2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表一覧 4
略号一覧 5
1 まとめ 6
2 単回投与毒性試験 7
3 反復投与毒性試験 8
3.1 Arm/Lmf の反復投与毒性試験 8
3.1.1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 8
3.1.2 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 9
3.1.3 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 11
3.1.4 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 12
3.2 Arm の反復投与毒性試験 13
3.2.1 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 13
3.2.2 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 14
3.3 Lmf の反復投与毒性試験 15
3.3.1 ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 15
3.3.2 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 16
4 遺伝毒性試験 17
4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験 17
4.1.1 Arm/Lmf の遺伝毒性試験 17
4.1.2 Arm の遺伝毒性試験 18
4.1.3 Lmf の遺伝毒性試験 19
4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験 20
4.2.1 Arm/Lmf のラットを用いた小核試験 20
4.2.2 Arm のラットを用いた小核試験 21
4.2.3 Lmf のラットを用いた小核試験 21
5 がん原性試験 21
6 生殖発生毒性試験 22
6.1 Arm/Lmf の生殖発生毒性試験 22
6.1.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 22
6.1.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 22
6.1.3 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 23
6.1.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（1） 23
6.1.5 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（2） 23
6.1.6 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 24

6.1.7 ラットを用いた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 24
6.2 Arm の生殖発生毒性試験 25
6.2.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 25
6.2.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 25
6.2.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 25
6.3 Lmf の生殖発生毒性試験 26
6.3.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 26
6.3.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する限界量投与試験 26
6.3.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 26
6.4 新生児及び幼若動物の発達に関する試験 27
6.4.1 Arm/Lmf の離乳ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 27
6.4.2 Arm の幼若ラットを用いた用量設定試験 28
6.4.3 Arm の幼若ラットの発達に関する試験 28
6.4.4 Arm の幼若ラットの発達に関する用量設定試験（1） 30
6.4.5 Arm の幼若ラットの発達に関する用量設定試験（2） 30
6.4.6 Arm の幼若ラットの発達に関する探索的試験 30
7 局所刺激性試験 32
7.1 Arm のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 32
8 その他の毒性試験 32
8.1 免疫毒性試験 32
8.2 Arm の神経毒性に関する探索的試験 32
8.2.1 ラットを用いた 14 日間反復筋肉内投与試験 32
8.2.2 イヌを用いた 8 日間反復経口投与試験 33
8.2.3 イヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験 34
8.2.4 イヌを用いた 30 日間反復筋肉内投与予備試験 35
8.2.5 イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与予備試験 35
8.2.6 イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験 36
8.3 Arm のマウスを用いた局所リンパ節試験 37
8.4 光安全性評価 38
8.4.1 紫外線・可視光線吸収スペクトル 38
8.4.2 Arm/Lmf のヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験 38
8.4.3 Lmf のヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験 38
8.5 依存性試験 39
8.6 代謝物 39
8.7 不純物 39
8.7.1 類縁物質B* のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 39

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

8.7.2 類縁物質C* のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 40
8.7.3 不純物の安全性評価 40
9 考察及び結論 41
10 参考文献 47

表一覧

Table 1-1 主な毒性試験一覧 6
Table 2-1 単回投与毒性試験の概要 8
Table 3-1 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ 9
Table 3-2 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ 10
Table 3-3 イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ ... 12
Table 3-4 イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ 13
Table 3-5 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 16
Table 3-6 イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 17
Table 6-1 離乳ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における投与 8 時間後の血漿中 Lmf 濃度 28
Table 6-2 幼若動物における TK パラメータ 29
Table 6-3 試験デザイン（群構成） 31
Table 8-1 イヌを用いた 8 日間反復経口投与試験における TK パラメータ 33
Table 8-2 イヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験における TK パラメータ 34
Table 8-3 イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験における TK パラメータ 36
Table 8-4 イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験における TK パラメータ 37
Table 8-5 製剤中の不純物の規格値及び被験物質中の最大含有量 40
Table 8-6 復帰突然変異試験における不純物含有量 41
Table 9-1 Arm の曝露量比 44
Table 9-2 DHA の曝露量比 45
Table 9-3 Lmf の曝露量比 46

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Arm	artemether	アルテメテル
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 plasma (blood) concentration-time curve	血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
CGP56695	lumefantrine	ルメファントリン
CGP56696	artemether	アルテメテル
CGP56697	COA566 (artemether:lumefantrine in a 1:6 ratio)	-
Cmax	maximum plasma (blood) concentration after a single dose	最高血漿（血液）中薬物濃度
COA566	artemether:lumefantrine in a 1:6 ratio	-
DHA	dihydoartemisinin	-
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Lmf	lumefantrine	ルメファントリン
LOQ	limit of quantification	定量限界
NA	not applicable	該当なし
NCE	normochromatic erythrocyte	正染性赤血球
ND	not detected	検出されず
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PCE	polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
rT3	reverse T3	リバース T3
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	thyroxine	チロキシン
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

1 まとめ

本剤はアルテメテルとルメファントリンの配合剤であり，合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療薬として開発された。本剤の非臨床安全性試験として，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，局所刺激性試験及びその他の試験（神経毒性に関する探索的試験，光安全性評価，不純物の毒性試験）を実施した。毒性試験は本剤の有効成分であるアルテメテル（artemether，CGP56696，以下，Arm）及びルメファントリン（lumefantorine，CGP56695，以下，Lmf）並びに両成分配合原薬である COA566（CGP56697，配合比 1：6，以下，Arm/Lmf）を使用した。主な毒性試験の一覧をTable 1-1に示す。

主要な毒性試験は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，ICH）M3(R2) ガイドライン（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice，GLP）に準拠して実施した。これらの試験はノバルティス社又は受託研究機関において実施した。なお，探索的試験のうち聴覚系の病理組織学的検査には高い専門性が必要とされたが，適切な GLP 適合試験施設がなかったため，GLP 非適合試験施設にて実施した。

毒性試験には，毒性試験の供試動物として一般的なラット，ウサギ及びイヌを使用した。なお，ラット，ウサギ及びイヌにおける Arm 及び Lmf の薬物動態及び代謝はヒトと類似していることから，これらの動物種の選択は適切であると考えられた。

Table 1-1 主な毒性試験一覧

試験の種類	投与経路	動物種	被験物質
単回投与毒性試験	経口	ラット，イヌ	Arm/Lmf, Arm, Lmf
反復投与毒性試験			
4 週間	経口	ラット，イヌ	Arm/Lmf
13 週間	経口	ラット，イヌ	Arm/Lmf, Arm, Lmf
遺伝毒性試験			
復帰突然変異	*In vitro*	ネズミチフス菌, 大腸菌	Arm/Lmf, Arm, Lmf
遺伝子突然変異	*In vitro*	CHO 細胞	Arm/Lmf, Arm, Lmf
染色体異常	*In vitro*	V79 細胞	Arm/Lmf, Arm, Lmf
小核	経口	ラット	Arm/Lmf, Arm, Lmf
生殖発生毒性試験			
受胎能及び初期胚発生	経口	ラット	Arm/Lmf
胚・胎児発生	経口	ラット，ウサギ	Arm/Lmf, Arm, Lmf
出生前・出生後の発生	経口	ラット	Arm/Lmf
幼若動物を用いた試験	経口	ラット	Arm/Lmf, Arm

試験の種類	投与経路	動物種	被験物質
局所刺激性試験			
皮膚一次刺激	経皮	ウサギ	Arm
その他の試験			
神経毒性	経口，筋肉内	ラット，イヌ	Arm/Lmf, Arm
皮膚感作性	経皮	マウス	Arm
光毒性	経口	マウス	Arm/Lmf, Lmf
不純物評価（復帰突然変異）	*In vitro*	ネズミチフス菌	類縁物質B*（Arm 不純物） 類縁物質C*（Arm 不純物）

単回及び反復投与毒性試験では，良好な忍容性が認められた。反復投与毒性試験で認められた変化から，Arm の毒性標的器官は赤血球系，中枢神経系及び肝臓であり，Lmf の毒性標的器官は内分泌系及び小腸・腸間膜リンパ節であると考えられた。発現した毒性変化については，いずれも休薬による回復性が認められた。生殖発生毒性試験では Arm に関連した精子への影響がみられ，雄授胎率の低下が認められた。胚・胎児発生への影響として，Arm に関連した吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加，並びに生存胎児数の減少等の胚・胎児毒性が認められた。出生前及び出生後の発生への影響として，着床後胚死亡率の増加，生存新生児数の減少及び妊娠期間の延長がみられたが，出生児の発達への影響は認められなかった。Arm の神経毒性について検討した結果，筋肉内投与では脳の病理組織学的変化がみられたが，経口投与では同様の変化は認められなかった。離乳前の若齢動物を用いた試験では死亡を含む重篤な毒性変化が認められ，離乳後の幼若動物及び成熟動物に比較して Arm に対する感受性が高いものと考えられた。本剤の遺伝毒性及び光毒性を示唆する変化は認められなかった。

以上のとおり，Arm/Lmf の毒性試験でみられた主な毒性変化はいずれも予測可能な変化であることから，急性熱帯熱マラリアの治療を目的とした患者への投与を妨げるものではないと考えられた。

2 単回投与毒性試験

Arm/Lmf，Arm 及び Lmf のラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施した。単回投与毒性試験の概要をTable 2-1に示す。ラットを用いた試験では，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf，Arm 及び Lmf を，それぞれ 2000，800 及び 2000 mg/kg の用量で雌 1 例に投与した後，雌雄各 5 例のラットに経口投与した。Arm の 800 mg/kg 群では，投与 3 時間後から活動性低下，運動失調，呼吸困難，立毛及び体温低下が観察され，投与 24 時間後には軽度の活動性の低下又は運動失調が認められた。Arm/Lmf 及び Lmf の単回投与毒性試験では，異常は認められなかった。

イヌを用いた試験では，ゼラチンカプセルに充填した Arm/Lmf を 1000 mg/kg，Arm を 200，600 及び 1000 mg/kg，Lmf を 1000 mg/kg の用量で 1 群 1 例のイヌに経口投与した。いずれの試験においても死亡はみられず，明らかな毒性徴候は認められなかった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

以上のことから，ラット及びイヌを用いた単回投与投与毒性試験における概略の致死量は，各試験の最高用量を上回るものと考えられた。

Table 2-1 単回投与毒性試験の概要

被験物質	試験系	動物数/群	投与経路	用量 (mg/kg) [a]	概略の致死量 (mg/kg)	試験番号
Arm/Lmf	ラット	雌 1 → 雄 5, 雌 5	経口	2000 (286/1714)	>2000	[956032]
	イヌ	雌 1	経口	1000 (143/857)	>1000	[956033]
Arm	ラット	雌 1 → 雄 5, 雌 5	経口	800	>800	[956057]
	イヌ	雄 1	経口	200, 600, 1000	>1000	[956058]
Lmf	ラット	雌 1 → 雄 5, 雌 5	経口	2000	>2000	[956055]
	イヌ	雄 1	経口	1000	>1000	[956056]

Sources: Table 2.6.7.5 A-956032， Table 2.6.7.5 A-956033， Table 2.6.7.5 B-956057， Table 2.6.7.5 B-956058， Table 2.6.7.5 C-956055， Table 2.6.7.5 C-956056

a = 括弧内は Arm/Lmf 用量

3 反復投与毒性試験

3.1 Arm/Lmf の反復投与毒性試験

3.1.1 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-946152] は，Arm/Lmf の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），200（28.6/171），600（85.7/514）及び 1000（143/857）mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，0，600 及び 1000 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では死亡はみられず，本薬投与に関連した明らかな一般状態の変化も認められなかった。200 mg/kg/日以上の群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雄で体重増加の抑制及び摂餌量の低下が認められた。摂水量，聴覚検査及び眼科学的検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では，すべての投薬群で赤血球系パラメータの低下がみられ，600 mg/kg/日以上の群で網状赤血球数の増加が認められた。赤血球の形態異常として，赤血球大小不同がすべての投薬群で認められた。骨髄検査では， 600 mg/kg/日以上の群で赤血球生成亢進を示唆する分葉前赤芽球が観察され，1000 mg/kg/日群の雄で前正赤芽球数及び大正赤芽球数の増加がみられ，雌雄で鉄芽球数の増加が認められた。血液生化学的検査では，200 mg/kg/日以上の群の雌及び 600 mg/kg/日以上の群の雄でアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase，ALP）の用量依存的な低下が認められた。

剖検では，1000 mg/kg/日群の雌の少数例で腸間膜リンパ節の腫大が認められた。器官重量の変化として，すべての投薬群で用量依存的な脾臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，

すべての投薬群で腸間膜リンパ節のごく軽度から重度の組織球増加，骨髄の赤血球系細胞過形成及びヘモジデリン沈着（雌），脾臓の造血像増加及びヘモジデリン沈着，下垂体の空胞化（雄），腎臓の尿細管硝子滴増加（雄），600 mg/kg/日以上の群の雌で肝臓のヘモジデリン沈着，1000 mg/kg/日群の雄で骨髄の細胞過形成が認められた。

投与期間終了時に認められた変化については，いずれも 4 週間の休薬により回復若しくは回復傾向が認められた。

トキシコキネティクス（toxicokinetis，TK）では，投薬群のすべての個体で Lmf の曝露が確認された。曝露量の変動が大きく，用量との明らかな関連性は認められなかった。Lmf の曝露量に蓄積性はみられず，雌雄差も認められなかった。なお，Arm の血漿中濃度は測定できなかった。

Table 3-1　　ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ

用量[a] (mg/kg/日)	試験日 (日)	AUC0-24h (µg h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
100 (28.6/171)	1	535	358	32.9	23.3
	28	322	281	15.9	16.0
600 (85.7/514)	1	423	402	21.1	19.6
	28	386	449	20.6	24.8
1000 (143/857)	1	279	350	15.8	33.2
	28	382	630	18.0	37.9

Source: Table 2.6.7.7 A-946152

a = 括弧内は Arm/Lmf 用量

以上のとおり，Arm/Lmf を 1000 mg/kg/日までの用量で 4 週間反復経口投与した結果，忍容性が確認され，死亡は認められなかった。主な毒性変化として貧血及び赤血球系造血の亢進が認められた。下垂体の空胞化は，本薬の内分泌系への影響である可能性が考えられるが，下垂体以外の内分泌系器官に異常は認められなかったことから詳細は不明である。投与に関連した変化が低用量群から認められたため，本試験では無毒性量を確定できなかった。

3.1.2　　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-946153] は，Arm/Lmf の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），100（14.3/85.7），300（42.9/257）及び 1000（143/857）mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，0，300 及び 1000 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では投与に関連した死亡はみられず，一般状態の明らかな変化も認められなかった。300 mg/kg/日群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で体重増加の抑制，1000 mg/kg/日群の雌で摂餌量の低下が認められた。聴覚検査及び眼科学的検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では，すべての投薬群でヘモグロビン及びヘマトクリットの低下，赤血球数の増加がみられ，低色素性の小球性貧血が示唆された。300 mg/kg/日以上の群で血小板数及び網状赤血球数の増加がみられた。赤血球の形態変化として低色素性赤血球，多染性赤血球，標的赤血球，赤血球大小不同，異形赤血球増加及び破砕赤血球が認められた。血液生化学的検査では，すべての投薬群でトリグリセリドの減少，300 mg/kg/日以上の群の雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase，ALT）の軽度の上昇，雌で ALP の低下，1000 mg/kg/日群の雌雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase，AST）及びコレステロールの増加，雄で ALP の低下，雌で尿素の増加が認められた。尿検査では，1000 mg/kg/日群の雌で尿比重の低下が認められた。

剖検では，300 mg/kg/日以上の群の雌，1000 mg/kg/日群の雄で腸間膜リンパ節の腫大が観察された。器官重量の変化として，300 mg/kg/日以上の群で脾臓重量の増加，1000 mg/kg/日群で肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，すべての投薬群の雄で下垂体の空胞化，100 mg/kg/日以上の群の雄及び 300 mg/kg/日以上の群の雌で甲状腺の過形成，100 mg/kg/日以上の群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雄で腎臓の尿細管リポフスチンの増加，300 mg/kg/日以上の群で腸間膜リンパ節の異物巨細胞を伴う肉芽腫性炎症，肝臓の胆管上皮変性，300 mg/kg/日以上の群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雄で脾臓のヘモジデリン増加，1000 mg/kg/日群で肝臓の色素沈着，骨格筋ミオパチー，大腿骨骨髄の赤血球系造血亢進，骨髄のヘモジデリン沈着，小腸の肉芽腫性炎症（雌）が認められた。

投与期間終了時に認められた変化については，いずれも 4 週間の休薬により回復若しくは回復傾向が認められた。

TK では，Arm の曝露は主として 1000 mg/kg/日群の試験 1 日の投与 1～4 時間後に確認されたが，試験 91 日には曝露量の顕著な低下が認められた。300 mg/kg/日以下の群では，Arm 及び DHA は一部の試料でのみ確認された。Arm の TK パラメータは算出できなかった。Lmf の曝露量には大きな変動がみられ，用量との明らかな関連性は認められなかった。

Table 3-2　　ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h (µg h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
100 (14.3/85.7)	1	228	293	15.7	19.6
	91	174	262	12.7	14.2
300 (42.9/257)	1	271	298	18.0	18.1
	91	434	591	24.0	29.5
1000 (143/857)	1	227	210	13.9	13.7
	91	337	645	18.9	35.8

Source: Table 2.6.7.7 B-946153

a = 括弧内は Arm/Lmf 用量

以上のとおり，Arm/Lmf を 1000 mg/kg/日までの用量で 13 週間反復経口投与した結果，主な毒性変化として小球性貧血，並びにそれに伴う脾臓の変化及び大腿骨骨髄の赤血球系造血の増加が認められた。リンパ節及び小腸の肉芽腫性炎症については，Lmf の低溶解性に関連した投与液中の不溶性粒子に対する局所反応と考えられた。骨格筋ミオパチーの原因は不明であるが，糖代謝に関連した変化である可能性が考えられた。また，甲状腺，肝臓，脾臓及び腎臓の変化は，高用量の被験物質投与に対する生理的反応と推察された。本試験では無毒性量を確定することはできなかった。

3.1.3 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7 C-946154] は，Arm/Lmf の毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，ゼラチンカプセルに充填した Arm/Lmf を 0（ゼラチンカプセル），60（8.57/51.4），200（28.6/171）及び 600（85.7/514）mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，600 mg/kg/日群には，雌雄各 3 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では死亡は認められなかった。一般状態の変化として，200 mg/kg/日以上の群で下痢及び被験物質混入便が観察された。体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査及び神経学的検査のいずれにおいても，投薬に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査及び尿検査では，投薬に関連した変動はみられなかった。血液生化学的検査では，200 mg/kg/日以上の群で ALP の上昇が認められた。

剖検では投薬に関連した異常は認められなかった。器官重量の変化として，200 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加がみられた。病理組織学的検査では，すべての投薬群で用量依存的な甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が，200 mg/kg/日群の一部の動物で下垂体前葉の局所的細胞肥大が，600 mg/kg/日群の雌で膵臓の腺房壊死を伴う膵管周囲領域の慢性炎症が認められた。200 mg/kg/日以上の群の一部の個体で大腿骨／胸骨の骨髄細胞充実性の軽微な増加がみられたが，無処置動物でも認められる変化であることから毒性学的意義は不明であった。

投与期間終了時に認められた変化については，いずれも休薬による回復性が認められた。

TK では，投薬群のすべての個体で Lmf の曝露が確認された。曝露量の変動が大きく，用量との明らかな関連性は認められなかった。Lmf の曝露量に蓄積性は認められなかった。なお，Arm の血漿中濃度は測定できなかった。

以上のとおり，本試験では低用量群から甲状腺の変化が認められたため，無毒性量は確定できなかった。

Table 3-3　　イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日 (日)	AUC0-24h (µg h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
60 (8.57/51.4)	1	134	69	9.77	4.48
	25	153	115	10.5	7.80
200 (28.6/171)	1	234	65	14.2	6.20
	25	463	106	29.3	6.71
600 (85.7/514)	1	109	252	8.08	14.9
	25	169	235	10.1	14.5

Source: Table 2.6.7.7 C-946154

a = 括弧内は Arm/Lmf 用量

3.1.4　　イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7 D-946155] は，Arm/Lmf の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，ゼラチンカプセルに充填した Arm/Lmf を 0（ゼラチンカプセル），20（2.86/17.1），60（8.57/51.4）及び 200（28.6/171）mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，200 mg/kg/日群には，雌雄各 3 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では死亡は認められなかった。一般状態の変化として，200 mg/kg/日群で下痢，変色便及び薬物様物質混入便が散見された。体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査及び神経学的検査では，投薬に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査及び尿検査では投薬に関連した変化は認められなかった。血液生化学的検査では，すべての投薬群で甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone， TSH）の増加，60 mg/kg/日以上の群でコレステロールの増加，チロキシン（thyroxine，T4），トリヨードサイロニン（triiodothyronine，T3）及びリバース T3（reverse T_3, rT3）の低下が認められた。

剖検では異常は認められなかった。器官重量の変化として，20 mg/kg/日群の雌及び 60 mg/kg/日以上の群の雌雄で甲状腺重量の増加，60 mg/kg/日群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌雄で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，すべての投薬群で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大がみられ，200 mg/kg/日群で肝臓の胆管炎が認められた。

TK では，200 mg/kg/日群の Arm が雌の 1 試料，DHA が雄の 1 試料で確認されたが，曝露量の評価はできなかった。Lmf の曝露量には大きな変動がみられ，用量との明らかな関連性は認められなかった。Lmf の曝露量に明らかな性差は認められなかった。

Table 3-4　　イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における Lmf の TK パラメータ

用量 [a] (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h (µg h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
20 (2.86/17.1)	1	20	40	2.00	2.86
	89	86	95	6.15	6.03
60 (8.57/51.4)	1	100	112	7.71	6.65
	89	233	334	12.5	18.3
200 (28.6/171)	1	98	136	7.82	9.51
	89	230	286	15.8	15.6

Source: Table 2.6.7.7 D-946155

a = 括弧内は Arm/Lmf 用量

以上のとおり，本試験における毒性標的器官は甲状腺及び肝臓であった。高用量群における変化の回復性及び臨床における本剤の用法を考慮し，甲状腺に及ぼす作用は用量制限毒性ではないと判断した。したがって，本試験の無毒性量は 20 mg/kg/日と考えられた。

3.2　　Arm の反復投与毒性試験

3.2.1　　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 E-956031] は，Arm の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），20，60 及び 200 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，0，60 及び 200 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

200 mg/kg/日群の雌で貧血を伴う重篤な一般状態の変化が認められたため，2 例を試験 45 日，1 例を試験 46 日に安楽死処分した。さらに，重篤な貧血がみられた 7 例を試験 47 日に安楽死処分し，生存例 5 例については投与を中止し，回復性を検討した。また，試験 46 日及び 89 日に 200 m/kg/日群の雄各 1 例を安楽死処分した。一般状態の変化として，200 mg/kg/日群では円背位，呼吸緩徐，削痩，立毛，腹部膨満及び四肢・眼の退色が認められた。体重増加の抑制が 60 mg/kg/日以上の群でみられ，摂餌量の低下が 200 mg/kg/日群で認められた。眼科学的検査では，13 週目に高用量群の雄で眼の蒼白がみられたのを除いて，投薬に関連した変化は認められなかった。聴覚検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では，すべての投薬群で赤血球系パラメータの低下がみられ，60 mg/kg/日以上の群で網状赤血球数及び血小板数の増加，並びに赤血球の形態変化（低色素性赤血球，破砕赤血球，異形赤血球増加，赤血球大小不同，標的赤血球，好塩基性斑点，多染性赤血球，有核赤血球増加）が認められた。骨髄検査では，60 mg/kg/日群の雌及び 200 mg/kg/日群の雌雄で正赤芽球の過形成を伴う赤血球形成の亢進が認められた。いずれの変化も雄に比較して雌で顕著であった。血液生化学的検査では，20 mg/kg/日群の雌及び 60 mg/kg/日以上の群の雌雄で尿素の増加，

60 mg/kg/日以上の群の雌雄でトリグリセリドの低下，雌で血清鉄の低下，60 mg/kg/日群の雌及び200 mg/kg/日群の雌雄でカリウム及びビリルビンの増加， 200 mg/kg/日群の雌雄で AST 及び ALT の上昇，コレステロール及びグルコースの低下，雌で ALP の低下が認められた。尿検査では投与に関連した変動は認められなかった。

剖検では，すべての投薬群で涙腺の暗色化，20 mg/kg/日群の雄及び 60 mg/kg/日以上の群の雌雄で脾臓の腫大，60 mg/kg/日群の雄，並びに 20 及び 200 mg/kg/日群の雌で内部器官の黄色／退色化が認められた。器官重量の変化として，60 mg/kg/日群の雌で心臓，腎臓，脾臓及び肝臓重量の増加，200 mg/kg/日群の雄で脾臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，すべての投薬群で肝臓，副腎，腎臓，腸間膜リンパ節，骨髄，涙腺及び卵巣の色素沈着，並びに脾臓の造血像亢進がみられ，60 mg/kg/日群の雌及び 200 mg/kg/日群で骨髄の細胞過形成が，200 mg/kg/日群の少数例で肝臓の小葉中心性肝細胞壊死が認められた。

投与期間終了時に認められた変化については，脾臓重量の変化を除き，いずれも休薬による回復性が認められた。

以上のとおり，Arm 投与に関連した変化は主に末梢血中赤血球系への影響であり，進行性の小球性低色素性貧血及び溶血性貧血，骨髄，肝臓及び脾臓の造血亢進並びに広範囲の器官のヘモジデリン沈着が観察された。心臓，肝臓，脾臓，腎臓及び骨髄の変化は赤血球系における変化の二次的反応と考えられた。肝臓の小葉中心性壊死がみられたことから，軽度の肝毒性の可能性が示唆された。20 mg/kg/日群においても末梢血赤血球に対する影響若しくはその二次的変化がみられたため，本試験では無毒性量を確定することはできなかった。

3.2.2 イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7 F-956030] は，Arm の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，ゼラチンカプセルに充填した Arm を 0（ゼラチンカプセル），30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，対照群及び 300 mg/kg/日群には，雌雄各 3 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。なお，TK 用試料は，採取後，測定は行わずに凍結保存した。

本試験で死亡はみられず，Arm 投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。聴覚検査，眼科学的検査及び心電図検査では異常はみられなかった。300 mg/kg/日群の雌で体重増加の抑制若しくは体重減少が認められた。投薬に関連した摂餌量の変化は認められなかった。

血液学的検査では，300 mg/kg/日群で赤血球系パラメータの低下，網状赤血球数の増加が認められた。赤血球の形態変化として，300 mg/kg/日群で有核赤血球，赤血球大小不同，多染性赤血球，低色素性赤血球，異形赤血球増加及び好塩基性斑点が観察された。骨髄検査では，300 mg/kg/日群で赤血球形成の亢進がみられた。血液生化学的検査及び尿検査では変動は認められなかった。

剖検及び器官重量で異常は認められなかった。病理組織学的検査では，300 mg/kg/日群の雄で骨髄の造血亢進，脾臓の髄外造血，及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められた。

投与期間終了時に認められた変化については，いずれも休薬による回復性が認められた。

以上のとおり，Arm 投与による主な変化が末梢血赤血球，前駆細胞及び造血系器官にみられ，甲状腺への影響も認められた。本試験の無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

3.3 Lmf の反復投与毒性試験

3.3.1 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 G-956026] は，Lmf の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Lmf を 0（媒体），100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，0，300 及び 1000 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では投薬に関連した死亡は認められなかった。投与過誤による死亡が対照群の雄 1 例，100 mg/kg/日群の雌 1 例，300 mg/kg/日群の雄 1 例及び 1000 mg/kg/日群の雄 1 例にみられた。投薬に関連した一般状態，体重及び摂餌量の変化はみられず，聴覚検査及び眼科学的検査に異常は認められなかった。

血液学的検査では，すべての投薬群でヘモグロビンの低下，1000 mg/kg/日群の雄で MCH の低下が認められた。血液生化学的検査では，すべての投薬群の雌雄でコリンエステラーゼの上昇，雄で TSH の増加，カルシウム，T4 及び rT3 値の低下，1000 mg/kg/日群で AST の上昇が認められた。回復性試験終了後にも T4 及び rT3 のごく軽度の低下が認められた。尿検査では変動は認められなかった。

剖検では異常は認められなかった。器官重量の変化として，すべての投薬群の雌で肝臓及び卵巣重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，すべての投薬群で腸間膜リンパ節の軽度から中等度の肉芽腫性炎症がみられ，300 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で小腸の軽微から軽度のびまん性又は巣状の肉芽腫性炎症が認められた。すべての投薬群で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大，すべての投薬群の雄で下垂体の空胞変性が認められた。腸間膜リンパ節及び小腸の変化は回復性試験群の動物でも観察されたが，甲状腺及び下垂体の変化については休薬による回復傾向が認められた。

Table 3-5　　ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h (µg h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
100	1	282	285	17.9	18.5
	87	180	445	11.2	24.7
300	1	483	425	25.4	26.7
	87	263	491	14.4	25.1
1000	1	475	747	28.6	42.5
	87	385	768	26.0	38.6

Source: Table 2.6.7.7 G-956026

以上のとおり，Lmf 投与に関連した変化として下垂体及び甲状腺の病理組織学的変化がみられ，これに伴い卵巣及び肝臓重量の増加が認められた。これらは Lmf 投与に対する生理的反応又は Lmf 投与に関連したホルモン分泌の変化に関連するものと考えられた。また，腸間膜リンパ節及び小腸の肉芽腫性炎症は，Lmf の低溶解性に関連した不溶性粒子に対する局所反応と考えられた。本試験では無毒性量は確定できなかった。

