducing cell viability to 50% compared to the untreated controls

According to the criteria of OECD Test Guideline 432, the resulting PIF values of 8.1 and 5.1 indicate a phototoxic potential (defined as a PIF > 5.0) for LDK378.

2.6.7.16 B　その他の毒性試験－その他の試験

Species/ strain Gender and no. per group	Method of administration Duration of dosing Doses	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mouse/ BALBc Main: 6 females per group Toxicokinetics: 9 females per group	Oral (gavage) 3-day Group 1: Vehicle (0.5% (w/v) methyl cellulose solution) Group 2: positive control Sparfloxacin: 100 mg/kg/day Group 3: positive control Sparfloxacin (UVA): UV100 mg/kg/day Group 4: LDK378: 10 mg/kg/day Group 5: LDK378 (UVA): 10 mg/kg/day Group 6: LDK378: 30 mg/kg/day Group 7: LDK378 (UVA): 30 mg/kg/day Group 8: LDK378: 100 mg/kg/day Group 9: LDK378 (UVA): 100 mg/kg/day Group 10 (toxicokinetics): LDK378: 10 mg/kg/day Group 11 (toxicokinetics): LDK378: 30 mg/kg/day Group 12 (toxicokinetics): LDK378: 100 mg/kg/day	No unscheduled deaths occurred during the study. Clinical observations Group 1: One animal showed half-closed eyes from Day 2 until the end of the study. This animal showed abnormally high lymph node weight and lymph node cell counts. Group 7: Half-closed eyes were transiently observed in all mice on Day 3 (1 to 2 hours after irradiation). Group 9: Half-closed eyes and hypoactivity were noted on Day 2 (1 to 2 hours after irradiation). Body weight The mean body weight was similar between test item-treated and vehicle control groups. Local reactions (ears and tail) There were no local skin reactions in LDK378-treated animals after UVA irradiation. Ear weights, lymph node weights, lymph node cell counts No statistically significant changes in ear weight, lymph node weight or lymph node cell count were observed in any LDK378-treated groups when compared to the vehicle control group or to the corresponding non-irradiated group. Under the experimental conditions of this study, LDK378 was not considered to have any phototoxic potential.	Yes	[1270757]	4.2.3.7.7-2

2.6.7.16 B　その他の毒性試験－その他の試験（続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain
Gender and no. per group</th><th>Method of administration
Duration of dosing
Doses</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP compliance</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Mouse/ BALBc
Main: 6 females per group
Toxicokinetics: 9 females per group</td><td>Oral (gavage)
3-day
Group 1: Vehicle (0.5% (w/v) methyl cellulose solution)
Group 2: positive control Sparfloxacin: 100 mg/kg/day
Group 3: positive control Sparfloxacin (UVA): UV100 mg/kg/day
Group 4: LDK378: 10 mg/kg/day
Group 5: LDK378 (UVA): 10 mg/kg/day
Group 6: LDK378: 30 mg/kg/day
Group 7: LDK378 (UVA): 30 mg/kg/day
Group 8: LDK378: 100 mg/kg/day
Group 9: LDK378 (UVA): 100 mg/kg/day
Group 10 (toxicokinetics): LDK378: 10 mg/kg/day
Group 11 (toxicokinetics): LDK378: 30 mg/kg/day
Group 12 (toxicokinetics): LDK378: 100 mg/kg/day</td><td>Toxicokinetics
<table>
<tr><th>Day</th><th>Dose (mg/kg)</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>AUC0-24h (ng.h/mL)</th></tr>
<tr><td>3</td><td>10</td><td>178</td><td>2450</td></tr>
<tr><td></td><td>30</td><td>875</td><td>14300</td></tr>
<tr><td></td><td>100</td><td>2660</td><td>47200</td></tr>
</table>
Ratio skin mean concentration / plasma mean concentration
<table>
<tr><th>Group</th><th>Dose (mg/kg/day)</th><th>Ratio skin mean concentration / plasma mean concentration</th></tr>
<tr><td>1</td><td>0</td><td>Not applicable</td></tr>
<tr><td>4</td><td>10</td><td>14.0</td></tr>
<tr><td>5</td><td>10 (UVA)</td><td>14.8</td></tr>
<tr><td>6</td><td>30</td><td>6.68</td></tr>
<tr><td>7</td><td>30 (UVA)</td><td>6.92</td></tr>
<tr><td>8</td><td>100</td><td>7.97</td></tr>
<tr><td>9</td><td>100 (UVA)</td><td>8.60</td></tr>
</table></td><td>Yes</td><td>[1270757]</td><td>4.2.3.7.7-2</td></tr>
</table>