3.3.2　　イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7 H-956025] は，Lmf の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，ゼラチンカプセルに充填した Lmf を 0（ゼラチンカプセル），60，200 及び 600 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，対照群及び 600 mg/kg/日群には，雌雄各 3 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では死亡は認められなかった。一般状態の変化として，すべての投薬群で薬物様物質混入便が観察され，Lmf が完全には吸収されていないことが示唆された。体重，摂餌量，心電図検査及び眼科学的検査で異常はみられず，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査では，毒性学的意義のある変動は認められなかった。剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査では，投薬に関連した異常は認められなかった。

TK の結果，Lmf の低吸収性が確認された。試験 1 日における血漿中 Lmf 濃度は，すべての投薬群のほとんどの個体で定量下限を下回っていた。吸収は極めて緩やかで，個体間の変動が大きく，吸収に投与後 24 時間かかる個体も認められた。試験 71 日の結果から反復投与による蓄積性が認められた。曝露量に明らかな雌雄差は認められなかった。

Table 3-6　　イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h (µg h/mL)		Cmax (µg/mL)	
		雄	雌	雄	雌
60	1	NA	NA	9.02	6.68
	71	97.1	48.6	6.61	5.23
200	1	NA	NA	0.16	<LOQ
	71	224	136	17.2	12.3
600	1	NA	NA	12.05	0.39
	71	224	270	21.6	25.5

Source: Table 2.6.7.7 H-956025

NA = not assessed，LOQ = 0.1 µg/mL

以上のとおり，本試験では良好な忍容性が認められたが，糞便の変化及び TK の結果から，Lmf が完全には吸収されていない可能性が示唆された。本試験の無毒性量は 600 mg/kg/日と考えられた。

4　遺伝毒性試験

4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験

4.1.1　Arm/Lmf の遺伝毒性試験

4.1.1.1　ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8 A-946169] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌株（WP2 uvrA）を用いた復帰突然変異試験により Arm/Lmf の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

用量設定試験の結果から本試験の適用濃度には，実験 1 及び 2（プレート法）ともに 61.7～5000 µg/plate を設定した。いずれの実験も，代謝活性化系存在下及び非存在下で検討した。

本試験では Arm/Lmf の 556 µg/plate 以上の濃度で析出が認められた。TA1537 の代謝活性化系存在下及び非存在下，並びに TA102 の代謝活性化系存在下では，Arm/Lmf の増殖抑制作用による復帰突然変異コロニー数の減少が高濃度で認められた。試験の結果，いずれの菌株においても，Arm/Lmf 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。

以上のことから，本試験条件下において Arm/Lmf に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した。

4.1.1.2　チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8 B-946171] は，チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験により Arm/Lmf の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度には，代謝活性化系非存在下及び存在下ともに，主試験では 3.70～100 µg/mL，確認試験では 12.5～100 µg/mL を設定した。

いずれの実験においても，Arm/Lmf 処理による突然変異頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下において Arm/Lmf に突然変異誘発性はないものと判断した。

4.1.1.3 チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた染色体異常試験

本試験 [Table 2.6.7.8 C-946170] は，チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験により Arm/Lmf の染色体異常誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度は，主試験では代謝活性化系非存在下：0.78～3.13 µg/mL（18 時間処理），代謝活性化系存在下：12.5～50.0 µg/mL（3 時間処理+15 時間回復），確認試験では代謝活性化系非存在下：0.39～1.56 µg/mL（18 時間処理），0.78～3.13 µg/mL（42 時間処理），代謝活性化系存在下：12.5～50.0 µg/mL（3 時間処理+15 時間回復及び 3 時間処理+39 時間回復）と設定した。

いずれの実験においても，Arm/Lmf 処理による染色体異常細胞数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下において Arm/Lmf に染色体異常誘発性はないものと判断した。

4.1.2 Arm の遺伝毒性試験

4.1.2.1 ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8 D-946227] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌株（WP2 uvrA）を用いた復帰突然変異試験により Arm の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

用量設定試験の結果から本試験の適用濃度には，実験 1 及び 2（プレート法）ともに 61.7～5000 µg/plate を設定した。いずれの実験も，代謝活性化系存在下及び非存在下で検討した。

本試験では，5000 µg/plate で Arm の析出が認められた。高用量では，Arm の増殖抑制作用による菌叢の縮小が認められた。いずれの菌株においても，Arm 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。

以上のことから，本試験条件下において Arm に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した。

4.1.2.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8 E-956041] は，チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験により Arm の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度には，主試験では代謝活性化系存在下：11.1～300 µg/mL，代謝活性化系非存在下：5.56～150 µg/mL，確認試験では代謝活性化系存在下：31.3～250 µg/mL，代謝活性化系非存在下：18.8～150 µg/mL を設定した。

いずれの実験においても，Arm 処理による突然変異頻度の明らかな増加は認められなかった。なお，代謝活性化非存在下では突然変異発現頻度の散発的な統計学的に有意な増加がみられたが，背景データの範囲内であり，用量依存性のない変動であることから，生物学的意義はないと考えられた。

以上のことから，本試験条件下において Arm に突然変異誘発性はないものと判断した。

4.1.2.3 チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた染色体異常試験

本試験 [Table 2.6.7.8 F-946228] は，チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験により Arm の染色体異常誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度は，主試験では代謝活性化系非存在下：26.3～105 µg/mL（18 時間処理），代謝活性化系存在下：6.56～52.5 µg/mL（3 時間処理+15 時間回復），確認試験では代謝活性化系非存在下：1.64～52.5 µg/mL（18 時間処理），0.10～6.56 µg/mL（42 時間処理），代謝活性化系存在下：0.41～52.5 µg/mL（3 時間処理+15 時間回復），26.3～105 µg/mL（3 時間処理+39 時間回復）と設定した。

いずれの実験においても，Arm 処理による染色体異常細胞数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下において Arm に染色体異常誘発性はないものと判断した。

4.1.3 Lmf の遺伝毒性試験

4.1.3.1 ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8 G-946229] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537）及び大腸菌株（WP2 uvrA）を用いた復帰突然変異試験により Lmf の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

用量設定試験の結果から本試験の適用濃度には，実験 1 及び 2（プレート法）ともに 61.7～5000 µg/plate を設定した。いずれの実験も，代謝活性化系存在下及び非存在下で検討した。

本試験では，1667 µg/plate 以上の用量で Lmf の析出が認められた。いずれの菌株においても，Lmf 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。

以上のことから，本試験条件下において Lmf に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した。

4.1.3.2 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8 H-956038] は，チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験により Lmf の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度には，主試験では代謝活性化系存在下及び非存在下：1.85～50 µg/mL，確認試験では代謝活性化系存在下及び非存在下：6.25～50 µg/mL を設定した。

いずれの実験においても，Lmf 処理による突然変異頻度の明らかな増加は認められなかった。なお，主試験の代謝活性化系非存在下の 50 µg/mL では，突然変異頻度の統計学的に有意な増加がみられたが，背景データ範囲内の変動であり，陽性判定基準を満たすものではなかったことから，生物学的意義はないものと考えられた。

以上のことから，本試験条件下において Lmf に突然変異誘発性はないものと判断した。

4.1.3.3 チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた染色体異常試験

本試験 [Table 2.6.7.8 I-946230] は，チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験により Lmf の染色体異常誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

細胞毒性を評価した予備試験の結果から本試験の適用濃度は，主試験では代謝活性化系非存在下：12.5～50 µg/mL（18 時間処理），代謝活性化系存在下：12.5～50 µg/mL（3 時間処理+15 時間回復），確認試験では代謝活性化系非存在下：12.5～50 µg/mL（18 時間処理），12.5～50 µg/mL（42 時間処理），代謝活性化系存在下：12.5～50 µg/mL（3 時間処理+15 時間回復），12.5～50 µg/mL（3 時間処理+39 時間回復）と設定した。

いずれの実験においても，Lmf 処理による染色体異常細胞数の増加は認められなかった。

以上のことから，本試験条件下において Lmf に染色体異常誘発性はないものと判断した。

4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験

4.2.1 Arm/Lmf のラットを用いた小核試験

本試験 [Table 2.6.7.9 A-946172] は，ラットの骨髄を用いた小核試験により Arm/Lmf 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 群雌雄各 5 例の SD 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），500，1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。陽性対照群の雌雄各 5 例には，シクロホスファミドを 40 mg/kg の用量で単回経口投与した。骨髄試料の採取は，2000 mg/kg 群では投与 16，24 及び 48 時間後，他の群では投与 24 時間後に実施した。投与 16 及び 24 時間後の検査で幼若赤血球出現率（多染性赤血球／正染性赤血球率，PCE/NCE）の顕著な低下が認められため， 125，250 及び 500 mg/kg の用量で確認試験を実施し，骨髄試料をすべての群で投与 16 時間後に，125 及び 250 mg/kg 群では投与 24 時間後に採取した。

いずれの群においても，投与後の一般状態に異常は認められなかった。

Arm/Lmf 投与群では，最高用量の 2000 mg/kg 群においても統計学的に有意な小核を有する多染性赤血球数の増加はみられなかった。

以上のことから，Arm/Lmf に小核誘発性はないものと判断した。

4.2.2 Arm のラットを用いた小核試験

本試験 [Table 2.6.7.9 B-956040] は，ラットの骨髄を用いた小核試験により Arm 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 群雌雄各 5 例の SD 系ラットに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），250，500 及び 1000 mg/kg の用量で単回経口投与した。陽性対照群の雌雄各 5 例には，シクロホスファミドを 40 mg/kg の用量で単回経口投与した。骨髄試料は，1000 mg/kg 群では投与 16，24 及び 48 時間後，他の群では投与 24 時間後に採取した。500 mg/kg 以上の群では一般状態の悪化がみられ，すべての検査時点で PCE/NCE の顕著な低下が認められため，雄では 50，100 及び 200 mg/kg の用量で，雌では 12.5，25 及び 50 mg/kg の用量で確認試験を実施した。 骨髄試料は，すべての群で投与 24 時間後に，200 mg/kg 群（雄）及び 50 mg/kg 群（雌）では投与 16 及び 48 時間後にも採取した。

Arm 投与群では，最高用量の 1000 mg/kg 群においても統計学的に有意な小核を有する多染性赤血球数の増加はみられなかった。

以上のことから，Arm に小核誘発性はないものと判断した。

4.2.3 Lmf のラットを用いた小核試験

本試験 [Table 2.6.7.9 C-956039] は，ラットの骨髄を用いた小核試験により Lmf 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 群雌雄各 5 例の SD 系ラットに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Lmf を 0（媒体），500，1000 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。陽性対照群の雌雄各 5 例には，シクロホスファミドを 40 mg/kg の用量で単回経口投与した。骨髄試料の採取は，2000 mg/kg 群では投与 16，24 及び 48 時間後，他の群では投与 24 時間後に実施した。

いずれの群においても，投与後の一般状態に異常は認められなかった。Lmf 投与群では，最高用量の 2000 mg/kg 群においても小核を有する多染性赤血球数の増加はみられなかった。

以上のことから，Lmf に小核誘発性はないものと判断した。

5 がん原性試験

本剤の臨床での予定投与期間は 3 日間であり，Arm/Lmf，Arm 及び Lmf の遺伝毒性試験において遺伝毒性を示唆する反応が認められず，発がん性に関する懸念がないことから，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 Arm/Lmf の生殖発生毒性試験

6.1.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.12-956089] は，Arm/Lmf をラットに経口投与し，受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 24 例の SD 系ラットに 0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），30（4.29/25.7），100（14.3/85.7），300（42.9/257）及び 1000（143/857）mg/kg/日の用量で，雄では交配前 70 日間，交配期間中及び剖検日まで，雌では交配前 2 週間，交配期間中及び妊娠 6 日まで経口投与した。妊娠 13 日に雌を剖検し子宮内検査を行った。雄の剖検時には精子検査を実施した。

本試験では投薬に関連した死亡はみられなかった。親動物の一般状態の変化として，300 mg/kg/日以上の群で流涎が，1000 mg/kg/日群で脱毛が観察された。体重増加の抑制及び摂餌量の低下が 300 mg/kg/日以上の群で認められた。剖検及び雄性生殖器の病理組織学的検査では異常は認められなかった。精子検査では，すべての投薬群で異常精子発現頻度の増加がみられ，1000 mg/kg/日群で精巣重量の増加，並びに精巣上体重量，精子運動性及び精巣上体精子数の低下が認められた。生殖パラメータの変化として，1000 mg/kg/日群で妊娠率の低下がみられ，着床数の減少，着床前胚死亡率の増加及び生存胚数の低下が認められた。

以上のことから，親動物の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。異常精子発現率の増加は低用量群からみられたが，生殖能への影響は 1000 mg/kg/日群のみで認められたことから，親動物の生殖毒性及び，初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と考えられた。

6.1.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

本試験 [Table 2.6.7.11 A-956065] は，Arm/Lmf のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 8 例の SD 系妊娠ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），40 (5.71/34.3)，60 (8.57/51.4) 及び 80 (11.4/68.6) mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 17 日に経口投与した。妊娠 20 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児の肉眼的観察を実施した。

本試験では母動物の死亡は認められなかった。母動物の体重増加の抑制及び体重減少が 60 mg/kg/日以上の群で認められた。生殖パラメータの変化として，60 mg/kg/日以上の群で早期吸収胚の増加，生存胎児数の減少，着床後胚死亡率の増加がみられ，各群 8 例中 3 例の母動物では全胚吸収が認められた。胎児の外表に異常は認められなかった。

以上のことから，本試験における無作用量は 40 mg/kg/日と考えられた。

6.1.3 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-946158] は，Arm/Lmf 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 26 例の SD 系妊娠ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），30 (4.29/25.7)，100 (14.3/85.7) 及び 300 (42.9/257) mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 15 日に経口投与した。妊娠 20 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。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態の観察及び剖検で異常は認められなかった。生殖パラメータの変化として，100 mg/kg/日以上の群で早期吸収胚数，総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加，並びに生存胎児数の減少が認められた。100 mg/kg/日以上の群の生存胎児数は 100 mg/kg/日群の 2 例のみであったため，胎児の体重及び性比，並びに外表，内臓及び骨格への影響は評価できなかった。

以上のことから，本試験における母動物及び胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

6.1.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（1）

本試験 [Table 2.6.7.11 A-954007] は，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 6 例の妊娠ニュージーランドホワイト（New Zealand White，NZW）ウサギに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），7 (1/6)，35 (5/30) 及び 70 (10/60) mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 21 日に帝王切開を行い，剖検及び子宮内検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量の変化，並びに剖検及び生殖パラメータの異常は認められなかった。

以上のことから，本試験における母動物及び胎児に対する無毒性量は 70 mg/kg/日と考えられた。

6.1.5 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（2）

本試験 [Table 2.6.7.11 A-954092] は，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 8 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），210 (30/180)，700 (100/600) 及び 2100 (300/1800) mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられなかった。一般状態の変化として，700 mg/kg/日以上の群でケージ受け皿の血液が観察され，2100 mg/kg/日群で糞便異常（糞量減少，黄褐色便）が認められた。体重増加の抑制及び体重の低値が 700 mg/kg/日以上の群でみられ，摂餌量の減少が 2100 mg/kg/日群で認められた。流産が 210 mg/kg/日群で 2 例，700 mg/kg/日群で 6 例みられ，700 mg/kg/日以上の群では全胚吸収が認められ，評価可能な生存胎児は得られなかった。すべての投

薬群で早期吸収胚数，総吸収胚数，及び着床後胚死亡率の増加，並びに生存胎児数の減少が認められた。

以上のことから，ウサギを用いた胚・胎児に関する試験における高用量には 70～210 mg/kg/日が適切と考えられた。

6.1.6 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-946157] は，Arm/Lmf 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 20 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），35 (5/30)，105 (15/90) 及び 175 (25/150) mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられなかったが，175 mg/kg/日群の 2 例に流産が認められたため安楽死処分した。一般状態の変化として，ケージ受け皿の血液が 175 mg/kg/日群の 2 例にみられた。体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

生殖パラメータの変化として，175 mg/kg/日群で早期吸収胚数，総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加，並びに生存胎児数の減少が認められた。胎児検査では，胎児の外表，内臓及び骨格に異常は認められなかった。催奇形性は認められなかった。

以上のことから，本試験の母動物及び胎児に対する無作用量はいずれも 105 mg/kg/日と考えられた。

6.1.7 ラットを用いた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

本試験 [Table 2.6.7.14-946159] は，Arm/Lmf をラットの着床から授乳期に経口投与し，出生児の発生並びに母動物の機能に対する影響を評価することを目的とし GLP 適用で実施した。1 群 26 例の SD 系妊娠ラットに 0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），5 (0.71/4.29)，25 (3.57/21.4) 及び 50 (7.14/42.9) mg/kg の用量で妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与した。離乳後，各群の出生児を選別し，身体発達，機能発達及び生殖能について評価した。F0 母動物は分娩 21 日後，F1 母動物は分娩後に剖検し，子宮内検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量及び剖検で異常な変化は認められなかった。50 mg/kg/日群の F0 母動物では，妊娠期間の延長，着床後胚死亡率の増加，生存児数の減少が認められた。F1 出生児の身体発達，行動・機能及び生殖能への影響はみられなかった。

以上のとおり，本試験における母動物に対する無作用量は 25 mg/kg/日，F1 出生児に対する無作用量は 50 mg/kg/日と考えられた。

6.2 Arm の生殖発生毒性試験

6.2.1 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 C-956159] は，Arm 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 26 例の SD 系妊娠ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），1，3 及び 10 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 17 日に経口投与した。妊娠 20 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。

本試験では母動物の死亡は認められなかった。一般状態の変化として，10 mg/kg/日群の 2 例で膣口周囲に血液付着がみられ，これらの母動物では全胚吸収が認められた。母動物の剖検では異常は認められなかった。体重増加の抑制及び体重減少が 10 mg/kg/日群で認められた。

生殖パラメータの変化として，10 mg/kg/日群で早期吸収胚数，総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加，並びに生存胎児数の減少が認められた。胎児への影響として，胎児体重の低下が 10 mg/kg/日群で認められた。胎児の外表，内臓及び骨格への影響は認められなかった。

以上のことから，本試験における母動物及び胎児に対する無作用量は 3 mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

6.2.2 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 B-956027] は，Arm のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 8 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），3, 10 及び 30 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられなかったが，30 mg/kg/日群の 5 例に流産がみられたため安楽死処分した。一般状態及び摂餌量の変化はみられなかった。体重増加の抑制が 30 mg/kg/日群で認められた。剖検で異常は認められなかった。生殖パラメータの変化として，胚吸収の増加，生存胎児数の減少，着床後胚死亡率の増加が 30 mg/kg/日群で認められた。胎児の外表に異常はみられなかった。

以上のことから，本試験における母動物及び胎児に対する無作用量は 10 mg/kg/日と考えられた。

6.2.3 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 D-956028] は，Arm 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 20 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），5，15 及び 25 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態の変化，体重及び摂餌量への影響は認められなかった。剖検，生殖パラメータ，並びに胎児の外表，内臓及び骨格検査で異常は認められなかった。

以上のことから，本試験の母動物及び胎児に対する無作用量はいずれも 25 mg/kg/日と考えられた。

6.3 Lmf の生殖発生毒性試験

6.3.1 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 E-956024] は，Lmf 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 24 例の SD 系妊娠ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Lmf を 0（媒体），100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 17 日に経口投与した。妊娠 20 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。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態の変化，体重及び摂餌量への影響は認められなかった。剖検，生殖パラメータ，並びに胎児の外表，内臓及び骨格検査で，投薬に関連した異常は認められなかった。なお，1000 mg/keg/日群で着床数及び生存胎児数の減少及び着床前胚死亡率の増加がみられたが，着床前胚死亡率は背景データの範囲内であり，生存胎児数は背景データ近似値であることから，毒性学的意義のない変動と考えられた。

以上のことから，本試験の母動物及び胎児に対する無作用量はいずれも 1000 mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

6.3.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する限界量投与試験

本試験 [Table 2.6.7.11 C-956022] は，Lmf のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群 8 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Lmf を 0（媒体）及び 1000 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児の外表検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，母動物毒性及び胚・胎児毒性を示唆する変化は認められなかった。

以上のことから，実施予定のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，Lmf を 1000 mg/kg/日の用量で経口投与しても良好な忍容性が認められるものと考えられた。

6.3.3 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 F-956023] は，Lmf 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 20 例の妊娠 NZW ウサギに，0.5% Klucel

HF 水溶液に懸濁した Lmf を 0（媒体），100，500 及び 1000 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 19 日に経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態の変化，体重及び摂餌量への影響は認められなかった。剖検，生殖パラメータ，並びに胎児の外表，内臓及び骨格検査で異常は認められなかった。

以上のことから，本試験の母動物及び胎児に対する無作用量はいずれも 1000 mg/kg/日と考えられた。

6.4 新生児及び幼若動物の発達に関する試験

6.4.1 Arm/Lmf の離乳ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.15 A-956088] は，Arm/Lmf の幼若動物における毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 10 例の SD 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），100 (14.3/85.7)，300 (42.9/257) 及び 1000 (143/857) mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，0，300 及び 1000 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，4 週間の休薬により回復性について検討した。

本試験では投薬に関連した死亡はみられず，体重，摂餌量，眼科学的検査，及び聴覚検査では投薬に関連した変化は認められなかった。一般状態の変化として，1000 mg/kg/日群で退色便が認められた。

血液学的検査では，すべての投薬群でヘモグロビン，ヘマトクリット，MCV 及び MCH の減少が，1000 mg/kg/日で網状赤血球数の増加及び血小板数減少が認められた。赤血球形態学的検査では，300 mg/kg/日以上の群で環状赤血球が，1000 mg/kg/日で赤血球大小不同，大赤血球，多染性赤血球及び標的赤血球が認められた。骨髄検査では，すべての投薬群で赤血球産生亢進が認められた。血液生化学的検査では，すべての投薬群の雄でコリンエステラーゼの上昇，T4 の低下及び TSH の増加，雌で ALP 及びトリグリセリドの低下， 300 mg/kg/日以上の群の雄でトリグリセリドの低下，雌で T4 の低下，1000 mg/kg/日群で AST の上昇，尿素窒素の増加，グルコースの低下，雄で ALP の低下，雌で TSH の増加が認められた。尿検査では異常は認められなかった。

剖検では，すべての投薬群で外涙腺の退色，300 mg/kg/日以上の群で腸間膜リンパ節の腫大及び退色，1000 mg/kg/日群で脾臓の腫大及び胸腺の小型化が認められた。器官重量の変化として，1000 mg/kg/日群で肝臓，腎臓及び脾臓重量の増加，雄で胸腺重量の低下が認められた。

病理組織学的検査では，すべての投薬群で甲状腺濾胞上皮細胞肥大，腸間膜リンパ節の肉芽腫性炎症，雄で脾臓のうっ血，下垂体の細胞空胞化，雌で脾臓のヘモジデリン沈着の増加，腎臓の尿細管色素沈着の増加，300 mg/kg/日以上の群で肝臓の胆管上皮変性，小腸の肉芽腫性炎症，雄で胸腺萎縮が，雌で脾臓のうっ血，眼窩外涙腺の色素沈着，骨髄の細胞過形成及びヘモジデリン沈着，1000 mg/kg/日群の雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加，腎臓の尿細管色素沈着の増加，骨

髄のヘモジデリン沈着，眼窩外涙腺の色素沈着がみられ，雌 1 例で胸腺萎縮が認められた。投与期間終了時に認められた変化については，いずれも 4 週間の休薬により回復若しくは回復傾向が認められた。

TK として，試験 1 日及び 91 日の投与 8 時間後の血漿中 Lmf 濃度を測定した（Table 6-1）。

Table 6-1 離乳ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における投与 8 時間後の血漿中 Lmf 濃度

用量 (mg/kg/日)	試験日	投与 8 時間後血漿中濃度 (ng/mL)	
		雄	雌
100 (14.3/85.7)	1	16.8	13.2
	91	11.0	14.1
300 (42.9/257)	1	31.8	38.2
	91	19.3	31.4
1000 (143/857)	1	31.7	26.8
	91	19.0	30.8

Source: Table 2.6.7.15 A-956088

以上のとおり，離乳ラットでは成熟ラットと同様の毒性学的プロファイルが認められた。本試験では無毒性量を確定することはできなかった。

6.4.2 Arm の幼若ラットを用いた用量設定試験

本試験 [Table 2.6.7.11 B-0570031] は，Arm の幼若ラットを用いた試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 12 例の Wistar 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），60，200 及び 600 mg/kg/日の用量で，生後 7 日から 21 日に経口投与した。出生児（F1）の身体発達検査（開眼及び聴覚性驚愕反応）を実施し，生後 28 日に剖検した。

Arm 投与に関連した死亡が，投与初期に 600 mg/kg/日群で高頻度にみられたため，同群の生存例を投与期間途中で安楽死処分した。200 mg/kg/日群では死亡・瀕死が雄 3 例，雌 4 例に認められた。60 mg/kg/日群でも雌 3 例の死亡がみられたが，雄では死亡がみられず，一般状態の変化も認められなかったことから，同群の雌の死亡と Arm 投与との関連性は不明であった。200 mg/kg/日群では生後 17～18 日から振戦が発現し，生後 19～24 日に消失した。体重増加の抑制が 200 mg/kg/日群で認められた。開眼及び聴覚性驚愕反応に投薬の影響はみられず，剖検で異常は認められなかった。

以上のことから，幼若ラットを用いた試験の高用量には 200 mg/kg/日未満の用量が妥当と考えられた。

6.4.3 Arm の幼若ラットの発達に関する試験

本試験 [Table 2.6.7.15 B-0570013] は，Arm の幼若ラットの生後発達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。なお，高度の専門性が必要とされる聴覚系組織の病理組織標

本作製及び病理組織学的検査については，適切な GLP 適合試験施設がなかったため GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 16 例の Wistar 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），10，30 及び 100 mg/kg/日の用量で生後 7 日から 21 日まで反復経口投与した。さらに，1 群雌雄各 12 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後，5 週間の休薬により回復性について検討した。

Arm 投与に関連した死亡が 100 mg/kg/日群の雌雄で生後 11～16 日（雄：28 例中 22 例死亡，2 例不明，雌：28 例中 21 例死亡，2 例不明）にみられ，一般状態の変化として振戦及び活動性低下が認められた。このため，同群の投与を中止し，生存例全例を聴覚系検査用動物として生後 21 日に剖検したため，高用量群の回復性データは得られなかった。30 mg/kg/日群では雌雄各 1 例の死亡が認められた。体重減少が 100 mg/kg/日群の雌雄で生後 12 日までみられたが，生存例では投与中止による回復性が認められた。身体発達に投与の影響は認められなかった。

投与期間終了時の血液学的検査は，血液試料凝固のため実施しなかった。回復性試験終了時の血液学的検査では Arm 投与の影響は認められなかった。血液生化学的検査では，10 mg/kg/日以上の群の雌雄で ALP の低下が，雄で AST の低下がみられ，30 mg/kg/日群の雌雄でビリルビンの増加が認められた。

剖検では，100 mg/kg/日群の雌雄で脳出血が認められた。器官重量の変化として，30 mg/kg/日群の雌雄で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査では，30 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌雄の瀕死・死亡例で脳出血及び腎臓の尿細管腎症が認められた。さらに，10 mg/kg/日以上の群で肝臓の造血像の増加，30 mg/kg/日以上の群で腎尿細管好塩基性化が認められた。免疫組織化学的検査では，30 mg/kg/日以上の群でアポトーシスを示唆する核の形態学的変化に一致してカスパーゼ 3 陽性細胞が脳のさまざまな領域に確認された。

TK では，生後 7 日の試料は測定できず生後 21 日の試料のみ測定したため，100 mg/kg/日群のデータを得ることができなかった。

以上，30 mg/kg/日以上の群では脳及び腎臓への影響が認められたため，本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

Table 6-2　　幼若動物における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	性	Arm		DHA	
			AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)
10	21	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		雌	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
30	21	雄	231.1	129	200.5	129
		雌	263.0	94.7	73.5	73.5

Source: Table 2.6.7.15 B-0570013

LOQ = 20 ng/mL

6.4.4 Arm の幼若ラットの発達に関する用量設定試験（1）

本試験 [Table 2.6.7.11 B-0970209] は，Arm の幼若ラットの生後発達に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 12 例の Wistar 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），30，50 及び 75 mg/kg/日の用量で反復経口投与した。投与期間は生後 7 日から 34 日までの予定であったが，すべての投薬群で死亡を含む重篤な毒性が認められたため，30 mg/kg/日群の生存例を生後 16 日に安楽死処分し試験終了とした。

本試験では Arm の忍容性は認められなかった。すべての投薬群で活動性の低下，瀕死及び死亡が認められた。剖検では死因を明らかにすることはできなかった。

以上のことから，追加の用量設定試験により最大耐量を検討することが推奨された。

6.4.5 Arm の幼若ラットの発達に関する用量設定試験（2）

本試験 [Table 2.6.7.11 B-1070282] は，Arm の幼若ラットの生後発達に関する試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 18 例の Wistar 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 10，30，60 及び 120 mg/kg/日の用量で反復経口投与した。生後 7 日から 36 日までを 4 期（生後 7～13 日，生後 14～21 日，生後 22～28 日及び生後 29～36 日）に分割し，それぞれの期間を各群の投与期間とした。1 群雌雄各 12 例を対照群とし，媒体を生後 7～36 日に経口投与した。生後 37 日に生存例の剖検を実施した。

生後 7～13 日の投与により，60 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡し，120 mg/kg/日群の雄 8 例，雌 9 例に瀕死・死亡が認められた。一般状態の変化として，生後 7～13 日投与では 60 mg/kg/日以上の群で脱水が，120 mg/kg/日群で活動性の低下が認められた。生後 14～21 日投与では，120 mg/kg/日群で振戦が認められた。いずれの投与期間においても，体重増加の抑制が 120 mg/kg/日群で認められた。

剖検では，生後 7～13 日投与の 120 mg/kg/日群の瀕死・死亡例で胃の内容物のない個体が散見され，新生児の一般状態が悪化したため哺育不能であったことが示唆された。他の投与期間の個体に異常は認められなかった。

以上のことから，本試験における無作用量は生後 7～13 日投与では 30 mg/kg/日，生後 14～21 日，生後 22～28 日及び生後 29～36 日投与では 60 mg/kg/日と考えられた。

6.4.6 Arm の幼若ラットの発達に関する探索的試験

本試験 [Table 2.6.7.15 C-0970453] は，Arm の幼若ラットにおける神経毒性について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 38 例の Wistar 系ラットに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体），30 及び 80 mg/kg/日（生後 7～13 日投与のみ）あるいは 0（媒体），30 及び 120 mg/kg/日の用量で反復経口投与した。生後 7 日から 36 日までを 4 期（生後 7～13 日，生後 14～21 日，生後 22～28 日及び生後 29～36 日）に分割し，そ

れぞれの期間を各群の投与期間とした。1 群雌雄各 8 例を単回投与約 72 時間後あるいは最終投与約 24 時間後に剖検し，脳の病理組織学的検査を行った。1 群雌雄各 12 例を回復性試験群とし，投与期間終了後約 6～11 週間休薬し，行動及び学習検査を実施した後剖検し，脳の病理組織学的検査を実施した。さらに，1 群雌雄各 5 例を単回投与後あるいは最終投与後に TK 用試料採取動物として使用した。

Table 6-3　　試験デザイン（群構成）

群	投与日齢	用量
1，2，3	7～13	各群 0, 30, 80 mg/kg/日
4，5，6*	14～21	各群 0, 30, 120 mg/kg/日
7，8，9	22～28	各群 0, 30, 120 mg/kg/日
10，11，12	29～36	各群 0, 30, 120 mg/kg/日

* 6 群 (120 mg/kg/日) は重篤な毒性発現のため試験 15 日に安楽死処分

Arm 投与に関連した瀕死・死亡が，生後 7～13 日投与の 30 mg/kg/日以上の群及び生後 14～21 日投与の 120 mg/kg/日群で認められた。瀕死・死亡例の脳の病理組織学的検査では，一般状態の悪化に関連した脳病変は認められなかった。一般状態の変化として，生後 7～13 日投与の 30 mg/kg/日以上の群で削痩，脱水及び自発運動低下が観察された。生後 14～21 日投与の 120 mg/kg/日群では削痩，自発運動低下，運動失調，脱水，蒼白，立毛，異常歩行及び振戦がみられ，体重減少も認められたため生後 15 日以降の投与を中止した。体重減少が，生後 7～13 日投与及び生後 14～21 日投与の 30 mg/kg/日以上の群で認められた。いずれの投薬群においても，行動及び学習検査で異常は認められなかった。

TK では多くの投薬群で曝露量を測定できなかったため，用量と AUC の関連性についての明確な結論は得られなかった。しかし，14 日齢ラットの結果から，単回投与後の Arm 及び DHA の曝露量は用量比を上回る増加を示す傾向が推測された。また，120 mg/kg/日群の曝露量の結果から，日齢の増加に伴い Arm 及び DHA の曝露量が減少する傾向が認められた。

剖検及び脳重量に，Arm 投与に関連した変化は認められなかった。脳及び脊髄の病理組織学的検査では，単回投与約 72 時間後に検査した 442 例中 2 例の新生児に脳病変が認められた。すなわち，生後 7 日投与の 80 mg/kg/日群の 1 例の大脳で神経細胞の壊死がみられ，生後 14 日投与の 120 mg/kg/日群の 1 例の歯状回の局所領域で壊死性ニューロンが多数認められた。投与期間終了時及び回復性試験終了時の検査では，いずれの投薬群においても異常は認められなかった。

以上のとおり，Arm を日齢の異なる幼若動物に反復経口投与した結果，生後 7～13 日及び生後 14～21 日投与により，瀕死・死亡を含む一般状態の悪化及び体重減少が顕著に認められた。TK では，低日齢群で Arm 及び DHA の曝露量が増加する傾向が認められた。明らかな毒性変化が発現したにもかかわらず，いずれの投薬群においても行動及び学習検査で異常はみられず，脳の病理組織学的検査で神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

7 局所刺激性試験

7.1 Arm のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

本試験 [Table 2.6.7.16-0520004] は，ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験により Arm の皮膚刺激性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。雄 1 例，雌 2 例の NZW ウサギの背部皮膚に，精製水に浸した Arm の 1%w/w 液を 0.5 g/動物の用量で，4 時間，半閉塞貼布した。貼布除去の 1，24，48 及び 72 時間後に皮膚反応を観察した。

Arm 投与皮膚部位の変化として軽度の一過性の紅斑及び浮腫がみられたが，いずれの動物においても投与 48 時間後に皮膚反応は認められなかった。Arm による不可逆的な皮膚の損傷は誘発されなかった。

以上のことから，本試験条件下では Arm は非刺激性物質と考えられた。

8 その他の毒性試験

8.1 免疫毒性試験

反復投与毒性試験で本剤の免疫毒性を示唆する変化が認められなかったこと，並びに本剤の臨床使用期間が 3 日間であることから，免疫毒性試験の実施は必要ではないと判断した。

8.2 Arm の神経毒性に関する探索的試験

Artemisinin 系薬剤では，ラット及びイヌで筋肉内投与による神経毒性が報告されている（Brewer et al. 1994）ことから，Arm の神経毒性を確認することを目的とした探索的試験を実施した。

8.2.1 ラットを用いた 14 日間反復筋肉内投与試験

本試験 [Table 2.6.7.17 A-0410072] は，Arm の神経毒性に関する探索的試験の一環として，病理組織標本作製に関する情報を得ることを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雄 2 例の Wistar 系ラットに，Arm 注射液（1 mL アンプル，80 mg/mL）を 25 mg/kg/日の用量で 7 日間又は 14 日間反復筋肉内投与した。なお，臨床投与経路ではないが，Arm の筋肉内投与による脳病変が確認されていることから筋肉内投与を選択した。また，病理組織標本の固定法として，各群の 2 例中 1 例は剖検時に灌流固定を行い，残りの各 1 例は通常の浸漬固定を行い比較した。

本試験で死亡はみられず，一般状態の変化も認められなかった。体重増加の抑制が投与 7 日以降にみられ，摂餌量の低下が認められた。機能観察総合評価法を用いた神経系への影響に関する検査では異常は認められなかった。

剖検では異常は認められなかった。脳の病理組織学的検査では，中枢聴覚経路の核（蝸牛核，網様核，オリーブ核，尾状丘等）でニューロンの変性（ニッスル小体消失，好酸性細胞質顆粒及びアポトーシス等）が認められた。また，一部では，星状膠細胞及び小膠細胞の反応性変化であるグリオーシスが認められた。これらの変化は 14 日間投与群で顕著であった。

以上のことから，今後実施する Arm のラットを用いた探索的試験では 25 mg/kg/日を超えない用量の設定が適切と考えられた。

8.2.2 イヌを用いた 8 日間反復経口投与試験

本試験 [Table 2.6.7.17 A-0510009] は，Arm/Lmf 及び Arm の神経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 3 例の雄ビーグル犬に，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm を 0（媒体）及び 600 mg/kg/日，並びに Arm/Lmf を 143/857 mg/kg/日の用量で 3 日間又は 8 日間反復経口投与した。さらに，Arm 及び Arm/Lmf 投与群の各 1 群を回復性試験群として設定し，3 日間の投与期間終了後，6 日間の休薬により回復性について検討した。なお，Arm 投与群は一般状態の悪化がみられたため，投与 2 日から用量を 300 mg/kg/日に減量した。

Arm 600 mg/kg 群では，流涎，嘔吐，頭部振戦，痙攣，よろめき歩行又は横臥等の重篤な毒性変化が認められた。減量後には嘔吐が散見されたのみであった。体重及び体重増加量の低下が投薬群でみられ，Arm 投与群で顕著であった。投与初期の摂餌量の減少がすべての投薬群でみられ，Arm 投与群では投与 6 日以降も認められた。聴性脳幹誘発電位（BAEP）による聴覚検査では，すべての投薬群において 20 dB で軽微な低下がみられたが，40～90 dB では影響は認められず，毒性学的意義はないものと考えられた。神経学的検査，剖検及び病理学組織学的検査では投与に関連した変化は認められなかった。

TK では，反復投与により Arm 及び DHA の曝露量は低下し，Lmf の曝露量は増加することが確認された。

Table 8-1 イヌを用いた 8 日間反復経口投与試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h [a]			Cmax [b]		
		Arm	DHA	Lmf	Arm	DHA	Lmf
1000 (Arm/Lmf: 143/857)	1	1294	2253	156	486	1027	9.38
	3	52	363	264	29	187	14.4
	7	16	7	337	18	9	18.6
600→300 (Arm) [c]	1	22500	13400	NA	3360	2572	NA
	3	602	1390	NA	130	609	NA
	7	73	186	NA	49	144	NA

Sources: Table 2.6.7.17 A-0510009
NA = not available
a = Arm / DHA: ng.h/mL, Lmf: µg.h/mL
b = Arm / DHA: ng/mL, Lmf: µg/mL
c = 試験 2 日に 300 mg/kg/日に減量した

以上のとおり，Arm 600→300 mg/kg 又は Arm 143 mg/kg / Lmf 857 mg/kg の用量で経口投与した結果，神経機能の変化はみられず，脳，脊髄及び内耳を含む錐体部の病理組織学的変化も認められなかった。

8.2.3 イヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験

本試験 [Table 2.6.7.17 A-970024] は，経口投与及び筋肉内投与による Arm の神経毒性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 4 例のビーグル犬に，経口投与群ではゼラチンカプセルに充填した Arm を 0（ゼラチンカプセルのみ），50，150 及び 600 mg/kg/日の用量で，筋肉内投与群ではピーナッツオイルに溶解した Arm を 0（媒体），20，40 及び 80 mg/kg/日の用量で，それぞれ 8 日間反復投与した。

筋肉内投与群

試験 8 日に 80 mg/kg/日群の雌 1 例の死亡が認められ，死亡前日に活動性の低下及び嘔吐が観察された。一般状態の変化として，40 mg/kg/日以上の群ので流涎，活動性の低下がみられ，80 mg/kg/日群では嘔吐も認められた。体重及び摂餌量の減少が 80 mg/kg/日でみられた。心電図検査では 40 mg/kg/日以上の群で QTc 間隔の延長が認められた。脳の病理組織学的検査では，すべての投薬群でニューロンのニッスル小体消失，壊死及び小膠細胞症が観察されたが，20 mg/kg/日群では軽微な変化であった。

経口投与群

死亡は認められなかった。一般状態の変化として 600 mg/kg/日群で嘔吐が認められた。体重及び摂餌量の減少が 600 mg/kg/日群でみられた。心電図検査では 150 mg/kg/日群の雌及び 600 mg/kg/日群の雌雄で QTc 間隔の延長が認められた。脳幹の病理組織学的検査では異常は認められなかった。

Table 8-2 イヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験における TK パラメータ

投与経路	Arm 用量 (mg/kg/日)	試験日	Arm		DHA	
			AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
経口	50	1	ND[a]	ND	ND	ND
		7	ND	ND	ND	ND
	150	1	ND	ND	ND	ND
		7	ND	ND	ND	ND
	600	1	1730	208	6600	795
		7	250	27.8	125	19.2
筋肉内	20	1	2050	219	314	40.3
		7	5350	294	307	19.0
	40	1	5630	461	370	41.4
		7	12800	825	335	20.4
	80	1	11000	985	937	85.0
		7	20800	1180	456	33.7

Source: Table 2.6.7.17 A-970024

a = 大部分が LOQ (10 ng/mL) 未満でありパラメータは算出できなかった

以上のとおり，筋肉内投与群では脳の病理組織学的変化がみられたが，経口投与群では認められなかった。心電図検査で確認された QTc 間隔の延長は，心室再分極の遅延による可能性が考えられた。

8.2.4 イヌを用いた 30 日間反復筋肉内投与予備試験

本試験 [Table 2.6.7.17 A-966141] は，Arm の神経毒性に関する探索的試験の用量設定根拠となる情報を得ることを目的として，GLP 適用で実施した。1 群 6 例の雄性ビーグル犬に，Arm 注射液（1 mL アンプル，80 mg/mL）を 20 mg/kg/日の用量で 30 日間反復筋肉内投与した。6 例中 3 例を中間検査群とし，5 日間の投与期間後，検査を行った。また，雄 2 例を媒体対照群とし 1 例には 5 日間，他の 1 例には 30 日間，同容量のピーナッツオイルを筋肉内投与した。

Arm 群の 1 例を一般状態が悪化したため試験 28 日に切迫殺処分した。この動物では試験 23 日に一過性の振戦及び不穏が観察された。試験 27 日にふらつき歩行及び攻撃行動がみられたため投与を中止したが，その後一般状態が悪化し，試験 28 日には横臥及び呼吸困難が認められた。別の個体では，試験 30 日（剖検日）に間代性／強直性痙攣が観察された。他の生存例では一般状態の変化は認められなかった。摂餌量の低下が投与 3 及び 4 週にみられたが，体重に変化は認められなかった。眼科学的検査，心電図検査及び神経学的検査では，投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では試験 5 週に赤血球数，ヘモグロビン濃度，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低下がみられ，軽度の低色素性，小球性貧血が示唆された。血液生化学的検査では，試験 1 週及び 5 週に AST 及びトリグリセリドの増加が認められた。生存例の 1 例ではタンパク及びグロブリンの増加，アルブミン及びカルシウムの低下，並びにアルブミン／グロブリン比の低下が認められた。尿検査では異常は認められなかった。

剖検では異常は認められなかった。器官重量の変化として，試験 30 日に腎臓及び肝臓の重量の増加が認められた。試験 5 日及び試験 30 日剖検例各 1 例で胸腺重量の低下が認められた。病理組織学的検査では，中間検査群 3 例中 1 例で胸腺の軽度の萎縮がみられた。試験 30 日剖検例では，主に小脳蓋核，橋核，前庭神経核，縫線核でニューロンのニッスル小体消失及び小膠細胞症，脾臓でヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進，肝臓で色素沈着が認められた。また，一般状態悪化のため切迫殺処分した 1 例では，大脳皮質及び海馬でニューロンの壊死がみられた。

以上のとおり，Arm の 5 日間反復筋肉内投与では神経系の病理組織学的変化はみられなかったが，30 日間投与後には全例の脳幹及び小脳室頂核でニューロンのニッスル小体消失及び小膠細胞症が認められた。

8.2.5 イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与予備試験

本試験 [Table 2.6.7.17 A-0410073] は，Arm の神経毒性に関する探索的試験の一環として，病理組織標本作製に関する情報を得ることを目的として，GLP 非適用で実施した。なお，高度の専門性が必要とされる聴覚系組織の病理組織標本作製及び病理組織学的検査については，適切な GLP

適合試験施設がなかったため GLP 非適用で実施した。2 例の雄性ビーグル犬に，Arm 注射液（1 mL アンプル，80 mg/mL）を 40 mg/kg/日の用量で 8 日間反復筋肉内投与した。剖検時に 2 例中 1 例は潅流固定し，他の 1 例は浸漬固定を行い比較検討した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として，試験 8 日に 2 例中 1 例で軽度の振戦及び眼瞼閉鎖を伴う中等度の行動抑制がみられ，他の 1 例では軽度の行動抑制が認められた。体重及び摂餌量の低下が 1 例で認められた。神経学的検査では異常は認められなかった。

剖検で異常は認められなかった。病理組織学的検査では，ニューロンの変性（中心性ニッスル小体消失，好酸性細胞質顆粒，スフェロイド，アポトーシス及び dark neuron）が主に脳幹の核にみられたが，ラセン神経節，内耳神経及びコルチ器官に異常は認められなかった。病理標本作製における固定手技の検討では，灌流固定標本では浸漬固定標本に比較してアーチファクト（dark neuron）の発現が少ないことが確認されたことから，Arm の脳への影響を検討する場合には潅流固定が適切と考えられた。

TK では，Arm の全身曝露量（AUC）に個体間差が認められ，一般状態の変化の重篤度の差に関連している可能性が考えられた。

Table 8-3　　イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験における TK パラメータ

動物番号	試験日	**Arm**		**DHA**	
		AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
349	1	6780	868	753	131
	3	12051	1040	481	33
	7	10651	1060	480	33.1
350	1	3639	471	980	159
	3	5777	457	432	33.4
	7	5097	416	378	24

Source: Table 2.6.7.17 A-0410073

以上のことから，Arm の脳への影響を検討する探索的試験の用量として 40 mg/kg/日は適切であり，筋肉内投与による 8 日間までの探索的試験では 40 mg/kg/日を超えない用量を設定することが推奨された。

8.2.6　　イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験

本試験 [Table 2.6.7.17 A-0510001] は，Arm の神経毒性試験の一環として，聴覚機能への影響を評価することを目的として，GLP 適用で実施した。なお，聴力検査は GLP 非適用試験施設にて実施した。1 群 3 例の雄性ビーグル犬に，Arm 注射液（1 mL アンプル，80 mg/mL）を 10 及び 40 mg/kg/日の用量で 3 日間又は 8 日間反復筋肉内投与した。各用量の 3 日間投与群 2 群中 1 群は，投与期間終了後，6 日間の休薬により回復性について検討した。対照群の雄 3 例には，ピーナッツオイルを 8 日間筋肉内投与した。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化としては，8 日間投与の 40 mg/kg/日群で嘔吐が散見されたのみであった。体重及び摂餌量の低下が 40 mg/kg/日群で認められた。聴覚検査及び神経学的検査で異常は認められなかった。

剖検で異常は認められなかった。病理組織学的検査では，8 日間投与の 40 mg/kg/日群で中枢聴覚経路の核（蝸牛核，網様核，オリーブ核，尾状丘）におけるニューロンの変性（ニッスル小体消失，小膠細胞症，好酸性細胞質顆粒）及び壊死，並びに軸索の障害（スフェロイド形成）が認められた。同様の変化は脳の他の核（前庭神経核，楔状束核，橋核及び小脳核）でも認められたことから，聴覚神経系に特異的な変化ではなく中枢神経系に広範な影響を示すものと考えられた。

TK では，用量依存的な曝露量の増加及び反復投与による曝露量の増加が認められた。

Table 8-4　　イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験における TK パラメータ

Arm 用量 (mg/kg/日)	試験日	Arm		DHA	
		AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
10	1	949	82.1	377	47.2
	3	1610	182	271	25.8
	7	1833	209	262	30.1
40	1	5126	442	948	172
	3	10247	770	573	34
	7	7992	689	469	33

Source: Table 2.6.7.17 A-0510001

以上のとおり，Arm を 40 mg/kg/日の用量で 8 日間筋肉内投与した結果，中枢聴覚経路を含む脳の核にニューロン変性がみられたが，聴覚機能及び神経機能への影響は認められなかった。

8.3　　Arm のマウスを用いた局所リンパ節試験

本試験 [Table 2.6.7.17 B-0517008] は，マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA，tear I）により Arm の皮膚感作性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌 6 例の BALB/c 系マウスの両耳介背面皮膚に，DAE433（40%:30%:30%v/v=Dimethylacetamide:Acetone:Ethanol）に溶解した 0（媒体），0.3，3 及び 30%濃度の Arm を，50 µL/動物の容量で 3 日間反復塗布した。陽性対照群には，0.5%濃度のジニトロクロロベンゼン（1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene，DNCB）溶液を同様に塗布した。最終投与の 24 時間後，各個体の耳介リンパ節を採取した。耳介の肉眼的観察，並びに耳介リンパ節の大きさ，重量及び細胞数を測定し，感作性及び刺激性について評価した。

本試験で死亡はみられず，Arm 投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。Arm 30%濃度群では体重増加の抑制がみられ，リンパ節重量及び細胞数の減少が認められた。リンパ球表現型検査では CD4 芽球及び CD4/CD25 陽性細胞の相対数の増加がみられ，リンパ球の活性化が示唆された。しかしながら，表現型検査の総合評価では，陽性対照群でみられる CD4 T 細胞相対

数の減少及び B 細胞相対数の増加は認められなかったことから，Arm 群の変化は意義がないと判断した。

以上のことから，本試験条件下において Arm は皮膚感作性物質ではないと考えられた。

8.4 光安全性評価

8.4.1 紫外線・可視光線吸収スペクトル

光安全性の初期評価として，Arm 及び Lmf の紫外線・可視光線（290～700 nm）における光吸収スペクトルを測定した[Table 2.6.7.17 D-0517004]，[Table 2.6.7.17 E-0517005]。測定の結果，Arm では明らかな光吸収は認められず，モル吸光係数は約 4 L/mol/cm であったことから，光毒性発現の可能性は低いものと考えられた。一方，Lmf では 300 nm 及び 340 nm で明らかな光吸収が認められ，モル吸光係数はそれぞれ 13900 及び 12600 L/mol/cm であった。したがって，Lmf については更なる光安全性評価が必要であると考えられた。

8.4.2 Arm/Lmf のヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17 C-956010] は，ヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験により Arm/Lmf の光毒性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 2 例のヘアレスマウスに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Arm/Lmf を 0（媒体），100（14.3/85.7），300（42.9/257）及び 1000（143/857）mg/kg の用量で単回経口投与した。また，陽性対照群には 8-メトキシソラレンを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与約 1 時間後に，人工太陽光を用いて総照射量 10 J/cm^2（UV-A）を全身照射した。

本試験では死亡は認められなかった。Arm/Lmf 投与に関連した一般状態の変化はみられず，皮膚の変化も認められなかった。陽性対照群では，試験 2 及び 3 日に浮腫による体重増加がみられ，紅斑及び浮腫が認められた。

以上のとおり，本試験の条件下において，Arm/Lmf の光毒性を示唆する変化は認められなかった。

8.4.3 Lmf のヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17 E-956011] は，ヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験により Lmf の光毒性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 2 例のヘアレスマウスに，0.1% Tween 80+0.5% Klucel HF 水溶液に懸濁した Lmf を 0（媒体），85，250 及び 850 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与約 1 時間後に，人工太陽光を用いて総照射量 10 J/cm^2（UV-A）を全身照射した。

本試験では死亡は認められなかった。Lmf 投与に関連した一般状態の変化はみられず，皮膚の変化も認められなかった。

以上のとおり，本試験の条件下において，Lmf の光毒性を示唆する変化は認められなかった。

8.5 依存性試験

Lmf 及び Arm には精神作用はないことから，依存性試験は実施しなかった。

8.6 代謝物

Arm の主要代謝物である DHA 及び Lmf の主要代謝物であるデスブチルルメファントリンはラット及びイヌでも認められる代謝物である。したがって，代謝物の毒性については既に毒性試験で評価されているものと考えられ，代謝物に関する独立した毒性試験は実施しなかった。

8.7 不純物

本剤の予定 1 日臨床用量は Arm160 mg/Lmf 960 mg（1 回 Arm 80 mg/Lmf 480 mg を 1 日 2 回）であることから，不純物に関する ICH ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B）」に従うと，安全性の評価が必要な閾値 [redacted]%）を上回る不純物として，DHA，類縁物質A*，類縁物質B* 及び 類縁物質C* が該当する（Table 8-5）。しかしながら，DHA はヒト及び動物で認められる Arm の主代謝物であることから，安全性は既に確認されているものと判断した。類縁物質A* については，毒性試験で使用した被験物質中に臨床使用を上回る量が認められていることから，安全性は確認されているものと考えられた。したがって，不純物の安全性評価のための独立した試験として 類縁物質B* 及び 類縁物質C* の復帰突然変異試験を実施した。試験の結果，いずれの不純物においても遺伝子突然変異誘発性が認められなかったことから，各不純物の規格値までの安全性は確認されたものと考えられた。各試験の概要を以下に示す。

8.7.1 類縁物質B* のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.17 F-0970412] は，ネズミチフス菌株（TA97a，TA98，TA100，TA102 及び TA1535）を用いた復帰突然変異試験により 類縁物質B* の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

本試験の適用量には，実験 1（プレート法）では代謝活性化系存在下及び非存在下ともに 8～5000 μg/plate を設定した。実験 2（プレインキュベーション法）では， TA98，TA100 及び TA1535 の代謝活性化系存在下及び非存在下，並びに TA97a 及び TA102 の代謝活性化存在下で 156.25～5000 μg/plate を，TA97a 及び TA102 の代謝活性化非存在下で 78.13～2500 μg/plate を設定した。実験 3（プレート法）では TA102 の代謝活性化存在下で 625～5000 μg/plate を設定した。

本試験では 類縁物質B* の析出は認められなかった。いずれの菌株においても代謝活性化系存在下及び非存在下で，類縁物質B* の細胞毒性による復帰突然変異コロニー数の減少が高濃度で認められた。試験の結果，いずれの菌株においても， 類縁物質B* 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。

以上のことから，本試験条件下において 類縁物質B* に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

8.7.2 類縁物質C* のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.17 F-0970414] は，ネズミチフス菌株（TA97a，TA98，TA100，TA102 及び TA1535）を用いた復帰突然変異試験により 類縁物質C* の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

本試験の適用量には，実験 1（プレート法）では代謝活性化系存在下及び非存在下ともに 8～5000 μg/plate を設定した。実験 2（プレインキュベーション法）では代謝活性化系存在下及び非存在下で 156.25～5000 μg/plate を設定した。実験 3（プレインキュベーション法）では TA97a，TA98，TA100 及び TA1535 の代謝活性化非存在下で 43.75～700 μg/plate，TA102 の代謝活性化非存在下で 21.88～350 μg/plate を設定した。

本試験では実験 2 の代謝活性化系存在下及び非存在下の 5000 μg/plate で 類縁物質C* の析出が認められた。細胞毒性による復帰突然変異コロニー数の減少が，実験 1 ではすべての菌株の最高濃度で，実験 2 及び 3 では，代謝活性化系非存在下では TA102 の 175 μg/plate 以上，TA1535，TA97a，TA98 及び TA100 の 625 μg/plate 以上，代謝活性化系存在下ではすべての菌株で 1250 μg/plate 以上の濃度で認められた。試験の結果，いずれの菌株においても，類縁物質C* 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。

以上のことから，本試験条件下において 類縁物質C* に遺伝子突然変異誘発性はないものと判断した。

8.7.3 不純物の安全性評価

安全性の確認が必要とされる製剤中の不純物の規格値，並びに復帰突然変異試験で使用した被験物質中の不純物の最大含有量をTable 8-5に示す。

Table 8-5 製剤中の不純物の規格値及び被験物質中の最大含有量

不純物	規格値	被験物質中不純物含有量
DHA	[redacted]%	[redacted]%
類縁物質A*	[redacted]%	[redacted]%
類縁物質B*	[redacted]%	[redacted]%
類縁物質C*	[redacted]%	[redacted]%

安全性の確認が必要とされる不純物について，復帰突然変異試験によりその安全性を評価した。試験の結果，いずれの試験においても遺伝子突然変異誘発性を示唆する反応は認められなかった。したがって，規格値の不純物がすべて吸収されて血液に分布したと仮定し，復帰突然変異試験の最高処理濃度における各不純物濃度を被験物質中の不純物含有量から算出した結果，いずれの不純物添加濃度もヒト血液中不純物濃度を上回ることが確認された（Table 8-6）。

以上のことから，本剤の原薬及び製剤中の不純物の安全性は確認されているものと判断した。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 8-6 復帰突然変異試験における不純物含有量

試験番号	被験物質/ batch no.	処理濃度 (μg/plate)	不純物添加濃度(ng/mL)			
			DHA	類縁物質A*	類縁物質B*	類縁物質C*
946227	Arm/ 810394	5000	[redacted]	[redacted]	-	-
0970412	類縁物質B*/ RS-5047/III	5000	-	-	[redacted]	-
0970414	類縁物質C*/ TA090902K	5000	-	-	-	[redacted]
ヒト不純物用量 (mg/day) [a]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒト血液中不純物濃度 (ng/mL) [b]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a＝予定臨床 1 日用量 (Arm/Lmf 160/960 mg) と各不純物の規格値から算出
b＝規格値までの不純物がすべて吸収され血液中（全血液量：5 L）に分布したものと仮定して算出

9 考察及び結論

Arm/Lmf 及び Arm のラットを用いた反復経口投与毒性試験では，網状赤血球数，血小板数及び正赤芽球数の増加，並びに赤血球形態の異常を伴う用量依存的な貧血（鉄芽球性，小球性，低色素性貧血）が認められた。Arm の 13 週間反復投与毒性試験では，200 mg/kg/日群で貧血を伴う重篤な一般状態の変化が認められたため一部の個体を安楽死処分した。骨髄検査では正赤芽球数の増加を伴う赤血球形成の亢進が認められた。病理組織学的検査では，脾臓，骨髄，肝臓，卵巣，副腎，腎臓，腸間膜リンパ節及び涙腺で色素沈着が認められた。Arm/Lmf 及び Arm のイヌを用いた反復経口投与毒性試験では，血液学的検査値の変動はみられなかったが，Arm/Lmf 投与により骨髄の細胞充実性の増加，Arm 投与により骨髄及び脾臓の造血亢進が認められた。これらの赤血球系の変化は，いずれも休薬による回復性が確認された。Arm の抗マラリア作用の一つの機序として，Arm 又は DHA の構造内のエンドペルオキシド架橋とヘムとの反応により生成されるラジカルによりマラリア原虫致死が誘発されるものと考えられている。Arm 投与に関連した貧血は，薬理作用であるラジカルによる酸化ストレスに伴う二次的変化である可能性が考えられている（Golenser et al. 2006）。Arm/Lmf 及び Arm の単回投与毒性試験では貧血がみられず，イヌを用いた反復投与毒性試験では血液学的検査値の変動が認められていないことから，本剤の臨床投与期間を考慮すると，マラリア患者における本剤投与に関連した貧血発症リスクは低いものと推察された。本剤の使用においては，Arm に起因した二次的な貧血リスクの可能性はあるが，マラリア治療のベネフィットはこれを上回るものと考えられる。Arm/Lmf 及び Lmf のラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験では，甲状腺の濾胞上皮細胞肥大又は過形成がみられ，ラットではすべての投薬群の雄で下垂体の空胞化も認められた。ラット及びイヌを用いた一部の試験において甲状腺機能検査を行った結果，TSH の増加，T3，rT3 及び T4 の低下が認められたことから，Lmf の甲状腺への影響が示唆された。いずれの変化においても，休薬による回復若しくは回復傾向が認められた。Arm/Lmf 及び Lmf のラットを用いた反復経口投与毒性試験では，低用量群から

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

腸間膜リンパ節の組織球増加又は肉芽腫性炎症がみられ，高用量群では小腸の肉芽腫性炎症も認められた。これらの変化は Lmf の低溶解性に関連したものであり，投与液中の不溶性粒子に対する局所反応と考えられた。消化管容積が大きいイヌでは同様の変化が認められなかったことから，ヒトで発現する可能性は低いものと考えられた。

Arm/Lmf のラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験では，30 mg/kg/日以上の群で異常精子率の増加が，1000 mg/kg/日群で精巣上体精子数，精子運動性及び精巣上体重量の減少，雄授胎率の低下，着床数及び生存胚数の減少，着床前胚死亡率の増加が認められた。病理組織学的検査では精巣及び精子形成過程への影響は認められなかった。Arm/Lmf の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，ラットでは 100 mg/kg/日以上，ウサギでは 175 mg/kg/日群で吸収胚数増加，着床後胚死亡率増加，及び生存胎児数減少が認められた。Arm のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，10 mg/kg/日群で吸収胚数増加，着床後胚死亡率増加，生存胎児数減少及び胎児体重低下が認められた。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。Arm のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，並びに Lmf の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，母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。Arm/Lmf のラットを用いた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では，50 mg/kg/日群で着床後胚死亡率増加，生存児数減少，及び妊娠期間の延長が認められた。出生児の発達への影響は認められなかった。一方，artemisinin 系薬剤の器官形成期投与により，ラット及びウサギでは胚・胎児死亡及び催奇形性（心血管系及び長骨の異常）が，サルでは胎児死亡が認められたことが報告されており（Clark 2009），artemisinin 系薬剤のヒトにおける発生毒性リスクが示唆されている。Longo et al.（2006）は胚・胎児毒性の発現機序検討を目的として，Arm 及び artesunate の活性代謝物である DHA を 7.5 及び 15 mg/kg の用量で妊娠ラットの妊娠 9.5 日及び 10.5 日に経口投与し，妊娠 11.5，12.5，13.5，15 及び 20 日に帝王切開し胎児及び子宮内検査を実施した。また，*in vitro* 全胚組織培養試験により酸化的障害の関与，並びに胎生期造血における血島形成及び原始赤血球への DHA の作用について検討した。*In vitro* 及び *in vivo* 試験で一致する結果がみられ，DHA の卵黄嚢における原始赤血球に対する作用に関連した局所的貧血が認められた。これらの結果から artemisinin 系薬剤の胚・胎児毒性の機序としては，器官形成期に投与された artemisinin 系薬剤の胎生期造血への影響により生じる局所的貧血により，組織の低酸素状態及び細胞障害が誘導され，その結果，胚・胎児毒性が発現するものと考えられている（Clark 2009，Longo et al. 2006）。

Artemisinin 系薬剤では，ラット及びイヌで筋肉内投与による神経毒性が報告されている（Brewer et al. 1994）ことから，Arm の神経毒性を確認することを目的とした探索的試験を実施した。Arm のラット及びイヌを用いた筋肉内投与による探索的試験では，脳の病理組織学的変化として，主に中枢聴覚経路の核（蝸牛核，網様核，オリーブ核，尾状丘）でニューロンの変性（ニッスル小体消失，小膠細胞症，好酸性細胞質顆粒，スフェロイド及びアポトーシス等）が認められた。これらの変化は 7 日間以上の筋肉内投与による 20 mg/kg/日以上の群で認められたが，5 日間までの筋肉内投与ではみられず，また，経口投与では 13 週間反復投与試験の最高用量群で

も観察されなかった。筋肉内投与後の Arm 及び DHA の曝露量は，経口投与後の曝露量に比較して高値であり持続的であった。投与経路の違いによる薬物動態の差が，Arm の神経毒性の発現に関与している可能性が推察された。なお，ラットを用いた心血管系に関する安全性薬理試験では心電図の異常はみられなかったが，Arm のイヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験では，経口投与の 150 mg/kg/日以上の群，並びに筋肉内投与の 40 mg/kg/日以上の群の一部の個体で QTc 間隔の延長が認められた。

Arm/Lmf の幼若（離乳後）ラットを用いた試験では良好な忍容性がみられ，毒性学的プロファイルに成熟ラットとの違いは認められなかった。一方，Arm の幼若（離乳前）ラットを用いた試験では，瀕死・死亡例で脳出血及び腎臓の尿細管腎症が認められたことから，Arm に対するラットの感受性は日齢により異なる可能性が考えられた。日齢と Arm に対する感受性との関連性を検討するため，7 日齢から一定の投与期間ごとに投与群を設定し，発現する毒性を評価した。試験の結果，7～13 日齢及び 14～21 日齢群で死亡及び重篤な一般状態の変化が認められた。TK の結果，低日齢の動物において Arm 及び DHA の曝露量が増加する傾向が認められた。いずれの動物においても行動・機能検査に異常はみられず，脳の病理組織学的検査でも Arm の直接的影響は認められなかった。 以上のことから，21 日齢までの若齢ラットの Arm に対する感受性は，成熟ラットよりも高いものと考えられた。

本剤の予定 1 回臨床用量（560 mg; Arm 80 mg/Lmf 480 mg）における Arm，DHA 及び Lmf の曝露量をラット及びイヌを用いた毒性試験の曝露量と比較し，それぞれTable 9-1，Table 9-2及びTable 9-3に示す。毒性試験の低用量群における Arm，DHA 及び Lmf の曝露量はヒト曝露量に比較して同等若しくは低値を示した。高用量群の Arm 及び DHA の投与初日の曝露量はヒト曝露量を上回る値を示したが，反復投与後には低下し代謝の自己誘導が考えられた。なお，開発初期の毒性試験では，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により血漿中薬物濃度を測定していたが，Arm の初回通過代謝及び消失が早いため血漿中濃度を正確に測定することは困難であった。そのため，Arm の低用量（ラット：43 mg/kg，ウサギ：30 mg/kg，イヌ：150 mg/kg）群における Arm 及び DHA の濃度は，定量下限（約 10 ng/mL）付近又は定量下限未満であった。その後，液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた測定法に変更されたため，血漿中の Arm 及び DHA 濃度の定量が可能になり，Arm を 2.86 mg/kg の用量で投与した場合の血漿中濃度の測定が可能になった。

Table 9-1 Arm の曝露量比

試験の種類 [試験番号]	用量 [a] (mg/kg/日)	検査日	性	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露量比 [b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット, TK [0570030]	20 (2.86)	1	雄	104	107	0.4	1.2
			雌	309	130	1.1	1.4
		3	雄	203	132	0.7	1.5
			雌	240	174	0.9	1.9
		14	雄	30	38.5	0.1	0.4
			雌	177	122	0.6	1.3
	200 (28.6)	1	雄	3417	815	12	9.0
			雌	16990	3220	61	36
		3	雄	700	635	2.5	7.0
			雌	2980	1250	11	14
		14	雄	198	65.2	0.7	0.7
			雌	1240	402	4.4	4.4
ラット, 幼若 [0570013]	30 (A)	21	雄	231	129	0.8	1.4
			雌	263	94.7	0.9	1.0
イヌ, 神経毒性 [0510009]	600 (A) [c]	1	雄	22500	3360	80	37
	300 (A)	3	雄	602	130	2.2	1.4
	300 (A)	7	雄	73	49	0.3	0.5
	1000 (143)	1	雄	1290	486	4.6	5.4
		3	雄	52	29	0.2	0.3
		7	雄	16	18	0.1	0.2
イヌ, 神経毒性 [970024]	600 (A)	1	雄	1730	208	6.2	2.3
		7	雄	250	27.8	0.9	0.3

Sources: Table 2.6.7.17 G-0570030, Table 2.6.7.15 B-0570013, Table 2.6.7.17 A-0510009, Table 2.6.7.17 A-970024

a = 括弧内は Arm/Lmf 投与における Arm 用量又は Arm 投与 (A) であることを示す.
b = ヒト曝露量: AUC0-inf = 280 ng h/mL; Cmax = 90.7 ng/mL [Study COA566A1101]
c = 試験 2 日に 600 → 300 mg/kg に減量

Table 9-2 DHA の曝露量比

試験の種類 [試験番号]	用量 [a] (mg/kg/日)	検査日	性	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露量比 [b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット, TK [0570030]	20 (2.86)	1	雄	234	194	0.8	2.3
			雌	206	83.5	0.7	1.0
		3	雄	174	87.3	0.6	1.1
			雌	115	96.7	0.4	1.2
		14	雄	45	57.5	0.2	0.7
			雌	87	82.3	0.3	1.0
	200 (28.6)	1	雄	12103	2630	43	32
			雌	7160	1390	25	17
		3	雄	1080	435	3.8	5.2
			雌	4384	1400	15	17
		14	雄	365	141	1.3	1.7
			雌	2038	592	7.2	7.1
ラット, 幼若 [0570013]	30 (A)	21	雄	200.5	129	0.7	1.6
			雌	73.5	73.5	0.3	0.9
イヌ, 神経毒性 [0510009]	600 (A) [c]	1	雄	13400	2570	47	31
	300 (A)	3	雄	1390	609	4.9	7.3
	300 (A)	7	雄	186	144	0.7	1.7
	1000 (143)	1	雄	2250	1030	8	12
		3	雄	363	187	1.3	2.3
		7	雄	7	9	0.02	0.1
イヌ, 神経毒性 [970024]	600 (A)	1	雄	6600	795	23	9.6
		7	雄	125	19.2	0.4	0.2

Sources: Table 2.6.7.17 G-0570030, Table 2.6.7.15 B-0570013, Table 2.6.7.17 A-0510009, Table 2.6.7.17 A-970024

a = 括弧内は Arm/Lmf 投与における Arm 用量又は Arm 投与 (A) であることを示す.
b = ヒト曝露量: AUC0-inf = 283 ng h/mL; Cmax = 83.1 ng/mL [Study COA566A1101]
c = 試験 2 日に 600 mg/kg から 300 mg/kg に減量

Table 9-3 Lmf の曝露量比

試験の種類 [試験番号]	用量 [a] (mg/kg/日)	検査日	性	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露量比 [b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット, 13 週間 [946153]	100 (85.7)	1	雄	228	15.7	1.0	1.6
			雌	293	19.6	1.3	2.0
		91	雄	174	12.7	0.8	1.3
			雌	262	14.2	1.1	1.4
	300 (257)	1	雄	271	18	1.2	1.8
			雌	298	18.1	1.3	1.8
		91	雄	434	24	1.9	2.4
			雌	591	29.5	2.6	3.0
	1000 (857)	1	雄	227	13.9	1.0	1.4
			雌	210	13.7	0.9	1.4
		91	雄	337	18.9	1.5	1.9
			雌	645	35.8	2.8	3.6
ラット, 13 週間 [956026]	100 (L)	1	雄	282	17.9	1.2	1.8
			雌	285	18.5	1.2	1.9
		87	雄	180	11.2	0.8	1.1
			雌	445	24.7	1.9	2.5
	300 (L)	1	雄	483	25.4	2.1	2.6
			雌	425	26.7	1.8	2.7
		87	雄	263	14.4	1.1	1.5
			雌	491	25.1	2.1	2.6
	1000 (L)	1	雄	475	28.6	2.1	2.9
			雌	747	42.5	3.2	4.3
		87	雄	385	26	1.7	2.6
			雌	768	38.6	3.3	3.9
イヌ, 13 週間 [946155]	20 (17.1)	1	雄	20	2	0.1	0.2
			雌	40	2.86	0.2	0.3
		89	雄	86	6.15	0.4	0.6
			雌	95	6.03	0.4	0.6
	60 (51.4)	1	雄	100	7.71	0.4	0.8
			雌	112	6.65	0.5	0.7
		89	雄	233	12.5	1.0	1.3
			雌	334	18.3	1.4	1.9
	200 (171)	1	雄	98	7.82	0.4	0.8
			雌	136	9.51	0.6	1.0
		89	雄	230	15.8	1.0	1.6
			雌	286	15.6	1.2	1.6

Sources: Table 2.6.7.7 B-946153, Table 2.6.7.7 G-956026, Table 2.6.7.7 D-946155

a = 括弧内は Arm/Lmf 投与における Lmf 用量又は Lmf 投与 (L) であることを示す.

b = ヒト曝露量: AUC0-inf = 231 µg h/mL; Cmax = 9.84 µg/mL [Study COA566A1101]

以上のとおり，非臨床安全性試験で認められた毒性変化は，Arm 又は Lmf 投与に関連した可逆的変化であり，臨床におけるモニターが可能と考えられた。赤血球系の変化，貧血及び神経毒性は長期投与若しくは筋肉内投与により発現した変化であり，短期間の経口投与では認められなかった。一方，ノバルティス社で実施した胚・胎児発生に関する試験では Arm 及び Lmf の催奇形性は確認されなかったが，artemisinin 系薬剤を器官形成期に投与した動物実験では胚・胎児死亡及び奇形等の重篤な胚・胎児毒性が発現することが報告されている。したがって，本剤のヒトにおける発生毒性リスクを否定できないことから，妊娠第 1 三半期における本剤の使用は避けることが推奨され，妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期の服用については，治療のベネフィットとリスクを考慮して判断すべきである。本剤の非臨床安全性試験成績及びヒト臨床における良好な忍容性及び有効性を考慮すると，合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療において，予定されている用法及び用量の範囲内で，添付文書案に従って本剤を使用することは妥当であると判断した。

10 参考文献

[Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO, et al. (1994)] Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. Am J Trop Med Hyg; 51:251-9.

[Clark RL (2009)] Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. Reprod Toxicol; 28:285-96.

[Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, et al. (2006)] Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. Int J Parasitol; 36(14):1427-41.

[Longo M, Zanoncelli S, Della Torre P, et al. (2006)] *In vivo* and *in vitro* investigations of the effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos. Reprod Toxicol; 22:797-810.

2.6.7 毒性試験概要表

目　次

2.6.7.1 毒性試験一覧 6
2.6.7.1 A 毒性試験一覧（COA566） 6
2.6.7.1 B 毒性試験一覧（Arm） 9
2.6.7.1 C 毒性試験一覧（Lmf） 12
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表 14
2.6.7.2 A トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表（Arm） 14
2.6.7.2 B トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表（Lmf） 15
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 16
2.6.7.3 A トキシコキネティクス試験成績一覧表（Arm） 16
2.6.7.3 B トキシコキネティクス試験成績一覧表（DHA） 19
2.6.7.3 C トキシコキネティクス試験成績一覧表（Lmf） 22
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 25
2.6.7.4 A 毒性試験に用いた原薬／不純物（COA566） 25
2.6.7.4 B 毒性試験に用いた原薬／不純物（Arm） 27
2.6.7.4 C 毒性試験に用いた原薬／不純物（Lmf） 29
2.6.7.5 単回投与毒性試験 30
2.6.7.5 A 単回投与毒性試験（COA566） 30
2.6.7.5 B 単回投与毒性試験（Arm） 31
2.6.7.5 C 単回投与毒性試験（Lmf） 32
2.6.7.6 反復投与毒性試験 （重要な試験以外の試験） 33
2.6.7.7 反復投与毒性試験 34
2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（COA566） 34
2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（COA566） 40
2.6.7.7 C 反復投与毒性試験（COA566） 51
2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（COA566） 54
2.6.7.7 E 反復投与毒性試験（Arm） 57
2.6.7.7 F 反復投与毒性試験（Arm） 64
2.6.7.7 G 反復投与毒性試験（Lmf） 67
2.6.7.7 H 反復投与毒性試験（Lmf） 71
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 73
2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566） 73
2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566） 76
2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566） 81
2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm） 88
2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm） 91

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm） 96
2.6.7.8 G *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf） 104
2.6.7.8 H *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf） 108
2.6.7.8 I *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf） 113
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 120
2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験（COA566） 120
2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験（Arm） 125
2.6.7.9 C *In vivo* 遺伝毒性試験（Lmf） 130
2.6.7.10 がん原性試験 133
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 134
2.6.7.11 A 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，COA566） 134
2.6.7.11 B 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，Arm） 136
2.6.7.11 C 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，Lmf） 138
2.6.7.12 生殖発生毒性試験（COA566） 139
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 142
2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験（COA566） 142
2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験（COA566） 144
2.6.7.13 C 生殖発生毒性試験（Arm） 146
2.6.7.13 D 生殖発生毒性試験（Arm） 148
2.6.7.13 E 生殖発生毒性試験（Lmf） 150
2.6.7.13 F 生殖発生毒性試験（Lmf） 152
2.6.7.14 生殖発生毒性試験（COA566） 154
2.6.7.15 新生児及び幼若動物を用いた毒性試験 158
2.6.7.15 A 離乳ラットを用いた毒性試験（COA566） 158
2.6.7.15 B 幼若ラットを用いた毒性試験（Arm） 164
2.6.7.15 C 幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm） 167
2.6.7.16 局所刺激性試験（Arm） 174
2.6.7.17 その他の毒性試験 175
2.6.7.17 A その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm） 175
2.6.7.17 B その他の毒性試験：皮膚感作性 183
2.6.7.17 C その他の毒性試験：光安全性評価（COA566） 184
2.6.7.17 D その他の毒性試験：光安全性評価（Arm） 185
2.6.7.17 E その他の毒性試験：光安全性評価（Lmf） 186
2.6.7.17 F その他の毒性試験：不純物の安全性評価 187
2.6.7.17 G その他の毒性試験：トキシコキネティクス 188

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Arm	artemether	アルテメテル
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 plasma (blood) concentration-time curve	血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
CGP56695	lumefantrine	ルメファントリン
CGP56696	artemether	アルテメテル
CGP56697	COA566 (artemether:lumefantrine in a 1:6 ratio)	-
Cmax	maximum plasma (blood) concentration after a single dose	最高血漿（血液）中薬物濃度
COA566	artemether:lumefantrine in a 1:6 ratio	-
DHA	dihydoartemisinin	-
DMF	dimethyformamide	ジメチルホルムアミド
DMN	N-Nitrosodimethylamine	N-ニトロソジメチルアミン
DMSO	diemethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNCB	dinitrochlorobenzene	ジニトロクロロベンゼン
ECG	electrocardiogram	心電図
EMS	ethylmethansulfonate	エチルメタンスルホン酸
F or f	female	雌
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCT	hematocrit	ヘマトクリット
HGB	hemoglobin	ヘモグロビン
i.m.	intramuscular	筋肉内
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節試験
Lmf	lumefantrine	ルメファントリン
LOQ	limit of quantification	定量限界
M or m	male	雄
MCH	mean corpuscular hematocrit	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocyte	小核を有する多染性赤血球
NA	not applicable	該当なし
NCE	normochromatic erythrocyte or reticulocyte	正染性赤血球
ND	not detected	検出されず
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no effect dose level	無作用量
PCE	polychromatic erythrocyte or reticulocyte	多染性赤血球
p.o. or po	oral	経口
PPD	postpartum day	分娩後日数

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
QT	QT interval is the measure of time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the cardiac electrical cycle	-
RBC	red blood cell	赤血球
rT3	reverse T3	リバース T3
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	thyroxine	チロキシン
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UKEMS	United Kingdom Environmental Mutagen Society	英国環境変異原学会
UV	ultraviolet	紫外線

2.6.7.1 毒性試験一覧

2.6.7.1 A 毒性試験一覧（COA566）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a, b])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Rat /Tif:RAI	po (gavage)	1 day	2000 [286/1714]	yes	A	[956032]	4.2.3.1-1
	Dog /beagle	po (capsule)	1 day	1000 [143/857]	yes	A	[956033]	4.2.3.1-2
Repeated-dose toxicity:	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	4 weeks	0, 200 [28.6/171], 600 [85.7/514], 1000 [143/857]	yes	A	[946152]	4.2.3.2-1
	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	13 weeks	0, 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	yes	B	[946153]	4.2.3.2-2
	Dog /beagle	po (capsule)	4 weeks	0, 60 [8.57/51.4], 200 [28.6/171], 600 [85.7/514]	yes	A	[946154]	4.2.3.2-3
	Dog /beagle	po (capsule)	13 weeks	0, 20 [2.86/17.1], 60 [8.57/51.4], 200 [28.6/171]	yes	A	[946155]	4.2.3.2-4
Genotoxicity:	*S. typhimurium* TA 98, 100, 102, 1535, and 1537 *E. coli* WP2 uvrA	*In vitro*	-	61.7-5000 µg/plate (± S9) [Arm:Lmf 1:6] (precipitation ≥556 µg/plate)	yes	C	[946169]	4.2.3.3.1-1
	Chinese hamster V79 cells	*In vitro*	-	3.7-100 µg/mL (± S9) [Arm:Lmf 1:6]	yes	C	[946171]	4.2.3.3.1-2
	Chinese hamster ovary cells	*In vitro*	-	0.78-100 µg/mL (± S9) [Arm:Lmf 1:6]	yes	C	[946170]	4.2.3.3.1-3
	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	1 day	Initial: 0, 500 [71.4/429], 1000 [143/857], 2000 [286/1714] Confirmatory: 0, 125 [18/107], 250 [36/214], 500 [71.4/429]	yes	C	[946172]	4.2.3.3.2-1

2.6.7.1 A　　毒性試験一覧（COA566，続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a, b])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Carcinogenicity:	none							
Reproductive and development toxicity:	Rat/Crl:COBS CD[SD]BR	po (gavage)	Males: 70 days prior to mating, during mating (2 wk) through necropsy Females: 2 weeks prior to mating, during mating (up to 2 wk), through gestation day 6	0, 30 [4.29/25.7], 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	yes	D	[956089]	4.2.3.5.1-1
	Rat/Crl:COBS CD[SD]BR	po (gavage)	Gestation day 6-17	0, 40 [5.71/34.3], 60 [8.57/51.4], 80 [11.4/68.6]	no	E	[956065]	4.2.3.5.2-1
	Rat/Crl:COBS CD[SD]BR	po (gavage)	Gestation day 6-15	0, 30 [4.29/25.7], 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257]	yes	E	[946158]	4.2.3.5.2-2
	Rabbit/Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 7 [1/6], 35 [5/30], 70 [10/60]	no	E	[954007]	4.2.3.5.2-3
	Rabbit/Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 210 [30/180], 700 [100/600], 2100 [300/1800]	no	E	[954092]	4.2.3.5.2-4
	Rabbit/ Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 35 [5/30], 105 [15/90], 175 [25/150]	yes	E	[946157]	4.2.3.5.2-5
	Rat/Crl:COBS CD[SD]BR	po (gavage)	Gestation day 6 through lactation day 20	0, 5 [0.71/4.29], 25 [3.57/21.4], 50 [7.14/42.9]	yes	E	[946159]	4.2.3.5.3-1
Study in juvenile animals	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	13 weeks beginning at age 3-5 weeks	0, 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	yes	A	[956088]	4.2.3.5.4-1

2.6.7.1 A　　毒性試験一覧（COA566，続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a, b])	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Local tolerance:	none							
Other toxicity studies - phototoxicity:	Mouse/ Ibm:MORO-hr	po (gavage)	1 day	0, 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	yes	A	[956010]	4.2.3.7.7-3
Other toxicity studies - toxicokinetics:	Rat/Crl:WI(Glx/ BRL/Han)IGS BR (SPF)	po (gavage)	2 weeks	0, 20 [2.86/17.1], 200 [28.6/171]	yes	F	[0570030]	4.2.3.7.7-5

a = dose of COA566 [Arm/Lmf]

b = the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined, in studies where the NOAEL was achieved.

<Testing facility>

A = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Sections of Toxicology and Pathology, Basel, Switzerland

B = Ciba-Geigy, Ltd., Stamford Lodge, Wilmslow, Cheshire, UK

C = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Genetic Toxicology, Basel, Switzerland

D = Novartis Pharmaceuticals Corp, Preclinical Safety, Sections of Toxicology and Pathology, Summit, NJ, USA

E = Ciba-Geigy, Corp., Preclinical Safety, Summit, NJ, USA

F = Novartis Pharmaceuticals Corporation, Safety Profiling and Assessment, East Hanover, NJ, USA

2.6.7.1 B　毒性試験一覧（Arm）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Rat /Tif:RAI	po (gavage)	1 day	800	yes	A	[956057]	4.2.3.1-3
	Dog /beagle	po (capsule)	1 day	200, 600, 1000	yes	A	[956058]	4.2.3.1-4
Repeated-dose toxicity:	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	13 weeks	0, 20, 60, 200	yes	B	[956031]	4.2.3.2-5
	Dog /beagle	po (capsule)	13 weeks	0, 30, 100, 300	yes	C	[956030]	4.2.3.2-6
Genotoxicity:	*S. typhimurium* TA 98, 100, 102, 1535, and 1537 *E. coli* WP2 υvrA	*In vitro*	-	61.7-5000 µg/plate (± S9) (precipitation at 5000 µg/plate)	yes	D	[946227]	4.2.3.3.1-4
	Chinese hamster V79 cells	*In vitro*	-	11.1-300 µg/mL (+S9) 5.56-150 µg/mL (-S9)	yes	D	[956041]	4.2.3.3.1-5
	Chinese hamster ovary cells	*In vitro*	-	0.10-105 µg/mL (+S9) 0.10-210 µg/mL (-S9)	yes	D	[946228]	4.2.3.3.1-6
	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	1 day	Preliminary: 0, 250, 500, 1000 Confirmatory: 0, 50, 100, 200 (males) or 0, 12.5, 25, 50 (females)	yes	D	[956040]	4.2.3.3.2-2
Carcinogenicity:	None							

2.6.7.1 B　　毒性試験一覧（Arm，続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Reproductive and development toxicity:	Rat/Crl:COBS CD[SD]BR	po (gavage)	Gestation day 6-17	0, 1, 3, 10	yes	C	[956159]	4.2.3.5.2-6
	Rabbit/Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 3, 10, 30	no	C	[956027]	4.2.3.5.2-7
	Rabbit/ Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 5, 15, 25	yes	C	[956028]	4.2.3.5.2-8
Studies in juvenile animals	Rat/Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGS BR	po (gavage)	Postpartum day 7-21	0, 60, 200, 600	no	E	[0570031]	4.2.3.5.4-2
	Rat/Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGS BR	po (gavage)	Postpartum day 7-21	0, 10, 30, 100	yes	E	[0570013]	4.2.3.5.4-3
	Rat/Crl:WI(Han)	po (gavage)	Postpartum days 7-12/15	0, 30, 50, 75	no	E	[0970209]	4.2.3.5.4-4
	Rat/Crl:WI(Han)	po (gavage)	Postpartum days 7-36	0, 10, 30, 60, 120	no	E	[1070282]	4.2.3.5.4-5
	Rat/Crl:WI(Han)	po (gavage)	Postpartum days 7-36	0, 30, 80, 120	yes	E	[0970453]	4.2.3.5.4-6
Local tolerance:	Rabbit / NZW	topical	4 hours	0.5 g/site (1% w/w)	yes	G	[0520004]	4.2.3.6-1
	Mouse / BALB/c	topical	3 days	30, 3, or 0.3% (w/v) or 750, 75, and 7.5 mg/kg	yes	F	[0517008]	4.2.3.6-2
Other toxicity studies - neurotoxicity	Rat/Crl:WI (Glx/BRL/Han) IGS BR	im	7 or 14 days	25	no	H	[0410072]	4.2.3.7.3-1
	Dog / beagle	po (gavage)	3 or 8 days	1000 [143/857]; 600 (dose 1) then reduced to 300	yes [b]	F	[0510009]	4.2.3.7.3-2
	Dog / beagle	po (gavage)	8 days	0, 50, 150, or 600	yes	I	[970024]	4.2.3.7.3-3
		im	8 days	0, 20, 40, 80				
	Dog / beagle	im	5 or 30 days	0, 20	yes	I	[966141]	4.2.3.7.3-4
	Dog / beagle	im	8 days	40	no	H	[0410073]	4.2.3.7.3-5
	Dog / beagle	im	3 or 8 days	0, 10, 40	yes [b]	F	[0510001]	4.2.3.7.3-6

2.6.7.1 B　毒性試験一覧（Arm，続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Other toxicity studies - impurity:	*S. typhimurium* TA 97a, 98, 100, 102, 1535	*In vitro*	-	類縁物質B*: 8-5000 µg/plate (± S9)	yes	J	[0970412]	4.2.3.7.6-1
	S. typhimurium TA 97a, 98, 100, 102, 1535	*In vitro*	-	類縁物質C*: 8-5000 µg/plate (± S9)	yes	J	[0970414]	4.2.3.7.6-2
Other toxicity studies - phototoxicity:	UV/vis spectra	-	-	-	no	F	[0517004]	4.2.3.7.7-1

a = the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined, in studies where the NOAEL was achieved.

b = This study was conducted in compliance with GLPs with the exception of audiometric testing at the test facility (Novartis Pharma, Basel, Switzerland), data evaluation conducted at [redacted] Germany, histopathology processing and preliminary evaluations conducted at [redacted] and cochlear histopathology evaluations conducted at [redacted] Germany. The cochlear evaluation, while non-GLP due to being conducted at a non-GLP facility, may be used to assist in assessment of potential health risks to juveniles. The non-GLP facility was used due to specific expertise in this evaluation.

<Testing facility>

A = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Sections of Toxicology and Pathology, Basel, Switzerland

B = Ciba-Geigy, Ltd., Stamford Lodge, Wilmslow, Cheshire, UK

C = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Sections of Toxicology and Pathology, Summit, NJ, USA

D = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Genetic Toxicology, Basel, Switzerland

E = Novartis Pharmaceuticals Corp., Safety Profiling and Assessment, East Hanover, NJ, USA

F = Novartis Pharma, Safety Profiling and Assessment, Muttenz, Switzerland

G = [redacted] Switzerland

H = Novartis Pharma, Preclinical Safety Europe, Basel, Switzerland

I = Novartis Crop Protection AG, Toxicology / Experimental Toxicology, Stein, Switzerland

J = Novartis Pharma AG, PCS, Genetic Toxicology and Safety Pharmacology and PCS Operations, Basel, Switzerland

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.1 C　毒性試験一覧（Lmf ）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Rat /Tif:RAI	po (gavage)	1 day	2000	yes	A	[956055]	4.2.3.1-5
	Dog /beagle	po (capsule)	1 day	1000	yes	A	[956056]	4.2.3.1-6
Repeated-dose toxicity:	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	13 weeks	0, 100, 300, 1000	yes	A	[956026]	4.2.3.2-7
	Dog /beagle	po (capsule)	13 weeks	0, 60, 200, 600	yes	C	[956025]	4.2.3.2-8
Genotoxicity:	*S. typhimurium* TA 98, 100, 102, 1535, and 1537 *E. coli* WP2 uvrA	*In vitro*	-	61.7-5000 µg/plate (± S9)	yes	D	[946229]	4.2.3.3.1-7
	Chinese hamster V79 cells	*In vitro*	-	1.85-50 µg/mL (± S9)	yes	D	[956038]	4.2.3.3.1-8
	Chinese hamster ovary cells	*In vitro*	-	0.39-50 µg/mL (± S9)	yes	D	[946230]	4.2.3.3.1-9
	Rat/Tif:RAI	po (gavage)	1 day	0, 500, 1000, 2000	yes	D	[956039]	4.2.3.3.2-3
Carcinogenicity:	none							
Reproductive and development toxicity:	Rat/SD (Hsd/Ola)	po (gavage)	Gestation day 6-17	0, 100, 300, 1000	yes	B	[956024]	4.2.3.5.2-9
	Rabbit/Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 1000	no	C	[956022]	4.2.3.5.2-10
	Rabbit/Hra:[NZW]	po (gavage)	Gestation day 7-19	0, 100, 500, 1000	yes	C	[956023]	4.2.3.5.2-11
Local tolerance:	none							

2.6.7.1 C　　毒性試験一覧（Lmf，続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP	Testing facility	Study number	Location in CTD
Other toxicity studies - phototoxicity:	UV/vis spectra	-	-	-	no	E	[0517005]	4.2.3.7.7-2
	Mouse/ Ibm:MORO-hr	po (gavage)	1 day	0, 85, 250, 850	yes	A	[956011]	4.2.3.7.7-4

a = the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined, in studies where the NOAEL was achieved.

<Testing facility>

A = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Sections of Toxicology and Pathology, Basel, Switzerland

B = Ciba-Geigy, Ltd., Stamford Lodge, Wilmslow, Cheshire, UK

C = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Sections of Toxicology and Pathology, Summit, NJ, USA

D = Ciba-Geigy, Ltd., Preclinical Safety, Genetic Toxicology, Basel, Switzerland

E = Novartis Pharma, Safety Profiling and Assessment, Muttenz, Switzerland

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表

2.6.7.2 A トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表（Arm）

Study type	Test system	Method of administration	Doses (mg/kg) CGP56697	Arm	GLP	TK Study number	Study number	Location in CTD
Oral juvenile development study (day 7-21 pp)	Rats	oral, gavage	-	10, 30	yes	DMPK R0570013	[0570013]	4.2.3.5.4-3
2-week oral toxicokinetic study	Rats	oral, gavage	20, 200	2.86, 28.6	yes	DMPK R0570030	[0570030]	4.2.3.7.7-5
13-day follow-up embryo and fetal development dose-range finding study	Rabbits	oral, gavage	210, 700, 2100	30, 100, 300	no	BPK(F) 1996/022	[954092]	4.2.3.5.2-4
1-, 3- and 7-day Intramuscular neurotoxicity study	Dogs	intramuscular, injectable solution	-	10, 40	yes	DMPK R0510001	[0510001]	4.2.3.7.3-6
1-, 3- and 7-day oral neurotoxicity study	Dogs	oral, gavage	0, 1000	600 [a], 300 [a], 142.9	yes	DMPK R0510009B	[0510009]	4.2.3.7.3-2
3-month oral toxicity study	Dogs	oral, capsul	20, 60, 200	2.9, 8.6. 28.6	yes	BPK(F) 1996/005	[946155]	4.2.3.2-4
8-day exploratory intramuscular neurotoxicity study	Dogs	intramuscular, injectable solution	-	40	yes	DMPK R0410073	[0410073]	4.2.3.7.3-5
8-day intramuscular and oral neurotoxicity study	Dogs	i.m., injectable solution & oral, capsul	-	i.m.:20, 40, 80 oral: 50, 150, 600	yes	DMPK(F) 1998/014	[970024]	4.2.3.7.3-3

a = the dose of artemether was reduced from 600 to 300 mg/kg as of day 2.

2.6.7.2 B　トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表（Lmf）

Study type	Test system	Method of administration	Doses(mg/kg)		GLP	TK Study number	Study number	Location in CTD
			COA566	Lmf				
Lumefantrine plasma concentrations in a rat 1-month COA566 oral toxicity study.	Rats	oral, gavage	200, 600, 1000	171.4, 514.3, 857.1	yes	BPK(CH) 1995/079	[946152]	4.2.3.2-1
Lumefantrine plasma concentrations in a rat 3-month oral COA566 toxicity study.	Rats	oral, gavage	100, 300, 1000	85.7, 257.1, 857.1	yes	BPK(CH) 1996/020	[946153]	4.2.3.2-2
Lumefantrine plasma concentrations in a rat 13-week oral lumefantrine toxicity study.	Rats	oral, gavage	-	100, 300, 1000	yes	BPK(CH) 1997/178	[956026]	4.2.3.2-7
Lumefantrine plasma concentrations in weanling rats of a 13-week oral COA566 toxicity study.	Rats, weanling	oral, gavage	100, 300, 1000	85.7, 257.1, 857.1	yes	BPK(CH) 1997/177	[956088]	4.2.3.5.4-1
Lumefantrine plasma concentrations in a rabbit 13-day oral COA566 toxicity study.	Rabbits, pregnant day 19 of gestation	oral, gavage	210, 700, 2100	180, 600, 1800	no	BPK(CH) 1996/085	[954092]	4.2.3.5.2-4
Lumefantrine plasma concentrations in a rabbit 13-day oral lumefantrine toxicity study.	Rabbits, pregnant day 19 of gestation	oral, gavage	-	1000	no	BPK(CH) 1996/084	[956022]	4.2.3.5.2-10
Lumefantrine plasma concentrations in a 7-day dog oral COA566 neurotoxicity study.	Dogs	oral, gavage	1000	857.1	yes	R0510009A	[0510009]	4.2.3.7.3-2
Lumefantrine plasma concentrations in a 1-month dog oral COA566 toxicity study.	Dog	oral, capsule	60, 200, 600	51.4, 171.4, 514.2	yes	BPK(CH) 1995/080	[946154]	4.2.3.2-3
Lumefantrine plasma concentrations in a 3-month dog oral COA566 toxicity study.	Dogs	oral, capsule	20, 60, 200	17.1, 51.4, 171.4	yes	BPK(CH) 1996/024	[946155]	4.2.3.2-4
Lumefantrine plasma concentrations in a 13-week dog oral lumefantrine toxicity study.	Dogs	oral, capsule	-	60, 200, 600	yes	DMPK(CH) 1997/006	[956025]	4.2.3.2-8

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

2.6.7.3 A トキシコキネティクス試験成績一覧表（Arm）

Artemether exposure expressed as plasma AUC0-24h (ng·h/mL)

Daily dose (mg/kg)		Route, feeding condition	Day of treatment	Rat		Rabbitt	Dog		Human [a]	TK Report / Reference /	Location in CTD
COA566	Arm			m	f	f	m	f	m/f		
9.5 (560 mg)	1.36 (80 mg)	p.o., fasted	1						143		
9.5 (560 mg)	1.36 (80 mg)	p.o., fed	1						338		
20	2.86	p.o., fed	1	104	309					R0570030	4.2.3.7.7-5
20	2.86	p.o., fed	3	203	240					R0570030	4.2.3.7.7-5
20	2.86	p.o., fed	14	30	177					R0570030	4.2.3.7.7-5
20	2.86	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
20	2.86	p.o., fed	89				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
60	8.57	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
60	8.57	p.o., fed	89				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
-	10	p.o., fed	21	ND [c]	ND [c]					R0570013	4.2.3.5.4-3
200	28.6	p.o., fed	1	3417	16990					R0570030	4.2.3.7.7-5
200	28.6	p.o., fed	3	700	2982					R0570030	4.2.3.7.7-5
200	28.6	p.o., fed	14	198	1243					R0570030	4.2.3.7.7-5
200	28.6	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
200	28.6	p.o., fed	89				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
-	30	p.o., fed	14	231	263					R0570013	4.2.3.5.4-3
210	30	p.o., fed	13			ND [d]				1996/022	4.2.3.5.2-4

2.6.7.3 A　　トキシコキネティクス試験成績一覧表（Arm，続き）

Daily dose (mg/kg)		Route, feeding condition	Day of treatment	Rat		Rabbitt	Dog		Human [a]	TK Report / Reference /	Location in CTD
COA566	Arm			m	f	f	m	f	m/f		
-	50	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1998/014	4.2.3.7.3-3
-	50	p.o., fed	7				ND [b]	ND [b]		1998/014	4.2.3.7.3-3
700	100	p.o., fed	13			ND [d]				1996/022	4.2.3.5.2-4
1000	142.9	p.o., fed	1				1294			R0510009B	4.2.3.7.3-2
1000	142.9	p.o., fed	3				52			R0510009B	4.2.3.7.3-2
1000	142.9	p.o., fed	7				16			R0510009B	4.2.3.7.3-2
-	150	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1998/014	4.2.3.7.3-3
-	150	p.o., fed	7				ND [b]	ND [b]		1998/014	4.2.3.7.3-3
-	300 [e]	p.o., fed	3				602			R0510009B	4.2.3.7.3-2
-	300 [e]	p.o., fed	7				73			R0510009B	4.2.3.7.3-2
2100	300	p.o., fed	13			ND [d]				1996/022	4.2.3.5.2-4
-	600 [e]	p.o., fed	1				22479			R0510009B	4.2.3.7.3-2
-	600	p.o., fed	1				1730 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	600	p.o., fed	7				250 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	10	i.m., fed	1				949			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	10	i.m., fed	3				1610			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	10	i.m., fed	7				1833			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	20	i.m., fed	1				2050 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	20	i.m., fed	7				5350 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3

2.6.7.3 A　　トキシコキネティクス試験成績一覧表（Arm，続き）

Daily dose (mg/kg)		Route, feeding condition	Day of treatment	Rat		Rabbitt	Dog		Human [a]	TK Report / Reference /	Location in CTD
COA566	Arm			m	f	f	m	f	m/f		
-	40	i.m., fed	1				5210			R0410073	4.2.3.7.3-5
-	40	i.m., fed	3				8914			R0410073	4.2.3.7.3-5
-	40	i.m., fed	7				7874			R0410073	4.2.3.7.3-5
-	40	i.m., fed	1				5126			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	40	i.m., fed	3				10247			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	40	i.m., fed	7				7992			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	40	i.m., fed	1				5630 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	40	i.m., fed	7				12800 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	80	i.m., fed	1				11000 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	80	i.m., fed	7				20800 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3

ND = not detected,

a = AUC0-16h in healthy volunteers, dose of 1.36 mg/kg calculated on a mean body weight of 58.7 kg (n=16) (source: Lefèvre and Thomsen 1999).

b = Value below LOQ of 10 ng/mL.

c = Value below LOQ of 20 ng/mL.

d = Value below LOQ of 10 ng/mL.

e = the dose of artemether was reduced from 600 to 300 mg/kg as of day 2.

2.6.7.3 B　トキシコキネティクス試験成績一覧表（DHA）

DHA exposure expressed as plasma AUC0-24h (ng·h/mL)

Daily dose (mg/kg)		Route,	Day of	Rat		Rabbitt	Dog		Human [a]	TK Report /	Location in
COA566	Arm	feeding condition	treatment	m	f	f	m	f	m/f	Reference /	CTD
9.5 (560 mg)	1.36 (80 mg)	p.o., fasted	1						91		
9.5 (560 mg)	1.36 (80 mg)	p.o., fed	1						169		
20	2.86	p.o., fed	1	234	206					R0570030	4.2.3.7.7-5
20	2.86	p.o., fed	3	174	115					R0570030	4.2.3.7.7-5
20	2.86	p.o., fed	14	45	87					R0570030	4.2.3.7.7-5
20	2.86	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
20	2.86	p.o., fed	89				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
60	8.57	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
60	8.57	p.o., fed	89				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
-	10	p.o., fed	14	ND [c]	ND [c]					R0570013	4.2.3.5.4-3
200	28.6	p.o., fed	1	12103	7160					R0570030	4.2.3.7.7-5
200	28.6	p.o., fed	3	1080	4384					R0570030	4.2.3.7.7-5
200	28.6	p.o., fed	14	365	2038					R0570030	4.2.3.7.7-5
200	28.6	p.o., fed	1				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
200	28.6	p.o., fed	89				ND [b]	ND [b]		1996/005	4.2.3.2-4
-	30	p.o., fed	14	200	74					R0570013	4.2.3.5.4-3

2.6.7.3 B　　トキシコキネティクス試験成績一覧表（DHA，続き）

Daily dose (mg/kg)		Route,	Day of	Rat		Rabbitt	Dog		Human	TK Report /	Location in
COA566	Arm	feeding condition	treatment	m	f	f	m	f	m/f	Reference /	CTD
210	30	p.o., fed	13			ND [d]				1996/022	4.2.3.5.2-4
-	50	p.o., fed	1				ND [d]	ND [d]		1998/014	4.2.3.7.3-3
-	50	p.o., fed	7				ND [d]	ND [d]		1998/014	4.2.3.7.3-3
700	100	p.o., fed	13			ND [d]				1996/022	4.2.3.5.2-4
1000	142.9	p.o., fed	1				2253			R0510009B	4.2.3.7.3-2
1000	142.9	p.o., fed	3				363			R0510009B	4.2.3.7.3-2
1000	142.9	p.o., fed	7				7			R0510009B	4.2.3.7.3-2
-	150	p.o., fed	1				ND [d]	ND [d]		1998/014	4.2.3.7.3-3
-	150	p.o., fed	7				ND [d]	ND [d]		1998/014	4.2.3.7.3-3
-	300 [e]	p.o., fed	3				1389			R0510009B	4.2.3.7.3-2
-	300 [e]	p.o., fed	7				186			R0510009B	4.2.3.7.3-2
2100	300	p.o., fed	13			ND [d]				1996/022	4.2.3.5.2-4
-	600 [e]	p.o., fed	1				13375			R0510009B	4.2.3.7.3-2
-	600	p.o., fed	1				6600 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	600	p.o., fed	7				125 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	10	i.m., fed	1				377			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	10	i.m., fed	3				271			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	10	i.m., fed	7				262			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	20	i.m., fed	1				314 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	20	i.m., fed	7				307 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3

2.6.7.3 B　　トキシコキネティクス試験成績一覧表（DHA，続き）

Daily dose (mg/kg)		Route,	Day of	Rat		Rabbitt	Dog		Human	TK Report /	Location in
COA566	Arm	feeding condition	treatment	m	f	f	m	f	m/f	Reference /	CTD
-	40	i.m., fed	1				867			R0410073	4.2.3.7.3-5
-	40	i.m., fed	3				457			R0410073	4.2.3.7.3-5
-	40	i.m., fed	7				429			R0410073	4.2.3.7.3-5
-	40	i.m., fed	1				948			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	40	i.m., fed	3				573			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	40	i.m., fed	7				469			R0510001	4.2.3.7.3-6
-	40	i.m., fed	1				370 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	40	i.m., fed	7				335 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	80	i.m., fed	1				937 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3
-	80	i.m., fed	7				456 (m/f)			1998/014	4.2.3.7.3-3

NA = not assessed; ND = not detected.

a = AUC0-16h in healthy volunteers, dose of 1.36 mg/kg calculated on a mean body weight of 58.7 kg (n=16) (source: Lefèvre and Thomsen 1999).

b = Value below LOQ of 10.1 ng/mL.

c = Value below LOQ of 20 ng/mL.

d = Value below LOQ of 10 ng/mL.

e = the dose of artemether was reduced from 600 to 300 mg/kg as of day 2.

2.6.7.3 C　トキシコキネティクス試験成績一覧表（Lmf）

Lmf exposure expressed as plasma AUC0-24h (µg·h/mL)

Daily dose (mg/kg)		Route,	Day of	Rat		Rabbitt	Dog		Human	TK Report /	Location in
COA566	Lmf	feeding condition	treatment	m	f	f	m	f	m/f	Reference /	CTD
9.5 (560 mg)	8.17 (480 mg)	p.o., fasted	1						6.8 [a]		
9.5 (560 mg)	8.17 (480 mg)	p.o., fed	1						108 [a]		
20	17.1	p.o., fed	1				20	40		1996/024	4.2.3.2-4
20	17.1	p.o., fed	89				86	95		1996/024	4.2.3.2-4
60	51.4	p.o., fed	1				100	112		1996/024	4.2.3.2-4
60	51.4	p.o., fed	89				233	334		1996/024	4.2.3.2-4
60	51.4	p.o., fed	1				134	69		1995/080	4.2.3.2-3
60	51.4	p.o., fed	25				153	115		1995/080	4.2.3.2-3
-	60	p.o., fed	1				NA [b]	NA [b]		1997/006	4.2.3.2-8
-	60	p.o., fed	71				97	49		1997/006	4.2.3.2-8
100	85.7	p.o., fed	1	228	293					1996/020	4.2.3.2-2
100	85.7	p.o., fed	91	174	262					1996/020	4.2.3.2-2
-	100	p.o., fed	1	282	285					1997/178	4.2.3.2-7
-	100	p.o., fed	87	180	445					1997/178	4.2.3.2-7
200	171.4	p.o., fed	1	535	358					1995/079	4.2.3.2-1
200	171.4	p.o., fed	28	322	281					1995/079	4.2.3.2-1
200	171.4	p.o., fed	1				98	136		1996/024	4.2.3.2-4
200	171.4	p.o., fed	89				230	286		1996/024	4.2.3.2-4
200	171.4	p.o., fed	1				234	65		1995/080	4.2.3.2-3
200	171.4	p.o., fed	25				463	106		1995/080	4.2.3.2-3

2.6.7.3 C　　トキシコキネティクス試験成績一覧表（Lmf，続き）

Daily dose (mg/kg)		Route,	Day of	Rat		Rabbitt	Dog		Human	TK Report /	Location in
COA566	Lmf	feeding condition	treatment	m	f	f	m	f	m/f	Reference /	CTD
210	180	p.o., fed	13			310				1996/085	4.2.3.5.2-4
-	200	p.o., fed	1				NA [b]	NA [b]		1997/006	4.2.3.2-8
-	200	p.o., fed	71				224	136		1997/006	4.2.3.2-8
300	257.1	p.o., fed	1	271	298					1996/020	4.2.3.2-2
300	257.1	p.o., fed	91	434	591					1996/020	4.2.3.2-2
-	300	p.o., fed	1	483	425					1997/178	4.2.3.2-7
-	300	p.o., fed	87	263	491					1997/178	4.2.3.2-7
600	514.3	p.o., fed	1	423	402					1995/079	4.2.3.2-1
600	514.3	p.o., fed	28	386	449					1995/079	4.2.3.2-1
600	514.3	p.o., fed	1				109 [c]	252 [c]		1995/080	4.2.3.2-3
600	514.3	p.o., fed	25				169 [c]	235 [c]		1995/080	4.2.3.2-3
-	600	p.o., fed	1				NA [b]	NA [b]		1997/006	4.2.3.2-8
-	600	p.o., fed	71				224	270		1997/006	4.2.3.2-8
700	600	p.o., fed	13			841				1996/085	4.2.3.5.2-4
1000	857.1	p.o., fed	1	227	210					1996/020	4.2.3.2-2
1000	857.1	p.o., fed	91	337	645					1996/020	4.2.3.2-2
1000	857.1	p.o., fed	1	279	350					1995/079	4.2.3.2-1
1000	857.1	p.o., fed	28	382	630					1995/079	4.2.3.2-1
1000	857.1	p.o., fed	1				156			R0510009A	4.2.3.7.3-2
1000	857.1	p.o., fed	3				264			R0510009A	4.2.3.7.3-2
1000	857.1	p.o., fed	7				337			R0510009A	4.2.3.7.3-2
-	1000	p.o., fed	1	475	747					1997/178	4.2.3.2-7
-	1000	p.o., fed	87	385	768					1997/178	4.2.3.2-7
-	1000	p.o., fed	13			592				1996/084	4.2.3.5.2-10

2.6.7.3 C　　トキシコキネティクス試験成績一覧表（Lmf，続き）

Daily dose (mg/kg)		Route,	Day of	Rat		Rabbitt	Dog		Human	TK Report /	Location in
COA566	Lmf	feeding condition	treatment	m	f	f	m	f	m/f	Reference /	CTD
2100	1800	p.o., fed	13			870				1996/085	4.2.3.5.2-4

NA = not assessed.

a = AUC0-168h in healthy volunteers, dose of 8.17 mg/kg calculated on a mean body weight of 58.7 kg (n=16) (Lefèvre and Thomsen 1999).

b = erratic concentration levels between 0 and 24 h after first dose, AUC not calculated.

c = mean over n=6 animals of the main and recovery group.

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

2.6.7.4 A 毒性試験に用いた原薬／不純物（COA566）

Proposed specification:

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study number	Study type	Location in CTD
V-25-3187 and V-26-3188	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	Not specified	[946152]	4-week rat	4.2.3.2-1
V-25-3187 and V-26-3188	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	Not specified	[946154]	4-week dog	4.2.3.2-3
V-35-3201 [a]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946153]	3-month rat	4.2.3.2-2
V-35-3201 [a]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946155]	3-month dog	4.2.3.2-4
V-32-3197 [b]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946169]	Genotoxicity, *in vitro* Ames	4.2.3.3.1-1
V-32-3197 [b]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946171]	Genotoxicity, *in vitro* V79	4.2.3.3.1-2
V-32-3197 [b]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946170]	Genotoxicity, *in vitro* CHO cells	4.2.3.3.1-3
V-32-3197 [b]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946172]	Genotoxicity, *in vivo* rat micronucleus test	4.2.3.3.2-1
17/145/1 and 17/066/1	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]% Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	Not specified Not specified	[956089]	Reproductive, rat fertility and early embryonic development study	4.2.3.5.1-1
V-30-3192 [c]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	See individual records	[946158]	Reproductive, rat embryo fetal development study	4.2.3.5.2-2
17/065/1	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	Not specified	[946157]	Reproductive, rabbit embryo fetal development study	4.2.3.5.2-5
V.38-3205 [d]	Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%[d]	See individual records	[946159]	Reproductive, rat peri and postnatal development study	4.2.3.5.3-1

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities	Study number	Study type	Location in CTD
17/093/1	Analysis 1: Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]% Analysis 2: Artemether: [redacted]% Lumefantrine: [redacted]%	Not specified	[956088]	13-week juvenile rat	4.2.3.5.4-1

a = Contains: artemether batch 810394 and lumefantrine batch 800494

b = Contains: artemether batch 810394 and lumefantrine batch 800294

c = Contains: artemether batch 810194 and lumefantrine batch 800294

d = Contains: artemether batch 810194 and lumefantrine batch 800494; purity in combination differed from component batches.

2.6.7.4 B　毒性試験に用いた原薬／不純物（Arm）

Proposed specification:

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities ( )	Study number	Study type	Location in CTD
810194	[redacted]	DHA ([redacted]%) Unknown, [redacted] Unknown, [redacted] Unknown, [redacted]	[956032]	Acute rat, COA566	4.2.3.1-1
			[956033]	Acute dog, COA566	4.2.3.1-2
			[956057]	Acute rat, Arm	4.2.3.1-3
			[956058]	Acute dog, Arm	4.2.3.1-4
			[956031]	3-month rat, Arm	4.2.3.2-5
			[946158]	Rat embryo fetal development, COA566	4.2.3.5.2-2
			[956159]	Rat embryo fetal development, Arm	4.2.3.5.2-6
			[956028]	Rabbit embryo fetal development, Arm	4.2.3.5.2-8
			[946159]	Rat peri and postnatal development, COA566	4.2.3.5.3-1
810394	[redacted]	DHA ([redacted]%) 類縁物質A* Unknown, [redacted] Unknown, [redacted] Unknown, [redacted]	[946153]	3-month rat, COA566	4.2.3.2-2
			[946155]	3-month dog, COA566	4.2.3.2-4
			[946227]	Genotoxicity, *in vitro* Ames, Arm	4.2.3.3.1-4
			[956041]	Genotoxicity, *in vitro* V79, Arm	4.2.3.3.1-5
			[946228]	Genotoxicity, *in vitro* CHO cells, Arm	4.2.3.3.1-6
			[956040]	Genotoxicity, *in vivo* rat micronucleus test, Arm	4.2.3.3.2-2

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.4 B　毒性試験に用いた原薬／不純物（Arm，続き）

Proposed specification:

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities ( )	Study number	Study type	Location in CTD
810294	[redacted]	DHA ([redacted]%) 類縁物質A* Unknown, [redacted] Unknown, [redacted] Unknown, [redacted] Unknown, [redacted] Unknown, [redacted]	[956030]	13-week dog, Arm	4.2.3.2-6
AL20041043	[redacted]	類縁物質C* [redacted] 類縁物質B* [redacted]	[0570013]	2-week juvenile rat, Arm	4.2.3.5.4-3
960533-7	[redacted]	Not specified	[966141]	Pilot dog im neurotoxicity, Arm	4.2.3.7.3-4
845196	[redacted]	DHA ([redacted]%) 類縁物質A* Unknown, [redacted] Unknown, [redacted]	[970024]	Dog neurotoxicity, Arm	4.2.3.7.3-3
AL20041035	[redacted]	類縁物質C* [redacted] 類縁物質B* [redacted]	[0510009]	Dog oral neurotoxicity, Arm	4.2.3.7.3-2
			[0517008]	Mouse LLNA, Arm	4.2.3.6-2
			[0520004]	Rabbit skin irritiation, Arm	4.2.3.6-1

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.4 C　毒性試験に用いた原薬／不純物（Lmf）

Proposed specification:

Batch no.	Purity (%)	Specified impurities ( )	Study number	Study type	Location in CTD
800494	[redacted]	Unknown[redacted]	[956032]	Acute rat, COA566	4.2.3.1-1
			[956033]	Acute dog, COA566	4.2.3.1-2
			[956055]	Acute rat, Lmf	4.2.3.1-5
			[946153]	3-month rat, COA566	4.2.3.2-2
			[946159]	Rat peri and postnatal development, COA566	4.2.3.5.3-1
800594	[redacted]	Unknown[redacted]	[956056]	Acute dog, Lmf	4.2.3.1-6
			[956038]	Genotoxicity, *in vitro* V79, Lmf	4.2.3.3.1-8
			[956039]	Genotoxicity, *in vivo* rat micronucleus test, Lmf	4.2.3.3.2-3
800395	[redacted]	Related substances [redacted]	[956026]	13-week rat, Lmf	4.2.3.2-7
			[956025]	13-week dog, Lmf	4.2.3.2-8
			[956023]	Rabbit embryo fetal development, Lmf	4.2.3.5.2-11
800194	[redacted]	Related substances [redacted]	[946229]	Genotoxicity, *in vitro* Ames, Lmf	4.2.3.3.1-7
			[946230]	Genotoxicity, *in vitro* CHO cells, Lmf	4.2.3.3.1-9
800294	[redacted]	Related substances [redacted]	[946158]	Rat embryo fetal development, COA566	4.2.3.5.2-2
800295	[redacted]	Unknown[redacted]	[956024]	Rat embryo fetal development, Lmf	4.2.3.5.2-9
C0039	[redacted]	類縁物質D*,[redacted] 類縁物質D*,[redacted]	[0510009]	Oral dog neurotoxicity, COA566	4.2.3.7.3-2

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5 A 単回投与毒性試験（COA566）

Species/ strain:	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Doses: (mg/kg)	Gender and no. per group:	Observed maximum non-lethal dose: (mg/kg)	Observed minimum lethal dose: (mg/kg)	Noteworthy findings:	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat (SD Tif:RAIf)	Oral (0.5% Klucel HF, 0.1% Tween 80)	2000 [a]	1 f then 5 m, 5 f	2000	-	Well tolerated.	yes	[956032]	4.2.3.1-1
Dog (Beagle)	Oral (gelatin capsule)	1000 [a]	1 f	1000	-	Slight body weight loss.	yes	[956033]	4.2.3.1-2

a = COA566 dose was a 1:6 ratio of artemether to lumefantrine.

2.6.7.5 B　単回投与毒性試験（Arm）

Species/ strain:	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Doses: (mg/kg)	Gender and no. per group:	Observed maximum non-lethal dose: (mg/kg)	Observed minimum lethal dose: (mg/kg)	Noteworthy findings:	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat (Tif:RAIf)	Oral (0.5% Klucel HF, 0.1% Tween 80)	800	1 f then 5 m, 5 f	800	-	Transient toxicity, but no mortality	yes	[956057]	4.2.3.1-3
Dog (Beagle)	Oral (gelatin capsule)	200, 600, 1000	1 m	1000	-	Well tolerated.	yes	[956058]	4.2.3.1-4

2.6.7.5 C　単回投与毒性試験（Lmf ）

Species/ strain:	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Doses: (mg/kg)	Gender and no. per group:	Observed maximum non-lethal dose: (mg/kg)	Observed minimum lethal dose: (mg/kg)	Noteworthy findings:	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat (Tif:RAIf)	Oral (0.5% Klucel HF, 0.1% Tween 80)	2000	1 f then 5 m, 5 f	2000	-	Well tolerated.	yes	[956055]	4.2.3.1-5
Dog (Beagle)	Oral (gelatin capsule)	1000	1 m	1000	-	Well tolerated.	yes	[956056]	4.2.3.1-6

2.6.7.6 反復投与毒性試験 （重要な試験以外の試験）

該当資料なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: 1-month oral toxicity study in rats
Study no.: [946152]
Species/strain: Rat/Tif:RAIf
Duration of dosing: 1 month
Location in CTD: 4.2.3.2-1
Initial age: 7 to 11 weeks
Duration of postdose: 1 month
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral by gavage
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel, HF + 0.1% Tween 80 / suspension

Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: A no observed adverse-effect level could not be established. However, most of the findings showed a trend towards recovery.

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Toxicokinetics[a]:									
Lmf									
Cmax	Day 1	<LOQ	<LOQ	32.87	23.25	21.09	19.57	15.77	33.22
(µg/mL)	Day 28	<LOQ	<LOQ	15.85	15.98	20.61	24.82	18.00	37.93
AUC0-24h	Day 1	<LOQ	<LOQ	535	358	423	402	279	350
(µg.h/mL):	Day 28	<LOQ	<LOQ	322	281	386	449	382	630
Noteworthy findings:									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (%) [b]:		363 g	254 g	+3.6	-6.0*	-1.2	-10.8**	-6.9**	-14.1**
Food consumption (%) [b]:		25.9 g/day	19.8 g/day	-5.4	-17.7+	-8.1	-24.7++	-16.6++	-30.3++
Water consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations:									
pale feces, transient		-	-	-	-	-	-	P	P

2.6.7.7 A　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 1-month oral toxicity study in rats								Study no. 946152	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Noteworthy findings:									
Hearing test:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:									
↓ ALP (U/L)		274	153	244	127+	222++	118++	178++	95++
↓ Triglycerides (mmol/L)		2.05	1.39	1.31++	0.96	1.12++	0.75++	0.92++	0.48++
↑ Phosphate (mmol/L)		1.99	1.84	2.10	1.93	2.26++	1.93	2.27++	2.04+
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:									
↓ Hemoglobin (mmol/L)		9.4	9.0	8.6++	8.3++	8.3++	7.7++	7.9++	7.0++
↓ Hematocrit (L/L)		0.47	0.46	0.44++	0.43++	0.43++	0.40++	0.41++	0.38++
↓ Red blood cells (T/L)		8.06	7.51	7.97	7.81+	8.11	7.72	7.47++	7.06++
↓ MCH (fmol)		1.17	1.20	1.09++	1.06++	1.03++	1.00++	1.05++	0.99++
↓ MCV (fL)		58.8	61.1	55.4++	54.5++	52.5++	52.1++	54.5++	53.6++
↑ Reticulocyte count (T/L)		0.213	0.194	0.208	0.170	0.248	0.252++	0.311++	0.578++
↑ Platelet count (G/L)		953	1022	1139++	1093	1144++	1117	877	939
Red cell morphology:									
↑ Aniso score		0	0	0	0	0	0	1++	2++
↑ Macro score		0	0	0	0	0	0+	0	0++
↑ Polychro score		0	0	0	0	0+	0	0++	1++
↑ Anulocytes score		0	0	0	0+	1++	1++	1++	2++
↑ RBC aniso (fL)		28.2	29.5	29.8++	31.7+	37.8++	39.0++	45.6++	47.0++

2.6.7.7 A　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 1-month oral toxicity study in rats								Study no. 946152	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Bone marrow:									
↑Pronormoblasts		-	-	-	-	-	-	P	-
↑Macronormoblast		-	-	-	-	-	-	P	-
↑Sideroblasts		-	-	-	-	-	-	P	P
Lobulated proerythroblasts		-	-	-	-	P	P	P	P
Organ weights [b]:									
Spleen		0.71 g	0.56 g	+8.5	+17.9	+21.1##	+19.6	+32.4##	+35.7**
Gross pathology:									
Enlarged mesenteric lymph nodes		0	0	0	0	0	0	0	2
Histopathology:									
Bone marrow (sternum):									
Hypercellularity		0	0	0	0	0	0	4	0
Erythroid hyperplasia		0	0	0	1	0	3	0	10
Minimal		-	-	-	1	-	1	-	2
Slight		-	-	-	-	-	2	-	8
Hemosiderosis		0	0	0	5	0	10	0	10
Minimal		-	-	-	5	-	10	-	5
Slight		-	-	-	-	-	-	-	4
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 1-month oral toxicity study in rats								Study no. 946152	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Pituitary:									
Vacuolation		2	0	10	0	10	0	9	0
Minimal		2	-	5	-	1	-	1	-
Slight		-	-	4	-	7	-	6	-
Moderate		-	-	1	-	2	-	2	-
Spleen:									
Increased hematopoiesis		0	0	2	2	10	7	9	10
Minimal		-	-	2	2	9	7	8	6
Slight		-	-	-	-	1	-	1	4
Hemosiderosis		0	1	0	9	9	10	10	10
Minimal		-	-	-	-	4	-	1	1
Slight		-	1	-	9	4	6	9	9
Moderate		-	-	-	-	1	4	-	-
Mesenteric Lymph nodes:									
Histiocytosis		1	0	2	8	6	9	8	10
Minimal		1	-	2	8	6	5	6	-
Slight		-	-	-	-	-	4	1	3
Moderate		-	-	-	-	-	-	1	5
Marked		-	-	-	-	-	-	-	2
Kidneys:									
Increased hyaline droplets		0	0	6	0	10	0	10	0
Minimal		-	-	3	-	2	-	-	-
Slight		-	-	3	-	5	-	2	-
Moderate		-	-	-	-	3	-	8	-

2.6.7.7 A　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 1-month oral toxicity study in rats								Study no. 946152	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Liver:									
Hemosiderosis		0	0	0	0	0	1	0	2
Minimal		-	-	-	-	-	1	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	-
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Additional examinations:									
Hearing assessment:		-	-	-	-	-	-	-	-
Recovery evaluation									
Clinical biochemistry:									
Triglycerides (mmol/L)		2.18	1.33	NA	NA	1.88	1.17	1.37+	0.98
Hematology:									
Hemoglobin (mmol/L)		9.7	9.6	NA	NA	9.4	9.0	9.3+	9.3
MCH (fmol)		1.14	1.19	NA	NA	1.07	1.11++	1.08	1.18
MCV (fL)		56.0	59.3	NA	NA	54.8	56.4++	55.8	59.6
Bone marrow:		-	-	NA	NA	-	-	-	-
Histopathology:									
Bone marrow (sternum):									
Hemosiderosis		0	0	NA	NA	0	0	0	2
Minimal		-	-			-	-	-	2
Pituitary:									
Vacuolation		3	0	NA	NA	4	0	5	0
Minimal		3	-			3	-	3	-
Slight		-	-			1	-	2	-

2.6.7.7 A　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 1-month oral toxicity study in rats								Study no. 946152	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Spleen:									
Hemosiderosis		0	0	NA	NA	1	2	5	5
Minimal		-	-			-	-	2	-
Slight		-	-			1	2	3	5
Mesenteric Lymph nodes:									
Histiocytosis		1	0	NA	NA	0	5	1	3
Minimal		1	-			-	5	1	3
Kidneys;									
Cast, hyaline		1	0	NA	NA	1	0	0	0
Minimal		1	-			1	-	-	-

- = no noteworthy findings; P = present; NA = not applicable; The limit of quantification (LOQ) for lumefantrine: 0.019 µg/mL; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 3 animals per gender per dose group; samples collected at 0, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post dose. Artemether concentrations could not be determined.
b = at the end of dosing period. 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).
* $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnett's test); + $p<0.05$, ++ $p<0.01$ (Trend-test with linear, quadratic and lack of fit terms); ## $p<0.01$ (Dunn's test);

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats
Study no.: [946153]
Species/strain: Rat/Tif:RAIf
Duration of dosing: 91 days
Location in CTD: 4.2.3.2-2
Initial age: 6 to 7 weeks
Duration of postdose: 28 days
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral by gavage
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF + 0.1% Tween 80 / suspension

Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: A clear no observed adverse-effect level was not defined by this study.

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Toxicokinetics[a]:									
Lmf									
Cmax (µg/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	15.7	19.6	18.0	18.1	13.9	13.7
	Day 91	<LOQ	<LOQ	12.7	14.2	24.0	29.5	18.9	35.8
AUC0-24h (µg.h/mL):	Day 1	<LOQ	<LOQ	228	293	271	298	227	210
	Day 91	<LOQ	<LOQ	174	262	434	591	337	645

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153
Daily dose (mg/kg):	0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals: Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund:	1 (accidental)	0	1 (accidental)	0	0	0	0	0
Body weight (%) [b]:	501 g	291 g	-5.0	+1.4	-7.4+	-3.8	-10.8++	-12.0++
Food consumption (%) [b]	24 g/day	18 g/day	±0	-5.6	-4.2	-5.6	-4.2	-22.2++
Clinical observation:	-	-	-	-	-	-	-	-
Hearing test:	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:								
↑ AST (U/L)	65	128	63	77	73	70	109++	135
↑ ALT (U/L)	45	66	44	51	61	49	58	52
↓ ALP (U/L)	365	321	423	318	376	295	329	282
↓ Glucose (mmol/L)	9.71	9.11	8.88	9.14	10.33	8.64	8.87	8.73
↑ Urea (mmol/L)	7.59	6.97	7.90	6.80	7.81	7.30	7.80	8.96++
↓ Triglyceride (mmol/L)	1.25	1.38	1.23	1.16	1.05	1.07	0.74++	0.93++
↑ Cholesterol (mmol/L)	1.89	2.05	1.84	2.05	2.09+	2.24	2.11+	2.32+
Hematology:								
↓ Hemoglobin (g/dL)	14.9	14.6	14.5	13.9++	13.2++	12.1++	12.3++	10.9++
↓ Hematocrit (L/L)	0.462	0.447	0.454	0.434+	0.423++	0.396++	0.405++	0.367++
↓ MCH (pg)	18.06	19.10	16.53++	16.53++	14.74++	13.86++	12.79++	12.42++
↓ MCV (fL)	56.0	58.3	51.7++	51.8++	47.2++	45.4++	42.2++	42.0++
↑ Red blood cells (T/L)	8.26	7.67	8.78+	8.40++	8.96++	8.74++	9.60++	8.74++
↑ Reticulocyte count (%)	2	2	2	2	3+	4++	3+	4++
↑ White blood cells (G/L)	7.0	5.9	8.2	5.7	8.5+	6.8+	9.9++	10.6++
↑ Platelet count (G/L)	775	872	849	896	900++	1011	968++	1081++

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Red cell morphology (median):									
↑ Anisocytosis		0	0	0	0	0	1	0	1
↑ Hypochromic erythrocytes		0	0	0	1	1	1	1	1
↑ Polychromasis		0	0	0	0	1	1	1	1
↑ Poikilocytosis		0	0	0	0	0	1	0	1
↑ Schistocytes		0	0	0	0	1	0	1	1
↑ Target cells		0	0	0	0	1	1	1	1
Urinalysis:									
↓Urine specific gravity		1036	1041	1036	1039	1030++	1040	1036	1029++
Organ weights (%) [b]:									
Kidneys		3.32 g	2.10 g	+1.8	+7.1	-0.6	+9.0	+17.8##	+0.5
Liver		17.9 g	10.6 g	-1.7	+5.6	+3.6	+8.0	+19.6**	+17.3##
Spleen		0.756 g	0.564 g	-0..5	+1.4	+24.3*	+14.5*	+52.1**	+38.5**
Gross pathology:									
Mesenteric lymph nodes									
Enlarged		0	0	0	0	0	1	5	10
Lacrimal glands									
Discolored		0	0	0	0	2	7	10	10
Internal organs									
Yellow/pale discoloration		0	0	0	0	0	4	6	10

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology:									
Duodenum									
Clefts		0	0	0	0	0	0	0	3
Minimal		-	-	-	-	-	-	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	1
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Granulomatous enteritis		0	0	0	0	0	0	0	3
Minimal		-	-	-	-	-	-	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	1
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Giant cells		0	0	0	0	0	0	0	3
Minimal		-	-	-	-	-	-	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	-
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	2
Jejunum									
Clefts		0	0	0	0	0	0	0	6
Minimal		-	-	-	-	-	-	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	3
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Marked		-	-	-	-	-	-	-	1

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Jejunum (cont.)									
Granulomatous enteritis		0	0	0	0	0	0	0	6
Minimal		-	-	-	-	-	-	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	3
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Marked		-	-	-	-	-	-	-	1
Giant cells		0	0	0	0	0	0	0	6
Minimal		-	-	-	-	-	-	-	1
Slight		-	-	-	-	-	-	-	3
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Marked		-	-	-	-	-	-	-	1
Mesenteric lymph node									
Lymphadenitis		0	0	0	0	8	10	9	10
Minimal		-	-	-	-	2	1	-	-
Slight		-	-	-	-	5	4	-	-
Moderate		-	-	-	-	1	5	2	-
Marked		-	-	-	-	-	-	4	-
Massive		-	-	-	-	-	-	3	10
Giant cells		0	0	0	0	0	4	7	10
Minimal		-	-	-	-	-	2	3	-
Slight		-	-	-	-	-	2	1	-
Moderate		-	-	-	-	-	-	2	-
Marked		-	-	-	-	-	-	1	10

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Mesenteric lymph node (cont)									
Clefts		0	0	0	0	1	8	9	10
Minimal		-	-	-	-	1	3	2	-
Slight		-	-	-	-	-	4	2	-
Moderate		-	-	-	-	-	1	5	2
Marked		-	-	-	-	-	-	-	7
Massive		-	-	-	-	-	-	-	1
Liver									
Pigment		0	0	0	0	0	0	3	7
Minimal		-	-	-	-	-	-	3	7
Slight		-	-	-	-	-	-	-	-
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	-
Altered bile duct epithelium		1	0	0	0	6	10	9	9
Minimal		1	-	-	-	6	10	1	3
Slight		-	-	-	-	-	-	8	6
Kidney									
Pigment tubular		0	0	0	5	0	10	7	10
Minimal		-	-	-	5	-	10	5	6
Slight		-	-	-	-	-	-	2	4
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Thyroid									
Hyperplasia		0	0	9	0	8	8	9	10
Minimal		-	-	9	-	8	8	7	10
Slight		-	-	-	-	-	-	2	-
Pituitary									
Vacuoles		0	0	2	0	4	0	8	0
Minimal		-	-	2	-	4	-	7	-
Slight		-	-	-	-	-	-	1	-
Skeletal muscle									
Myopathy		0	0	0	0	0	0	2	6
Minimal		-	-	-	-	-	-	2	3
Slight		-	-	-	-	-	-	-	2
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	1
Spleen									
Hemosiderin		6	10	0	4	5	9	8	10
Minimal		2	-	-	-	3	1	1	-
Slight		4	5	-	4	2	-	4	3
Moderate		-	5	-	-	-	8	1	3
Marked		-	-	-	-	-	-	2	4
Bonemarrow (sternum)									
Pigment		0	0	0	0	0	0	2	6
Minimal		-	-	-	-	-	-	2	6

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats							Study no.: 946153	
Daily dose (mg/kg):	0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals: Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Bonemarrow (femur)								
Pigment	0	0	0	0	0	0	4	7
Minimal	-	-	-	-	-	-	4	6
Slight	-	-	-	-	-	-	-	1
Increased erythropoiesis	0	0	0	0	6	0	3	7
Minimal	-	-	-	-	5	-	2	3
Slight	-	-	-	-	-	-	1	4
Moderate	-	-	-	-	1	-	-	-
Recovery evaluation								
Body weight (%) [b]:	511 g	302 g	NA	NA	+4.5	-2.0	-2.9	-5.3
Food consumption (%) [b]:	23 g/day	16 g/day	NA	NA	+8.7	+6.3	+8.7	+6.3
Clinical biochemistry:								
↑ AST (U/L)	61	56	NA	NA	64	66	85	90++
↑ ALP (U/L)	311	309	NA	NA	426++	286	369	269
Hematology:								
↑ Red blood cells (T/L)	8.09	7.55	NA	NA	8.93+	7.80	9.01++	8.24++
↓ MCH (pg)	18.20	18.66	NA	NA	16.18++	17.36+	16.22++	17.00++
↓ MCV (fL)	54.3	56.3	NA	NA	49.8++	53.1+	50.2++	52.2++
↑ White blood cells (G/L)	8.2	4.8	NA	NA	8.7	5.0	9.1	7.2+

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Red cell morphology (median):									
Anisocytosis		0	0	NA	NA	0	1	0	0
Hypochromic erythrocytes		0	0	NA	NA	1	1	1	1
Polychromasia		0	0	NA	NA	0	1	0	0
Schistocytes		0	0	NA	NA	0	1	1	0
Target cells		0	0	NA	NA	1	1	1	1
Organ weights (%) [b]:									
Kidneys		3.19 g	2.05 g	NA	NA	+11.6	+15.1*	+7.5	+20.0**
Spleen		0.72 g	0.52 g	NA	NA	+7.4	+26.3	+31.7*	+48.3**
Gross pathology:									
Mesenteric lymph nodes									
Enlarged		0	0	NA	NA	0	0	2	0
Lacrimal glands									
Discolored		0	0	NA	NA	0	3	5	4
Internal organs									
Yellow/pale discoloration		0	0	NA	NA	0	0	3	0
Histopathology:									
Jejunum									
Clefts		0	0	NA	NA	0	0	0	2
Minimal		-	-			-	-	-	2
Granulomatous enteritis		0	0	NA	NA	0	0	0	2
Minimal		-	-			-	-	-	2
Giant cells		0	0	NA	NA	0	0	0	2
Minimal		-	-			-	-	-	2

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology (cont.):									
Mesenteric lymph node									
Lymphadenitis		0	0	NA	NA	0	5	4	5
Minimal		-	-			-	2	-	-
Slight		-	-			-	2	-	-
Moderate		-	-			-	1	2	3
Marked		-	-			-	-	2	2
Giant cells		0	0	NA	NA	0	3	4	5
Minimal		-	-			-	2	-	-
Slight		-	-			-	1	-	-
Moderate		-	-			-	-	3	3
Marked		-	-			-	-	1	2
Clefts		0	0	NA	NA	0	4	4	5
Minimal		-	-			-	1	1	-
Slight		-	-			-	2	1	-
Moderate		-	-			-	1	-	5
Marked		-	-			-	-	2	-
Liver									
Pigment		0	0	NA	NA	0	3	1	2
Minimal		-	-			-	3	1	2
Kidney									
Pigment tubular		0	0	NA	NA	0	5	5	5
Minimal		-	-			-	4	5	5
Slight		-	-			-	1	-	-

2.6.7.7 B　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in rats								Study no.: 946153	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M:10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Spleen									
Haemosiderin		1	4	NA	NA	1	5	4	5
Minimal		1	2			1	1	1	-
Slight		-	2			-	3	2	1
Moderate		-	-			-	1	1	3
Marked		-	-			-	-	-	1
Pituitary									
Vacuolation		0	0	NA	NA	0	0	3	0
Minimal		-	-			-	-	3	-
Thyroid									
Hyperplasia, diffuse		0	0	NA	NA	0	1	1	0
Minimal		-	-			-	-	-	-
Slight		-	-			-	1	1	-

- = no noteworthy findings; NA = not applicable; LOQ for lumefantrine: 0.019 µg/mL; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = TK parameters for artemether were not calculated.
b = at the end of dosing period or the end of recovery period. 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).

+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$ (Trend-test with linear, quadratic and lack of fit terms); ## $p<0.01$ (Dunn's test); * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697 1-month oral toxicity study in dogs
Study no.:[946154]
Species/pedigree: Dog/Beagle
Duration of dosing: 1 month
Location in CTD: 4.2.3.2-3
Initial age: 9 to 12 months
Duration of postdose: 1 month (high dose only)
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral
Vehicle/formulation: gelatin capsules
Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: A no observed adverse-effect level could not be established because of dose-dependent effects on the thyroid gland.

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		60 (8.57 Arm and 51.4 Lmf)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Toxicokinetics: [a]									
Lmf									
Cmax (µg/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	9.77	4.48	14.2	6.20	8.08	14.9
	Day 25	<LOQ	<LOQ	10.5	7.80	29.3	6.71	10.1	14.5
AUC0-24h (µg.h/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	134	69	234	65	109	252
	Day 25	<LOQ	<LOQ	153	115	463	106	169	235
Noteworthy findings:									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations:									
Diarrhea		-	-	-	-	P	-	P	P
Feces with apparent compound		-	-	-	-	P	P	P	P

2.6.7.7 C　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697 1-month oral toxicity study in dogs								Study no.: 946154	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		60 (8.57 Arm and 51.4 Lmf)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Ophthalmology		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-
Neurology		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:									
↑ ALP (U/L)		73	56	69	51	87	78+	107+	82+
↑ Cholesterol (mmol/L)		3.27	3.35	3.58	4.26	4.03+	4.43	4.58++	4.43+
Hematology		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%) [b]:									
Liver		343 g	337 g	+7.3	+4.7	+17.8	+14.8	+23.6	+20.2
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology:									
Liver									
Hemosiderosis		0	1	0	1	0	0	1	0
Spleen									
Siderotic plaque		0	0	1	0	1	0	0	0
Hemosiderosis		0	0	0	1	0	0	0	0
Sternum / marrow									
Hypercellularity		0	0	0	0	1	1	1	0
Femur / marrow									
Hypercellularity		0	0	0	0	2	2	2	0
Thyroid									
Follicular cell hypertrophy		0	0	2	1	3	3	3	3

2.6.7.7 C　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697 1-month oral toxicity study in dogs								Study no.: 946154	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		60 (8.57 Arm and 51.4 Lmf)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)		600 (85.7 Arm and 514 Lmf)	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Histopathology (cont.):									
Pituitary									
Cellular hypertrophy		0	0	0	0	1	1	0	0
Pancreas									
Chronic inflammation		0	0	0	0	0	0	0	2
Recovery evaluation:		NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-

- = no noteworthy findings; P = present; NA = not applicable; LOQ for lumefantrine: 0.019 µg/mL; ↑ = increase

a = 3 animals per gender per dose group; samples collected at 0, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post dose. Artemether concentrations could not be determined.
b = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$ (Trend-test with linear, quadratic and lack of fit terms)

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in dogs
Study no.: [946155]
Species/strain: Dog/Beagle
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-4
Initial age: 7 to 9.5 months
Duration of postdose: 28 days
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral
Vehicle/formulation: gelatin capsule
Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: 20 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20 (2.86 Arm and 17.1 Lmf)		60 (8.57 Arm and 51.4 Lmf)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Toxicokinetics [a]:									
Arm		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
DHA		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Lmf									
Cmax (µg/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	2.00	2.86	7.71	6.65	7.82	9.51
	Day 89	<LOQ	<LOQ	6.15	6.03	12.5	18.3	15.8	15.6
AUC0-24h(µg.h/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	20	40	100	112	98	136
	Day 89	<LOQ	<LOQ	86	95	233	334	230	286
Noteworthy findings [b]:									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations:									
Diarrhea		-	-	-	-	-	-	P	P
Discolored feces		-	-	-	-	-	-	P	P
Feces with apparent compound		-	-	-	-	-	-	P	P

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in dogs								Study no.: 946155
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20 (2.86 Arm and 17.1 Lmf)		60 (8.57 Arm and 51.4 Lmf)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography:		-	-	-	-	-	-	-	-
Neurology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:									
↑ Cholesterol (mmol/L)		3.61	4.48	3.72	4.47	4.21	4.71	4.98	5.38
↑ TSH (ng/mL)		0.13	0.17	0.34	0.13	0.22	0.64	0.27	0.38
↓ T4 (nmol/L)		44.9	43.3	45.2	46.4	35.8	29.6	35.4	38.1
↓ T3 (nmol/L)		0.97	0.82	1.05	0.90	0.82	0.81	0.95	0.82
↓ rT3 (nmol/L)		0.81	0.82	0.79	0.78	0.71	0.67	0.61	0.65
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%) [c]:									
Liver		330 g	361 g	-6.7	-3.3	+18.8	-3.6	+17.0	+17.2
Thyroid		0.87 g	0.69 g	+6.9	+39.1	+34.5	+55.1	+34.5	+82.6
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 D　　反復投与毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: 3-month oral toxicity study in dogs								Study no.: 946155	
Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		20 (2.86 Arm and 17.1 Lmf)		60 (8.57 Arm and 51.4 Lmf)		200 (28.6 Arm and 171 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Histopathology:									
Liver									
Cholangitis		0	0	0	0	0	0	1	1
Pigment deposition		0	1	1	1	1	1	0	2
Thyroid gland									
Follicular cell hypertrophy		0	0	1	0	1	2	3	3
Lymphoid cell infiltration		0	0	0	0	0	1	1	0
Ultimobran. remnants		1	2	2	2	3	3	1	1
Spleen									
Hemopoisis increase		0	0	0	1	0	0	0	1
Recovery evaluation		NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-

- = no noteworthy findings; P = present; NA = not applicable; LOQ for artemether: 10.4 ng/mL, DHA: 10.1 ng/mL, lumefantrine: 0.019 µg/mL; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 3 animals per gender per dose group; samples collected at 0, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post dose.
b = no statistical analyses for clinical observation, clinical pathology, or necropsy results were performed because of the limited number of animals per group.
c = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats　Study no.: [956031]

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

Initial age: 8 weeks　Duration of postdose: 4 weeks　GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]19[redacted]　Method of administration: oral by gavage　Vehicle/formulation: 0.5% Klucel + 0.1% Tween 80

Special features: 200 mg/kg/day females were treated only for 46 days. 2, 1 and 7 animals were sacrificed on Day 45, 46 and 47, respectively. 5 animals were allowed a recovery period and were sacrificed Week 11. Due to the condition of the recovery animals, they were sacrificed on Day 47 and main study animals replaced them. Toxicokinetic samples were collected but not analyzed for due to analytic difficulties.

No Observed Adverse-Effect Level: A clear no adverse-effect level was not defined by this study.

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Noteworthy findings:									
Died or sacrificed moribund:		0	1 (accidental)	0	1 (accidental)	0	0	1 (accidental) 2 (treatment related)	See special features
Body weight (%) [a]:		519 g	290 g	-4.8	-0.7	-8.9++	-1.0	-20.0++	-10.3++ (Wk 7)
Food consumption (%) [a]:		25 g/day	17 g/day	-8.0	-5.9	-4.0	±0	-12.0+	-19.0++ (Wk 7)
Clinical observations:									
Hunched posture, slow respiration, emaciation, piloerection, distended abdomen, slight stained fur, pale extremities +eyes		-	-	-	-	-	-	P	P
Hearing test		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 E　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats								Study no.: 956031
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Clinical biochemistry:									
↑ Potassium (mmol/L)		4.88	3.79	4.70	3.92	4.90	4.11++	5.24++	4.75++ (Wk 5)
↑ Bilirubin (total) (µmol/L)		1.2	0.7	1.2	0.6	1.3	2.3++	3.4++	2.8++ (Wk 5)
↓ Calcium (mmol/L)		2.63	2.65	2.56+	2.65	2.55++	2.67	2.48++	2.59 (Wk 5)
↑ Magnesium (mmol/L)		0.71	0.77	0.76++	0.77	0.79++	0.81+	0.75+	0.83+ (Wk 5)
↓ ALP (U/L)		353	292	339	313	397	324	329	249++ (Wk 5)
↑ AST (U/L)		52	63	53	60	60++	86++	261	165++ (Wk 5)
↑ ALT (U/L)		36	34	34	34	36	45++	114	68++ (Wk 5)
↓ Cholesterol (mmol/L)		2.08	1.91	1.89	1.96	2.04	1.88	1.37++	1.44++ (Wk 5)
↓ Glucose (mmol/L)		9.45	9.21	10.15+	8.08++	10.04	8.96	7.38++	6.34++ (Wk 5)
↓ Triglycerides (mmol/L)		1.51	1.22	1.57	1.16	1.18++	0.66++	0.63++	0.39++ (Wk 5)
↓ Plasma iron (µmol/L)		30.3	59.8	29.0	49.3	29.1	42.2++	36.9++	40.8++ (Wk 5)
↑ Urea (mmol/L)		7.47	6.07	7.93	7.00+	8.41+	7.26++	8.38	10.25 (Wk 5)
Hematology:									
↓ Hemoglobin (g/dL)		15.3	14.4	14.8++	13.1++	13.3++	9.4++	8.7++	7.4++ (Wk 5)
↓ Hematocrit (0.000)		0.465	0.437	0.450++	0.408++	0.421++	0.340++	0.336++	0.304++(Wk 5)
↓ Red blood cells (T/L)		8.31	7.55	8.32	7.38	8.43	6.16++	5.75++	4.96++ (Wk 5)
↓ MCH (pg)		18.45	19.15	17.82++	17.72++	15.77++	15.25++	15.00++	15.02++(Wk 5)
↓ MCV (fL)		56.0	57.9	54.2++	55.4++	49.9++	55.7	60.5	62.8 (Wk 5)
↓ MCHC (g/dL)		32.9	33.1	32.9	32.0++	31.6++	27.6++	25.3++	24.3++ (Wk 5)
↑ Reticulocytes count (%)		2	2	2	3	3+	12++	6++	18++ (Wk 5)
↑ Platelet count (G/L)		934	849	799+	952	1053	1134++	1130++	1084++ (Wk 5)

2.6.7.7 E　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats								Study no.: 956031
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Red cell morphology (median):									
↑ Anisocytosis		0	0	0	0	1	1	1	2++ (Wk 5)
↑ Basophilic stippling.		0	0	0	1	1	1	1	2 (Wk 5)
↑ Hypochrom. erythrocyte		0	0	0	0	0	1	1	2++ (Wk 5)
↑ Macrocytosis		0	0	0	0	0	1	2	0
↑ Microcytosis		0	0	0	0	0	1	1	0 (Wk 5)
↑ Nucleated RBC (mean%)		0	0	0	0	1	43++	92+	85++ (Wk 5)
↑ Poikilocyte		0	0	0	0	1	1	0	2++ (Wk 5)
↑ Polychromasia		0	0	0	1	1	2++	2+	2++ (Wk 5)
↑ Schistocytes		0	0	0	0	1	0	1	2+ (Wk 5)
↑ Target cells		0	0	0	1	1	1	1	1 (Wk 5)
Coagulation:									
↑ Fibrinogen (g/L)		3.01	1.66	3.17	1.87	3.36+	2.21++	3.06	3.72++ (Wk 5)
Bone marrow (n):		5	5	5	5	5	5	4	7
↑ Erythropoiesis		0	0	1	1	3	5	3	7 (Wk 6/7)
Hyperplasia normoblasts		0	0	0	0	0	1	3	2 (Wk 6/7)
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%) [a]:									
Heart		1.69 g	1.09 g	-4.1	+7.3	-5.3	+11.9	-2.4	Nm
Liver		19.5 g	9.37 g	-10.2	-0.4	-5.4	+20.0**	-12.9	Nm
Kidney		3.27 g	2.04 g	-4.3	-2.9	+2.4	+8.3*	-1.2	Nm
Spleen		0.90 g	0.53 g	-14.2	+27.1	+5.9	+169.3##	+169.1##	Nm

2.6.7.7 E　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats								Study no.: 956031	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Gross pathology:									
Enlarged spleen		0	0	1	0	4	5	8	10 (Wk 6/7)
Lacrimal glands dark		0	0	7	8	9	9	8	0 (Wk 6/7)
Yellow or pallor organs		0	0	0	1	3	0	0	10 (Wk 6/7)
Histopathology:									
Lung		10	10	0	1	1	10	10	10
Vascular macrophages		0	0	0	0	0	0	1	4
Mesenteric lymph node		10	10	9	10	10	10	10	10
Pigment		0	0	1	4	5	2	6	0
Liver		10	10	10	10	10	10	10	10
Hepatocyte pigment		0	0	0	0	0	0	5	1
Hypertrpohy		0	0	0	0	5	0	5	3
Kupffer pigment		0	0	0	2	1	10	10	9
Hemopoiesis		0	0	0	0	0	4	4	10
Necrosis		0	0	0	0	0	0	2	3
Kidneys		10	10	10	10	10	10	10	10
Tubular pigment		5 (grade 1.0)	9 (grade 1.1)	10 (grade 1.0)	10 (grade 1.5)	10 (grade1. 2)	10 (grade 2.0)	10 (grade 2.2)	10 (grade 2.0)
Ovaries		NA	10	NA	10	NA	10	NA	10
Pigment			7		10		10		10
Lacrimal glands		10	9	0	9	6	9	10	10
Pigment		0	0	0	1	4	0	9	1
Adrenal glands		10	10	10	10	10	10	10	10
Diffuse hypertrophy		0	0	0	0	1	0	2	0
Pigment		2 (grade 1.0)	0	7 (grade 1.1)	2	7 (grade 1.3)	4	7 (grade 1.3)	1

2.6.7.7 E　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats								Study no.: 956031
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Histopathology (cont.):									
Thymus		10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy		0	0	0	0	0	0	2	0
Spleen		10	10	10	10	10	10	10	10
Hematopoiesis		2 (grade 2.0)	2 (grade 2.5)	7 (grade 2.1)	8 (grade 2.3)	10 (grade 2.6)	9 (grade 3.4)	10 (grade 4.3)	10 (grade 4.6)
Hemosiderin		2 (grade 2.0)	7 (grade 2.0)	3 (grade 2.3)	10 (grade 3.5)	8 (grade 2.4)	10 (grade 3.8)	10 (grade 3.9)	10 (grade 3.5)
Sternum (marrow)		10	9	10	10	10	10	10	10
Hypercellularity		0	0	0	0	0	4	9	7
Pigment		0	0	0	7	3	10	9	10
Femur (marrow)		10	10	10	9	10	9	10	10
Hypercellularity		0	0	0	1	2	8	10	10
Pigment		0	0	0	3	7	6	9	10
Recovery evaluation:									
Body weight (%) [a]:		531 g	301 g	NA	NA	-7.0	+1.0	-10.0	-5.5 (Wk 11)
Food consumption (%) [a]:		27 g/day	20 g/day	NA	NA	±0	+5.0	+3.7	-5.3+ (Wk 11)
Clinical biochemistry:									
↑ Potassium (mmol/L)		4.17	4.28	NA	NA	4.34	4.10	4.49++	4.13 (Wk 11)
↑ Magnesium (mmol/L)		0.71	0.76	NA	NA	0.70	0.79	0.69	0.84 (Wk 11)
↑ AST (U/L)		73	129	NA	NA	62	83	129++	73 (Wk 11)
↑ ALT (U/L)		47	56	NA	NA	41	57	94++	40 (Wk 11)
Cholesterol (mmol/L)		2.21	2.24	NA	NA	2.29	1.99++	2.15	2.32 (Wk 11)
Triglycerides (mmol/L)		2.03	1.37	NA	NA	1.64	1.79+	1.37++	1.29 (Wk 11)
Plasma iron (µmol/L)		37.0	68.7	NA	NA	33.7	66.1	33.7	54.4(Wk 11)

2.6.7.7 E　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats								Study no.: 956031
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Hematology:									
↓ Red blood cells (T/L)		8.28	7.61	NA	NA	8.25	7.00++	8.07	7.26 (Wk 11)
MCH (pg)		18.20	19.38	NA	NA	18.30	21.36++	19.80+	21.48 (Wk 11)
MCV (fL)		53.8	56.5	NA	NA	53.9	61.8++	58.3+	64.2 (Wk 11)
↑ Aniso score		0	0	NA	NA	0	1	0	1 (Wk 11)
Organ weights (%) [a]:									
Heart		1.73 g	1.16 g	NA	NA	-1.2	+2.6	+4.6	Nm
Liver		18.0 g	10.8 g	NA	NA	-7.8	+2.8	+0.9	Nm
Kidney		3.22 g	2.09 g	NA	NA	-5.6	+3.8	+2.5	Nm
Spleen		0.75 g	0.58 g	NA	NA	+2.3	+16.4	+55.1#	Nm
Gross pathology:									
Enlarged spleen		0	0	NA	NA	0	0	2	0 (Wk 11)
Lacrimal glands dark		0	0	NA	NA	0	0	5	0 (Wk 11)
Histopathology:									
Mesenteric lymph node		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Pigment		0	1			1	0	4	4 (grade 1.0)
Liver		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Hepatocyte pigment		0	0			0	0	0	1
Kupffer pigment		0	1			0	4	5	4
Kidneys		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Tubular pigment		4 (grade 1.0)	3 (grade 1.7)			4 (grade 1.0)	5 (grade 2.2)	5 (grade 1.6)	5 (grade 2.3)
Ovaries		NA	5	NA	NA	NA	5	NA	5
Pigment			3				5		5

2.6.7.7 E　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral toxicity study in rats								Study no.: 956031	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		20 Arm		60 Arm		200 Arm	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F :5
Histopathology (cont.):									
Lacrimal glands		0	1	NA	NA	4	4	5	5
Pigment		0	1			1	1	4	4
Adrenal glands		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Pigment		2 (grade 1.0)	1 (grade 1.0)			5 (grade 1.2)	5 (grade 1.6)	5 (grade 1.4)	5 (grade 1.8)
Spleen		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Hematopoiesis		0	2			1 (grade 1.0)	0	1 (grade 1.0)	1
Hemosiderin		0	4 (grade 2.5)			4 (grade 2.5)	4 (grade 3.8)	5 (grade 3.8)	5 (grade 3.6)
Sternum (marrow)		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Hypercellularity		0	0			0	0	0	1
Pigment		0	1			1	2	1	4
Femur (marrow)		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Hypercellularity		0	1			0	0	1	2
Pigment		0	0			3	4	3	4

- = no noteworthy findings; P = present; Nm = not measured; NA = not applicable; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 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).

+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$ (Trend-test with linear, quadratic and lack of fit terms); ## $p<0.01$ (Dunn's test); * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: 13-week oral (capsule) toxicity study in dogs
Study no.: [956030]
Species/strain: Dog/Beagle
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-6
Initial age: approximately 8 months
Duration of postdose: 4 weeks
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted]19[redacted]
Method of administration: oral by capsule
Vehicle/formulation: gelatin capsules
Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: 100 mg/kg/day, however with the exception of the red blood cell morphology changes, Arm 100 mg/kg had no adverse effects

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		30 Arm		100 Arm		300 Arm	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 3	F: 3	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Toxicokinetics [a]:		Samples not assayed due to difficulties with analytic method							
Noteworthy findings:									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Mean body weight (%) [b]:		13.1 kg	11.0 kg	-3.1	+3.6	+7.6	-1.8	-6.1	-10.0+
Mean food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Physical/auditory examinations:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy:		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 F　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral (capsule) toxicity study in dogs								Study no.: 956030	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		30 Arm		100 Arm		300 Arm	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 3	F: 3	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Hematology:									
↓ Hemoglobin (g/dL)		15.52	15.73	15.37	15.87	14.93	16.23	13.70+	16.37
↓ Hematocrit (%)		46.40	46.47	45.67	47.53	44.57	47.50	41.18+	48.02
↓ Red blood cells (M/µL)		6.757	6.832	6.807	6.883	6.630	6.833	6.353	6.997
↓ MCH (pg)		22.95	23.02	22.47	23.07	22.57	23.67	21.55+	23.47
↓ MCV (fL)		68.67	68.03	67.03+	69.03	67.17+	69.47	64.88+	68.68
↑ Reticulocytes count (%)		0.32	0.25	0.30	0.23	0.47	0.53	1.10	0.50
Red blood cell morphology:									
Anisocytosis		-	-	-	-	-	-	P	P
Polychromasia		-	-	-	-	-	-	P	P
Hypochromasia		-	-	-	-	P	-	P	-
Poikilocytosis		-	-	P	P	P	P	P	P
Basophilic stippling		-	-	-	-	-	-	P	P
Nucleated RBC’s		-	-	-	-	-	-	P	P
Bone marrow morphology									
↑ Erythropoiesis		0	0	0	0	0	0	3/3	2/3
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weight:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 F　　反復投与毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: 13-week oral (capsule) toxicity study in dogs								Study no.: 956030	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		30 Arm		100 Arm		300 Arm	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 3	F: 3	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Histopathology:									
Bone marrow:									
Hematopoiesis		0	0	0	0	0	0	3	0
Spleen									
Extramedullary hematopoiesis		0	0	0	0	0	0	2	0
Thyroid									
Follicular epithelial hypertrophy		0	0	0	0	0	0	3	0
Noteworthy findings:									
Recovery evaluation		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

- = no noteworthy findings; P = present; NA = not applicable; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 3 animals per gender in the 300 mg/kg recovery group; samples collected at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours post dose on Day 2 and Day 91; not analyzed.

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

+ $p<0.05$ (Brown-Forsythe trend tests)

2.6.7.7 G　反復投与毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: 13-week oral toxicity study in rats
Study no.: [956026]
Species/strain: Rat/Tif:RAIf
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-7
Initial age: 6 to 8 weeks
Duration of postdose: 4 weeks
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral by gavage
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel + 0.1% Tween 80
Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: A clear no adverse-effect level was not defined by this study.

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 Lmf		300 Lmf		1000 Lmf	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Toxicokinetics (Lmf) [a]:									
Cmax (µg/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	17.9	18.5	25.4	26.7	28.6	42.5
	Day 87	<LOQ	<LOQ	11.2	24.7	14.4	25.1	26.0	38.6
AUC (µg.h/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	282	285	483	425	475	747
	Day 87	<LOQ	<LOQ	180	445	263	491	385	768
Noteworthy findings:									
Died or sacrificed moribund:		1 (accidental)	0	0	1 (accidental)	1 (accidental)	0	1 (accidental)	0
Clinical signs:		-	-	-	-	-	-	-	-
Mean body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Mean food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hearing test:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 G　　反復投与毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: 13-week oral toxicity study in rats						Study no.: 956026			
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 Lmf		300 Lmf		1000 Lmf	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Clinical biochemistry:									
↑ AST (U/L)		95	-	94	-	99	-	102	-
↑ Cholinesterase (U/L)		269	1276	312	1605	348	1486$	311	1496
↓ Calcium (mmol/L)		2.56	2.44	2.49$	2.40$	2.45$	2.43	2.42$	2.41
↓ Reverse T_3 (nmol/L)		0.21	0.19	0.15$	0.19	0.12$	0.15	0.11$	0.19
↓ Thyroxine (nmol/L)		133.8	102.7	106.3$	89.8	98.2$	89.0$	94.6$	97.0
↑ TSH (ng/mL)		14.47	10.90	31.12$	9.05	22.24$	17.19	30.54$	10.51
Hematology:									
↓ Hemoglobin (mmol/L)		9.6	9.1	9.2 $	8.9	9.1 $	8.6 $	8.9 $	8.7 $
↓ MCH (fmol)		1.12	-	1.10	-	1.09	-	1.06 $	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%) [b]:									
↑ Liver		16.5 g	8.16 g	+4.4	+10.8**	-7.6	+10.9**	-1.2	+15.8**
↑ Ovary		NA	0.12 g	NA	+36.4##	NA	+43.2##	NA	+33.9##
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology:									
Mesenteric lymph node		10	10	10	10	10	10	10	10
Granulomatous inflammation		0	0	5	5	8	9	10	10
Minimal		-	-	4	4	5	5	-	1
Slight		-	-	-	1	1	3	7	4
Moderate		-	-	1	-	2	1	3	4
Marked		-	-	-	-	-	-	-	1

2.6.7.7 G　　反復投与毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: 13-week oral toxicity study in rats						Study no.: 956026			
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 Lmf		300 Lmf		1000 Lmf	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Small intestine (jejunum)		10	10	10	10	8	10	10	10
Granulomatous inflammation		0	0	0	0	0	2	4	7
Minimal		-	-	-	-	-	2	3	4
Slight		-	-	-	-	-	-	-	3
Moderate		-	-	-	-	-	-	1	-
Pituitary		10	10	10	10	10	9	10	10
Cellular vacuolation		4	0	9	0	10	0	10	0
Minimal		4	-	5	-	8	-	4	-
Slight		-	-	4	-	2	-	6	-
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	-
Thyroid		10	10	10	10	10	10	10	10
Follicular cell hypertrophy		0	0	9	9	10	9	10	10
Minimal		-	-	3	4	2	5	2	2
Slight		-	-	6	5	8	4	8	6
Moderate		-	-	-	-	-	-	-	2
Recovery evaluation									
Clinical biochemistry:									
↓ Reverse T_3 (nmol/L)		0.16	0.17	NA	NA	0.11$	0.15	0.14	0.14
↓ Thyroxine (nmol/L)		137.0	102.4	NA	NA	112.3$	113.7	116.0$	112.3
Hematology:									
↓ MCH (fmol)		1.14	1.21	NA	NA	1.10	1.17	1.06 $	1.15 $

2.6.7.7 G　　反復投与毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: 13-week oral toxicity study in rats							Study no.: 956026		
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		100 Lmf		300 Lmf		1000 Lmf	
Number of animals:	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology:									
Mesenteric lymph node		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Granulomatous inflammation		0	0			3	4	4	5
Minimal		-	-			2	3	1	1
Slight		-	-			-	1	3	2
Moderate		-	-			1	-	-	2
Small intestine (jejunum)		5	5	NA	NA	5	5	4	5
Granulomatous inflammation		0	0			0	0	0	3
Minimal		-	-			-	-	-	2
Slight		-	-			-	-	-	1
Pituitary		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Cellular vacuolation		1	0			4	0	3	0
Minimal		1	-			4	-	3	-
Thyroid		5	5	NA	NA	5	5	5	5
Follicular cell hypertrophy		0	1			4	2	4	4
Minimal		-	1			4	2	4	4

- = no noteworthy findings; P = present; NA = not applicable; LOQ for lumefantrine: 0.019 µg/mL; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 6 animals per gender per dose group; samples collected at 0, 1, 2, 4, 8, and 24 hours post dose.
b = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

p<0.01 (Dunn's test); * p<0.05, ** p<0.01 (Dunnett's test); $ p<0.05 (Steel test)

2.6.7.7 H　反復投与毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: 13-week oral (capsule) toxicity study in dogs　Study no.: [956025]
Species/strain: Dog/Beagle　Duration of dosing: 13 weeks　Location in CTD: 4.2.3.2-8
Initial age: approximately 7 months　Duration of postdose: 4 weeks　GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted]19[redacted]　Method of administration: oral by capsule　Vehicle/formulation: gelatin capsules
Special features: none
No Observed Adverse-Effect Level: 600 mg/kg/day　However, absorption was incomplete, based on exposure data and apparent presence of test article in feces.

Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		60 Lmf		200 Lmf		600 Lmf	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 3	F: 3	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Toxicokinetics [a]:									
Cmax (µg/mL)	Day1	<LOQ	<LOQ	9.02	6.68	0.16	<LOQ	12.05	0.39
	Day 71	<LOQ	<LOQ	6.61	5.23	17.2	12.3	21.6	25.5
AUC0-24h (µg.h/mL)	Day1	<LOQ	<LOQ	NA[a]	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 71	<LOQ	<LOQ	97.1	48.6	224	136	224	270
Noteworthy findings:									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:									
Feces with apparent test article (yellow in color)		0	0	3	3	3	3	6	6
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Physical/auditory examination:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic examination:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 H　　反復投与毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: 13-week oral (capsule) toxicity study in dogs							Study no.: 956025	
Daily dose (mg/kg):		0 (Control)		60 Lmf		200 Lmf		600 Lmf	
Number of animals:	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 3	F: 3	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 3
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Noteworthy findings:									
Recovery phase		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

- = no noteworthy findings; NA = not applicable; LOQ for lumefantrine: 100.8 ng/mL

a = 3 animals per gender per dose group; samples collected at 0, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours post dose.

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test
Study no.: [946169]

Test for induction of: Reverse gene mutations
Location in CTD: 4.2.3.3.1-1

No. of independent assays: 2 in 5 strains of *Salmonella typhimurium* and 2 in 1 strain of *Escherichia coli*
GLP compliance: Yes

Strains: *Salmonella typhimurium*/TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537; *Escherichia coli*/ WP2 uvrA
No. of replicate cultures: 3

Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 0.5 mL/plate
No. of cells analyzed/culture: Not reported

Vehicles: For Test article: DMF For Positive controls: DMSO and bidistilled water
Study initiation date: [redacted] 19[redacted]

Treatment: Plate incorporation followed by inversion of the plates and incubation in darkness for approximately 48 hours at 37±1.5°C.
Experimental start date: [redacted] 19[redacted]

Cytotoxic effects: Because of a growth-inhibiting effect exhibited by the test compound, the numbers of revertant colonies in the TA 102 and TA 1537 strains of *Salmonella typhimurium* were reduced at the highest dose concentrations. No effect was observed with the other strains of *Salmonella typhimurium* or with the strain of *Escherichia coli*.

Genotoxic effects: In the original and confirmatory experiments performed with and without metabolic activation, treatment of the tested strains of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* did not lead to an increase in incidence of either histidine- or tryptophan-prototrophic mutants, respectively, when compared with the negative control.

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test Study no.: 946169

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):

Original experiment with Salmonella typhimurium:

Strain:		TA 98		TA 100		TA 102		TA 1535		TA 1537	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Negative Control[a]		19.7	32.0	111	129	266	260	14.3	14.0	9.67	9.67
Dose (µg/ plate):	61.7	16.0	34.7	114	137	256	254	15.3	16.0	8.67	12.7
	185	18.7	29.3	121	153	230	284	9.67	11.3	8.00	14.0
	556	20.3	25.3	127	164	229	237	9.00	10.3	5.33	14.3
	1667	19.7	38.0	124	157	155	158	13.0	17.7	8.33	8.33
	5000	19.7	24.7	96.0	91.3	113	30.0	11.7	13.3	3.33	4.33
Positive Control[b,c]		646	1870	1360	1971	1103	924	723	285	900	171

a = solvent alone; b = without S9: Sodium azide (2.0 µg/plate), 9-Aminoacridine (80.0 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5.0 µg/plate), Mitomycin C (0.5 µg/plate); c = with S9: 2-Aminoanthracene (1.5 and 5.0 µg/plate), Cyclophosphamide (200.0 µg/plate)

Original experiment with Escherichia coli:

Strain:		WP2 uvrA	
S9:		-	+
Negative Control[a]		24.7	23.7
Dose (µg/ plate):	61.7	21.3	21.7
	185	19.0	25.3
	556	18.7	20.3
	1667	19.3	22.3
	5000	27.3	26.0
Positive Control[b,c]		868	1003

a = solvent alone; b = without S9: 4-Nitroquinolone (2.0 µg/plate);
c = with S9: 2-Aminoanthracene (20.0 µg/plate)

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test Study no.: 946169

Confirmatory experiment with Salmonella typhimurium:

Strain:		TA 98		TA 100		TA 102		TA 1535		TA 1537	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Negative Control[a]		20.0	40.3	125	130	196	233	18.0	15.3	12.7	15.3
Dose (µg/ plate):	61.7	21.3	45.3	134	153	200	210	18.7	14.3	8.33	16.7
	185	19.3	39.3	126	168	209	286	17.7	17.0	8.33	13.0
	556	19.7	29.0	132	151	161	267	14.0	17.3	7.33	14.0
	1667	17.3	32.7	132	137	155	208	18.0	15.7	6.67	7.00
	5000	22.3	25.3	96.3	98.3	134	60.0	14.3	15.0	4.00	5.00
Positive Control[b,c]		970	1708	1114	2014	1232	1348	851	268	991	130

a = solvent alone; b = without S9: Sodium azide (2.0 µg/plate), 9-Aminoacridine (80.0 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5.0 µg/plate), Mitomycin C (0.5 µg/plate); c = with S9: 2-Aminoanthracene (1.5 and 5.0 µg/plate), Cyclophosphamide (200.0 µg/plate)

Confirmatory experiment with Escherichia coli:

Strain:		WP2 uvrA	
S9:		-	+
Negative Control[a]		17.3	20.3
Dose (µg/ plate):	61.7	19.0	24.3
	185	23.0	27.0
	556	19.7	19.0
	1667	22.3	25.7
	5000	20.0	20.3
Positive Control[b,c]		966	882

a = solvent alone; b = without S9: 4-Nitroquinolone (2.0 µg/plate); c = with S9: 2-Aminoanthracene (20.0 µg/plate)

Effects of positive controls: Clearly genotoxic

2.6.7.8 B　*In vitro* 遺伝毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79

Study no.: [946171]

Test for induction of expression of gene mutations

Location in CTD: 4.2.3.3.1-2

No. of independent assays: 2 assays at 4 concentrations; and 4 positive and 4 negative controls

GLP compliance: Yes

Cell line: Chinese hamster cells V79

No. of replicate cultures: 2

Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 3.0 mL/plate

No. of cells analyzed/culture: Not reported

Vehicle for test article: 1% acetone

Study initiation date: [redacted] 19

Treatment: Plated in 175 cm^2 flasks containing 30 mL of growth medium and incubated overnight; replated into either 27 mL of treatment medium/3.0 mL of S9 activation mixture and incubated for 5 hours, or 30 mL of treatment medium only and incubated for 21 hours.

Experimental start date: [redacted] 19

Cytotoxic effects: CGP 56697 exhibited a growth-inhibiting effect after treatment ≤18.9% at the highest concentration in the original experiment with or without metabolic activation and ≤25.1% at the highest concentration in the confirmatory experiment with or without metabolic activation. No toxicity was demonstrated in either experiment after expression with or without activation.

Genotoxic effects: CGP 56697 exhibited no genotoxicity at any concentration in both the original and confirmatory tests with or without metabolic activation.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 946171

Results:

Original experiment with S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		6.67		15.5		8.54		6.75	4.41		
		7.05		16.3		9.64		6.50			
Positive control[c]		5.81	15.3	12.9	81.1	5.55	39.0	152	147	33.5	p<0.001
		5.30	22.7	11.7	73.3	5.73	37.0	141			
CGP56697	100 µg/mL	6.10	11.0	16.2	102	9.18	*nTx*	5.50	3.66	0.83	*NS*
		5.35	21.9	15.9	100	9.51	*nTx*	6.50			
	33.3 µg/mL	6.72	2.02	14.7	92.2	8.56	5.75	5.50	3.97	0.90	*NS*
		6.92	*nTx*	15.5	97.5	8.99	1.13	6.75			
	11.1 µg/mL	6.67	2.75	16.0	101	8.64	4.97	6.75	4.34	0.98	*NS*
		6.80	0.81	15.7	98.8	8.71	4.14	7.00			
	3.70 µg/mL	6.42	6.34	15.6	98.1	9.20	*nTx*	12.0	6.28	1.42	*NS*
		7.10	*nTx*	15.5	97.4	9.25	*nTx*	7.25			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to the UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 946171

Original experiment without S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		14.0		10.6		9.07		7.25	5.48		
		15.3		11.0		9.84		7.50			
Positive control[d]		5.35	63.5	7.34	67.9	4.73	50.0	1178	1562	285	p<0.001
		4.93	66.3	7.83	72.4	4.73	50.0	1196			
CGP56697	100 µg/mL	12.4	15.6	7.43	68.7	11.4	*nTx*	7.25	4.66	0.85	*NS*
		11.4	22.2	8.43	78.0	10.3	*nTx*	5.75			
	33.3 µg/mL	11.1	23.9	9.71	89.8	10.1	*nTx*	7.50	4.15	0.76	*NS*
		11.5	21.5	10.2	94.7	10.1	*nTx*	4.50			
	11.1 µg/mL	11.3	23.2	8.98	83.1	9.62	*nTx*	8.75	6.46	1.18	*NS*
		11.7	19.9	9.62	89.0	10.6	*nTx*	9.50			
	3.70 µg/mL	9.75	33.4	10.8	99.7	12.3	*nTx*	6.75	5.81	1.06	*NS*
		11.8	19.7	10.5	96.6	11.1	*nTx*	10.3			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to the UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
d = positive control Ethylmethansulfonate (EMS) 0.3 µL/mL.
nTx = not toxic;NS = not significant.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 946171

Confirmatory experiment with S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		8.27		9.84		16.9		7.25	4.37		
		7.75		11.7		17.2		7.50			
Positive control[c]		7.64	41.1	9.00	83.7	11.9	54.6	143	132	30.1	p<0.001
		8.85	25.6	8.59	79.9	12.8	48.8	154			
CGP 56697	100 µg/mL	7.26	5.50	12.5	116	15.2	9.70	9.00	5.00	1.14	*NS*
		6.75	9.22	12.1	112	11.7	28.9	8.25			
	50.0 µg/mL	6.57	10.4	12.7	118	12.4	31.0	7.75	4.68	1.07	*NS*
		6.43	10.6	12.6	117	14.8	14.5	7.50			
	25.0 µg/mL	7.01	1.67	13.1	122	13.3	17.8	6.75	4.12	0.94	*NS*
		7.00	4.03	13.2	123	15.6	5.28	7.75			
	12.5 µg/mL	6.72	9.45	11.8	109	12.5	23.7	8.25	4.55	1.04	*NS*
		7.47	1.04	11.1	104	13.4	20.6	7.50			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to the UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
NS = not significant.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 946171

Confirmatory experiment without S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		14.9		9.32		15.2		6.75	3.99		
		15.6		8.75		14.3		6.75			
Positive control[d]		17.4	45.0	5.88	65.1	12.5	66.4	1308	1904	477	p<0.001
		17.2	41.0	5.84	64.6	13.5	62.9	1276			
CGP 56697	100 µg/mL	12.0	22.6	7.96	88.1	13.2	3.86	7.25	3.86	0.97	*NS*
		11.6	27.5	6.48	71.7	11.1	21.7	6.50			
	50.0 µg/mL	16.5	*nTx*	8.44	93.4	12.4	21.3	5.50	3.57	0.90	*NS*
		15.7	*nTx*	9.39	104	14.3	*nTx*	6.75			
	25.0 µg/mL	11.1	22.9	10.2	113	14.5	*nTx*	5.75	3.31	0.83	*NS*
		9.76	34.5	9.06	100	14.8	*nTx*	5.75			
	12.5 µg/mL	10.9	27.2	8.76	96.9	14.2	1.60	6.00	3.44	0.86	*NS*
		12.8	18.2	10.4	115	12.9	9.01	6.00			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to the UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
d = positive control Ethylmethansulfonate (EMS) 0.3 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 C　*In vitro* 遺伝毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro*	Study no.: [946170]
Test for induction of: Specific chromosomal aberrations	Location in CTD: 4.2.3.3.1-3
No. of independent assays: 2 cultures at 18 concentrations of treatment in 3 experiments with S9 metabolic activation and 3 experiments without S9 activation	GLP compliance: Yes
Cell line: Chinese hamster ovary cells, CHO	No. of replicate cultures: 2
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 0.5 mL/culture	No. of cells analyzed/culture: 200/50
Vehicle for test article: 1% acetone	Study initiation date: [redacted] 19[redacted]
Treatment: Chinese hamster ovary cells at a density of at least $1x10^4$ cells/mL in each of the 18-hour experiments were placed on glass slides in quadruple culture dishes and incubated for 24 hours. CGP 56697 in acetone was then added to the cultures, and 0.5 mL of S9 was added to 9 of the cultures.	Experimental start date: [redacted] 19[redacted]

Cytotoxic effects: CGP 56697 demonstrated ≤79.6% suppression of mitotic activity at the highest concentrations of treatment in the original and confirmatory tests with or without metabolic activation.

Genotoxic effects: CGP 56697 at any concentration demonstrated no relevant increase in the percentage of metaphases with specific chromosome aberrations in the original and confirmatory tests with or without metabolic activation. Therefore, no clastogenic effects were exhibited in Chinese hamster ovary cells treated *in vitro* with CGP 56697.

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946170

Results:

Mitotic Index Values/Cytotoxicity

Original study, experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	142	7.10	100	+++
CGP 56697	100 µg/mL	2000	18	0.90	12.7	++
	50.0 µg/mL	2000	8	0.40	5.63	++
	25.0 µg/mL	2000	6	0.30	4.23	++
	12.5 µg/mL	2000	4	0.20	2.82	+++
	6.25 µg/mL	2000	10	0.50	7.04	+++
	3.13 µg/mL	2000	29	1.45	20.4	+++
	1.56 µg/mL	2000	76	3.80	53.5	+++
	0.78 µg/mL	2000	111	5.55	78.2	+++

Original study, experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	97	4.85	100	+++
CGP 56697	100 µg/mL	2000	12	0.60	12.4	+
	50.0 µg/mL	2000	43	2.15	44.3	++
	25.0 µg/mL	2000	53	2.65	54.6	+++
	12.5 µg/mL	2000	98	4.90	101	+++
	6.25 µg/mL	2000	72	3.60	74.2	+++
	3.13 µg/mL	2000	74	3.70	76.3	+++
	1.56, 0.78 µg/mL	a)				

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946170

Confirmatory study, experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	132	6.60	100.00	+++
CGP 56697	6.25 µg/mL	2000	0	0.00	0.00	+
	3.13 µg/mL	2000	0	0.00	0.00	+
	1.56 µg/mL	2000	36	1.80	27.3	++
	0.78 µg/mL	2000	95	4.75	72.0	+++
	0.39 µg/mL	2000	113	5.65	85.6	+++
	0.20 µg/mL	2000	144	7.20	109	+++
	0.10, 0.05 µg/mL	a)				

Confirmatory study, experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	144	7.20	100	+++
CGP 56697	100 µg/mL	2000	7	0.35	4.86	++
	50.0 µg/mL	2000	79	3.95	54.9	+++
	25.0 µg/mL	2000	102	5.10	70.8	+++
	12.5 µg/mL	2000	130	6.50	90.3	+++
	6.25 µg/mL	2000	140	7.00	97.2	+++
	3.13, 1.56, 0.78 µg/mL	a)				

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946170

Confirmatory study, experiment 3 42 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	137	6.85	100	+++
CGP 56697	6.25 µg/mL	2000	6	0.30	4.38	+/-
	3.13 µg/mL	2000	38	1.90	27.7	+
	1.56 µg/mL	2000	94	4.70	68.6	++
	0.78 µg/mL	2000	161	8.05	118	+++
	0.39 µg/mL	2000	162	8.10	118	+++
	0.20 µg/mL	2000	180	9.00	131	+++
	0.10 µg/mL	a)				
	0.05 µg/mL	a)				

Confirmatory study, experiment 4 3 h treatment with metabolic activation/39 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	126	6.30	100	+++
CGP 56697	100 µg/mL	b)				- -
	50.0 µg/mL	2000	98	4.90	77.8	++
	25.0 µg/mL	2000	161	8.05	128	+++
	12.5 µg/mL	2000	151	7.55	120	+++
	6.25, 3.13, 1.56, 0.78 µg/mL	a)				

a = +++ similar to solvent control; ++ about 50% of solvent control; + less than 50% of solvent control; +/- few cells present only; - cell debris present only; - - no cell and no cell debris.
a) = When three subsequent concentrations with a frequency of 70% mitosis or more in relation to the solvent control are found, the evaluation of the lower concentrations is omitted.
b) = No cells scored due to toxicity.

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946170

Original Mutagenicity Study

Experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid/ chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.5	2			1	2		1	
CGP 56697										
0.78 µg/mL	200	2.0	2	1		3			6	
1.56 µg/mL	200	3.0	3	1			5		3	
3.13 µg/mL	200	2.0	8	2		2			8	
Positive control[a]	50	46.0***	7	11	11	7				

Experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	4.0	15	4	1	2	1		2	
CGP 56697										
12.5 µg/mL	200	2.5	15	2		3			3	
25.0 µg/mL	200	4.0	7	3		4	1		1	
50.0 µg/mL	200	5.0	15	5	1	3		1	7	
Positive control[b]	50	46.0***	9	10	14	3			2	

*** $p \leq 0.001$; # =% cells with aberrations excluding gaps and numerical alterations
a = Mitomycin C 0.2 µg/mL; b = Cyclophosphamide 20 µg/mL

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946170

Confirmatory Mutagenicity Study

Experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.0	2	1		1			7	
CGP 56697										
0.39 µg/mL	200	1.0		1			1		6	
0.78 µg/mL	200	1.0	1			1	1		5	
1.56 µg/mL	200	4.5**	2	1		3	4		8	
Positive control[a]	50	58.0***	9	23	8	5	5			

Experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	3.5	6	2		2	3			
CGP 56697										
12.5 µg/mL	200	3.5	3	3		2	2		7	
25.0 µg/mL	200	3.5	1	1		5	3		6	
50.0 µg/mL	200	1.0	2			1	1		7	
Positive control[b]	50	42.0***	6	10	5	8				

** 0.01=p>0.001; *** p≤0.001; # =% cells with aberrations excluding gaps and numerical alterations
a = Mitomycin C 0.2 µg/mL; b = Cyclophosphamide 20 µg/mL

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946170

Experiment 3 42 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.0	7	1			1		2	
CGP 56697										
0.78 µg/mL	200	0.5	6			1	1		3	
1.56 µg/mL	200	2.0	7	2		1	1		6	
3.13 µg/mL	200	2.5	7			2	3		9	

Experiment 4 3 h treatment without metabolic activation/39 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	2.5	6	2		3			7	
CGP 56697										
12.5 µg/mL	200	0.0	8						13	
25.0 µg/mL	200	2.5	8	2		3			4	
50.0 µg/mL	200	4.5*	8	5		1	4		13	

* 0.05=p>0.01; # =% cells with aberrations excluding gaps and numerical alterations

2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test
Study no.: [946227]
Test for induction of: Reverse gene mutations
Location in CTD: 4.2.3.3.1-4
No. of independent assays: 2 in 5 strains of *Salmonella typhimurium* and 2 in 1 strain of *Escherichia coli*
GLP compliance: Yes
Strains: *Salmonella typhimurium*/ TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537; *Escherichia coli*/ WP2 uvrA
No. of replicate cultures: 3
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 0.5 mL/plate
No. of cells analyzed/culture: Not reported
Vehicles: For Test article: DMF For Positive controls: DMSO and bidistilled water
Study initiation: [redacted] 19[redacted]
Treatment: Plate incorporation followed by inversion of the plates and incubation in darkness for approximately 48 hours at 37±1.5°C.
Experimental start date: [redacted] 19[redacted]
Cytotoxic effects: Because of a growth-inhibiting effect of the test material, reduced background bacteria was occasionally observed in both the original and confirmatory tests with all strains at the upper concentrations with or without S9 activation.
Genotoxic effects: In the original and confirmatory experiments performed with and without metabolic activation, treatment of the tested strains of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* did not lead to an increase in incidence of either histidine- or tryptophan-prototrophic mutants, respectively, when compared with the negative control.

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):

Original experiment with *Salmonella typhimurium*:

Strain:		TA 98		TA 100		TA 102		TA 1535		TA 1537	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Negative Control[a]		17.7	29.0	107	119	260	209	14.3	13.0	9.67	11.0
Dose (µg/ plate):	61.7	18.7	42.7	99.7	123	271	212	11.0	13.3	8.33	11.0
	185	17.7	32.7	105	118	287	147	12.3	8.67	7.00	8.33
	556	16.3	34.0	109	108	273	154	8.67	9.00	7.33	9.00
	1667	15.0	28.7	74.7	81.7	169	94.0	9.33	6.33	6.00	5.33
	5000	14.7	30.3	72.3	49.0	115	100	6.67	4.67	6.00	3.00
Positive Control[b,c]		647	1419	1433	1506	928	789	586	234	510	174

a = solvent alone
b = without S9: Sodium azide (2.0 µg/plate), 9-Aminoacridine (80.0 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5.0 µg/plate), Mitomycin C (0.5 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (1.5 and 5.0 µg/plate), Cyclophosphamide (200.0 µg/plate)

2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test Study no.: 946227

Original experiment with Escherichia coli:

Strain:		WP2 uvrA	
S9:		-	+
Negative Control[a]		16.7	19.7
Dose (µg/ plate):	61.7	19.0	25.3
	185	17.0	22.0
	556	17.7	21.0
	1667	14.3	17.7
	5000	12.7	22.3
Positive Control[b,c]		889	730

a = solvent alone
b = without S9: 4-Nitroquinolone (2.0 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (20.0 µg/plate)

Confirmatory experiment with Salmonella typhimurium:

Strain:		TA 98		TA 100		TA 102		TA 1535		TA 1537	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Negative Control[a]		22.0	34.0	109	119	258	318	16.7	17.0	11.7	13.7
Dose (µg/ plate):	61.7	20.0	37.3	112	144	291	326	16.7	19.0	8.67	15.0
	185	23.0	42.3	123	149	291	288	16.3	20.0	7.00	8.67
	556	17.7	38.0	129	155	290	291	20.0	22.3	8.33	13.7
	1667	18.3	36.0	115	137	180	238	18.7	22.7	6.33	11.7
	5000	18.0	35.7	118	86.0	156	214	13.7	12.0	5.00	9.67
Positive Control[b,c]		865	1522	883	1489	1331	1148	596	256	867	155

a = solvent alone
b = without S9: Sodium azide (2.0 µg/plate), 9-Aminoacridine (80.0 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5.0 µg/plate), Mitomycin C (0.5 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (1.5 and 5.0 µg/plate), Cyclophosphamide (200.0 µg/plate)

2.6.7.8 D *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test Study no.: 946227

Confirmatory experiment Escherichia coli:

Strain:		WP2 uvrA	
S9:		-	+
Negative Control[a]		25.7	29.0
Dose (µg/ plate):	61.7	26.7	27.0
	185	20.0	30.0
	556	26.3	35.0
	1667	21.3	34.0
	5000	21.7	23.0
PositiveControl[b,c]		1051	857

a = solvent alone
b = without S9: 4-Nitroquinolone (2.0 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (20.0 µg/plate)

Effects of positive controls: Clearly genotoxic

2.6.7.8 E　*In vitro* 遺伝毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79
Study no.: [956041]
Test for induction of: Expression of gene mutations
Location in CTD: 4.2.3.3.1-5
No. of independent assays: 2 assays at 8 concentrations; and 4 positive and 4 negative controls
GLP compliance: Yes
Cell line: Chinese hamster cells V79
No. of replicate cultures: 2
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 3.0 mL/plate
No. of cells analyzed/culture: Not reported
Vehicle for test article: 1% diemethylsulfoxide (DMSO)
Study initiation date: [redacted] 19[redacted]
Treatment: Plated in 175 cm^2 flasks containing 30 mL of growth medium and incubated overnight; replated into either 27 mL of treatment medium/3.0 mL of S9 activation mixture and incubated for 5 hours, or 30 mL of treatment medium only and incubated for 21 hours.
Experimental start date: [redacted] 19[redacted]
Cytotoxic effects: CGP 56696 was cytotoxic at only the highest concentration in both the original and confirmatory tests with or without metabolic activation.
Genotoxic effects: CGP 56696 demonstrated no genotoxic effects at any concentration in both the original and confirmatory tests with or without metabolic activation.

2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 956041

Results:

Original experiment with S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		2.28		9.53		10.3		11.3	6.71		
		2.27		10.1		10.7		10.5			
Positive control[c]		1.40	38.3	8.57	87.5	7.02	33.1	123	116	17.3	p<0.001
		1.63	28.1	9.34	95.3	6.95	33.7	140			
CGF56696	300 µg/mL	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
		*	*	*	*	*	*	*			
	100 µg/mL	1.67	26.5	9.58	97.8	10.6	*nTx*	9.50	5.76	0.86	*NS*
		1.75	22.9	9.12	93.0	9.17	12.6	9.50			
	33.3 µg/mL	1.76	22.5	10.4	106	9.73	7.19	11.3	6.17	0.92	*NS*
		1.98	12.8	9.76	99.6	10.6	*nTx*	8.75			
	11.1 µg/mL	1.94	14.5	10.6	108	9.13	13.0	3.50	1.85	0.28	*NS*
		1.89	16.6	10.6	108	9.62	8.32	3.00			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to UKEMS guidelines.
b = negative control DMSO.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
* = no data; nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 956041

Original experiment without S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		2.81		7.32		15.6		8.67	5.94		
		2.61		8.46		16.4		10.3			
Positive control[d]		1.36	49.7	5.43	68.8	5.76	64.1	1257	1709	288	p<0.001
		1.33	50.9	5.48	69.5	5.84	63.6	1199			
CGF56696	150 µg/mL	0.75	72.2	8.28	105	16.6	*nTx*	11.0	6.47	1.09	*NS*
		0.93	65.6	8.43	107	17.1	*nTx*	10.3			
	50.0 µg/mL	2.66	1.98	7.97	101	15.9	1.10	7.75	4.82	0.81	*NS*
		2.60	4.06	8.48	107	16.6	*nTx*	8.00			
	16.7 µg/mL	2.73	*nTx*	8.40	106	14.0	12.9	14.5	8.17	1.38	0.02<p< 0.05
		2.91	*nTx*	8.15	103	15.3	4.45	11.8			
	5.56 µg/mL	3.18	*nTx*	7.16	90.7	15.4	3.82	12.3	8.02	1.35	0.02<p< 0.05
		2.89	*nTx*	7.22	91.5	15.0	6.65	13.8			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to UKEMS guidelines.
b = negative control DMSO.
d = positive control Ethylmethansulfonate (EMS) 0.3 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 956041

Confirmatory experiment with S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		9.70		7.05		11.24		9.50	5.29		
		9.78		7.81		11.26		8.50			
Positive control[c]		6.21	36.3	4.34	58.4	6.37	43.4	149	132	24.9	p<0.001
		6.99	28.3	5.86	78.8	6.22	44.7	138			
CGF56696	250 µg/mL	4.80	50.7	7.12	95.8	7.23	35.8	5.50	6.42	1.21	*NS*
		4.88	49.9	6.13	82.5	6.44	42.7	7.25			
	125 µg/mL	8.78	9.86	7.39	99.4	11.24	0.05	7.75	4.47	0.84	*NS*
		9.06	6.94	7.62	103	11.03	1.92	7.25			
	62.5 µg/mL	9.27	4.79	7.78	105	12.73	*nTx*	7.75	2.96	0.56	*NS*
		9.81	*nTx*	6.74	90.7	12.45	*nTx*	3.75			
	31.3 µg/mL	9.57	1.76	7.13	95.9	9.25	17.8	9.25	5.48	1.04	*NS*
		9.68	0.57	8.04	108	10.68	5.08	8.75			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to UKEMS guidelines.
b = negative control DMSO.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 E *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no.: 956041

Confirmatory experiment without S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		13.57		5.93		13.04		7.00	4.42		
		14.64		5.88		13.23		8.25			
Positive control[d]		8.10	42.5	5.05	85.6	4.66	64.5	1002	1595	361	p<0.001
		6.78	51.9	4.36	73.8	4.14	68.5	1098			
CGF56696	150 µg/mL	1.61	88.6	3.05	51.6	7.05	46.3	9.00	6.42	1.45	0.02<p< 0.05
		2.62	81.5	2.72	46.1	7.45	43.3	9.50			
	75.0 µg/mL	8.13	42.3	5.63	95.4	10.32	21.4	7.25	4.99	1.13	*NS*
		7.66	45.7	5.79	98.1	10.72	18.4	8.75			
	37.5 µg/mL	11.85	16.0	5.51	93.3	11.46	12.7	9.50	5.79	1.31	*NS*
		10.95	22.4	5.14	87.2	12.17	7.36	9.25			
	18.8 µg/mL	14.39	*nTx*	4.54	76.9	13.26	*nTx*	11.8	6.70	1.52	0.02<p< 0.05
		13.96	1.02	5.50	93.1	12.17	7.34	11.0			

a = statistical significance of mutant frequencies was carried out according to UKEMS guidelines.
b = negative control DMSO.
d = positive control Ethylmethansulfonate (EMS) 0.3 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro*	Study no.:[946228]
Test for induction of: Specific chromosomal aberrations	Location in CTD: 4.2.3.3.1-6
No. of independent assays: 2 cultures at 18 concentrations of treatment in 3 experiments with S9 activation and 3 experiments without S9 activation	GLP compliance: Yes
Cell line: Chinese hamster ovary cells	No. of replicate cultures: 2
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 0.5 mL/culture	No. of cells analyzed/culture: 200/50
Vehicle for test article: 1% DMSO	Study initiation date: [redacted] 19
Treatment: Chinese hamster ovary cells at a density of at least $1x10^4$ cells/mL in each of the 18-hour experiments were placed on glass slides in quadruple culture dishes and incubated for 24 hours. CGP 56696 in DMSO was then added to the cultures, and 0.5 mL of S9 was added to 9 of the cultures.	Experimental start date: [redacted] 19

Cytotoxic effects: CGP 56696 demonstrated ≤68.1% suppression of mitotic activity at the highest concentration of treatment in the original and confirmatory tests with or without S9 metabolic activation.

Genotoxic effects: CGP 56696 at any concentration demonstrated no relevant or statistically significant increase in the percentage of metaphases with specific chromosome aberrations in the original and confirmatory tests with or without metabolic activation. Therefore, no clastogenic effects were exhibited in this study in Chinese hamster ovary cells that were treated *in vitro* with CGP 56696.

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Results:

Mitotic Index Values/Cytotoxicity

Original study, experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	151	7.55	100	+++
CGP 56696	420 µg/mL	2000	0	0.00	0.00	+/-
	210 µg/mL	2000	7	0.35	4.64	+/-
	105 µg/mL	2000	79	3.95	52.3	++
	52.5 µg/mL	2000	81	4.05	53.6	++
	26.3 µg/mL	2000	77	3.85	51.0	++
	13.1 µg/mL	2000	83	4.15	55.0	++
	6.56 µg/mL	2000	85	4.25	56.3	++
	3.28 µg/mL	2000	77	3.85	51.0	++

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Original study, experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	181	9.05	100	+++
CGP 56696	420 µg/mL	b)				- -
	210 µg/mL	2000	0	0.00	0.00	+/-
	105 µg/mL	2000	50	2.50	27.6	+
	52.5 µg/mL	2000	74	3.70	40.9	+
	26.3 µg/mL	2000	66	3.30	36.5	+
	13.1 µg/mL	2000	109	5.45	60.2	++
	6.56 µg/mL	2000	120	6.00	66.3	++
	3.28 µg/mL	2000	110	5.50	60.8	++

Confirmatory study, experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	150	7.50	100	+++
CGP 56696	210 µg/mL	b)				+/-
	105 µg/mL	2000	36	1.80	24.0	+
	52.5 µg/mL	2000	63	3.15	42.0	++
	26.3 µg/mL	2000	89	4.45	59.3	++
	6.56 µg/mL	2000	94	4.70	62.7	+++
	1.64 µg/mL	2000	129	6.45	86.0	+++
	0.41 µg/mL	2000	121	6.05	80.7	+++
	0.10 µg/mL	2000	152	7.60	101	+++

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Confirmatory study, experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	133	6.65	100	+++
CGP 56696	105 µg/mL	2000	34	1.70	25.6	++
	52.5 µg/mL	2000	44	2.20	33.1	++
	26.3 µg/mL	2000	75	3.75	56.4	+++
	13.1 µg/mL	2000	75	3.75	56.4	+++
	6.56 µg/mL	2000	91	4.55	68.4	+++
	1.64 µg/mL	2000	89	4.45	66.9	+++
	0.41 µg/mL	2000	126	6.30	94.7	+++
	0.10 µg/mL	2000	109	5.45	82.0	+++

Confirmatory study, experiment 3 42 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	165	8.25	100	+++
CGP 56696	210 µg/mL	b)				+/-
	105 µg/mL	2000	12	0.60	7.27	+
	52.5 µg/mL	2000	24	1.20	14.6	++
	26.3 µg/mL	2000	40	2.00	24.2	++
	6.56 µg/mL	2000	60	3.00	36.4	++
	1.64 µg/mL	2000	90	4.50	54.6	+++
	0.41 µg/mL	2000	100	5.00	60.6	+++
	0.10 µg/mL	2000	149	7.45	90.3	+++

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Confirmatory study, experiment 4 3 h treatment with metabolic activation/39 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	119	5.95	100	+++
CGP 56696	105 µg/mL	2000	38	1.90	31.9	+
	52.5 µg/mL	2000	68	3.40	57.1	++
	26.3 µg/mL	2000	124	6.20	104	+++
	13.1 µg/mL	2000	182	9.10	153	+++
	6.56 µg/mL	2000	152	7.60	128	+++
	1.64 µg/mL	a)				
	0.41 µg/mL	a)				
	0.10 µg/mL	a)				

a = +++ similar to solvent control; ++ about 50% of solvent control; + less than 50% of solvent control; +/- few cells present only; - cell debris present only; - - no cell and no cell debris.
a) = When three subsequent concentrations with a frequency of 70% mitosis or more in relation to the solvent control are found, the evaluation of the lower concentrations is omitted.
b) = No cells scored due to toxicity.

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Mutagenicity Study

Original Study, Experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.0	5			1	1		3	
CGP 56696										
26.3 µg/mL	200	1.5	5	1		2			4	
52.5 µg/mL	200	0.5	3			1			9	
105 µg/mL	200	3.5	6	3		2		2	3	
Positive control[a]	50	52.0***	4	14	13	4			1	

Original Study, Experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	3.0	9	2	2		2		4	1
CGP 56696										
6.56 µg/mL	200	3.0	8	3		3			4	
13.1 µg/mL	200	6.0	9	6	1	4		1	5	
52.5 µg/mL	200	4.5	9	5	3	3			1	
Positive control[b]	50	64.0***	9	21	13	7				

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Confirmatory Study, Experiment 1 18 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	2.0	1			3	2		3	
CGP 56696										
1.64 µg/mL	200	2.0	4	2		2			4	
26.3 µg/mL	200	2.5	6			5			1	
52.5 µg/mL	200	1.5	1	1		2			4	
Positive control[a]	50	70.0***	11	28	7	9		3	3	

Confirmatory Study, Experiment 2 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	4.0	4	7	1	1			1	
CGP 56696										
0.41 µg/mL	200	5.5	1	5	1	5	2			
26.3 µg/mL	200	5.0	3	6	2	2			2	
52.5 µg/mL	200	7.5	6	6	2	5	2		8	
Positive control[b]	50	52.0***	5	16	7	8	1			

2.6.7.8 F *In vitro* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946228

Confirmatory Study, Experiment 3 42 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations#	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	2.0	1			3	1		4	
CGP 56696										
0.10 µg/mL	200	1.0	2			2			8	
1.64 µg/mL	200	4.5	2	3		4	4		3	
6.56 µg/mL	200	2.5	2	1		4	1		4	

Confirmatory Study, Experiment 4 3 h treatment with metabolic activation/39 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations#	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	4.0	2	3		2	3	1	2	
CGP 56696										
26.3 µg/mL	200	5.0	1	2	2	5	2		20	
52.5 µg/mL	200	2.5	6	1		4			2	1
105 µg/mL	115	5.2		4			2		2	4

*** p≤0.001; # =% cells with aberrations excluding gaps and numerical alterations
a = Mitomycin C 0.2 µg/mL
b = Cyclophosphamide 20 µg/mL

2.6.7.8 G *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test
Study no.: [946229]
Test for induction of: Reverse gene mutations
Location in CTD: 4.2.3.3.1-7
No. of independent assays: 2 in 5 strains of *Salmonella typhimurium* and 2 in 1 strain of *Escherichia coli*
GLP compliance: Yes
Strains: *Salmonella typhimurium*/TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537; *Escherichia coli*/ WP2 uvrA
No. of replicate cultures: 3
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 0.5 mL/plate
No. of cells analyzed/culture: Not reported
Vehicles: For Test article: DMF For Positive controls: DMSO and bidistilled water
Study initiation date: [redacted] 19[redacted]
Treatment: Plate incorporation followed by inversion of the plates and incubation in darkness for approximately 48 hours at 37±1.5°C.
Experimental start date: [redacted] 19[redacted]
Cytotoxic effects: The test substance exerted no toxic effect on the growth of normal background bacteria.
Genotoxic effects: In the original and confirmatory experiments performed with and without metabolic activation, treatment of the tested strains of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* did not lead to an increase in incidence of either histidine- or tryptophan-prototrophic mutants, respectively, when compared with the negative control.

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):

Original experiment with *Salmonella typhimurium*:

Strain:		TA 98		TA 100		TA 102		TA 1535		TA 1537	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Negative Control[a]		15.3	28.0	97.0	106	221	308	7.33	15.7	8.33	6.33
Dose (µg/plate):	61.7	19.3	28.0	103	108	230	309	10.7	10.0	5.33	10.7
	185	15.3	31.7	101	101	234	286	9.67	12.0	6.67	8.33
	556	16.7	31.0	118	107	248	349	12.3	12.3	8.00	10.7
	1667	16.0	33.3	117	111	218	360	9.33	16.0	7.00	7.33
	5000	15.3	20.0	105	99.0	220	348	11.0	9.33	6.33	6.67
Positive Control[b,c]		569	1718	808	1773	1075	1124	586	211	691	249

a = solvent alone
b = without S9: Sodium azide (2.0 µg/plate), 9-Aminoacridine (80.0 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5.0 µg/plate), Mitomycin C (0.5 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (1.5 and 5.0 µg/plate), Cyclophosphamide (200.0 µg/plate)

2.6.7.8 G *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test Study no.: 946229

Original experiment with *Escherichia coli*:

Strain:		WP2 uvrA	
S9:		-	+
Negative Control[a]		14.7	20.3
Dose (µg/plate):	61.7	16.3	17.7
	185	19.3	19.7
	556	16.3	24.0
	1667	14.0	16.7
	5000	16.3	16.7
Positive Control[b,c]		794	719

a = solvent alone
b = without S9: 4-Nitroquinolone (2.0 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (20.0 µg/plate)

2.6.7.8 G　　*In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test　　Study no.: 946229

Confirmatory experiment with *Salmonella typhimurium*:

Strain:		TA 98		TA 100		TA 102		TA 1535		TA 1537	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Negative Control[a]		12.3	34.7	87.7	112	207	164	10.3	12.3	8.33	12.7
Dose (µg/plate):	61.7	15.0	29.3	88.0	119	217	132	9.00	9.67	8.33	17.0
	185	12.3	32.0	84.0	113	169	171	8.33	10.7	9.67	12.3
	556	6.67	32.0	84.7	111	114	116	10.3	13.0	10.0	13.3
	1667	11.7	29.3	82.3	107	160	217	9.33	16.7	12.7	10.0
	5000	8.67	38.7	71.7	102	129	151	9.67	10.3	10.3	13.0
Positive Control[b,c]		491	1700	819	1545	1179	1047	678	193	967	155

a = solvent alone
b = without S9: Sodium azide (2.0 µg/plate), 9-Aminoacridine (80.0 µg/plate), 2-Nitrofluorene (5.0 µg/plate), Mitomycin C (0.5 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (1.5 and 5.0 µg/plate), Cyclophosphamide (200.0 µg/plate)

2.6.7.8 G　　*In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test　　Study no.: 946229

Confirmatory experiment with *Escherichia coli*:

Strain:		WP2 uvrA	
S9:		-	+
Negative Control[a]		17.0	29.3
Dose (µg/plate):	61.7	18.0	25.0
	185	11.7	22.7
	556	14.0	24.7
	1667	13.7	28.3
	5000	11.7	27.7
Positive Control[b,c]		658	879

a = solvent alone
b = without S9: 4-Nitroquinolone (2.0 µg/plate)
c = with S9: 2-Aminoanthracene (20.0 µg/plate)

Effects of positive controls: Clearly genotoxic

2.6.7.8 H　*In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79

Study no:[956038]

Test for induction of: Expression of gene mutations

Location in CTD: 4.2.3.3.1-8

No. of independent assays: 2 assays at 4 concentrations; and 4 positive and 4 negative controls

GLP compliance: Yes

Cell line: Chinese hamster cells V79

No. of replicate cultures: 2

Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 3.0 mL/plate

No. of cells analyzed/culture: Not reported

Vehicle for test article: 1% acetone

Study initiation date: [redacted] 19[redacted]

Treatment: Plated in 175 cm^2 flasks containing 30 mL of growth medium and incubated overnight; replated into either 27 mL of treatment medium/3.0 mL of S9 activation mixture and incubated for 5 hours, or 30 mL of treatment medium only and incubated for 21 hours.

Experimental start date: [redacted] 19[redacted]

Cytotoxic effects: CGP 56695, at concentrations up to 50.0 µg/mL, exhibited no substantial cytotoxicity in either the original or the confirmatory studies with or without metabolic activation.

Genotoxic effects: CGP 56695, at concentrations up to 50.0 µg/mL, exhibited no substantial genotoxicity in either the original or the confirmatory studies with or without metabolic activation.

2.6.7.8 H *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no: 956038

Results:

Original experiment with S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		6.69		10.7		7.66		5.25	3.94		
		7.46		11.2		7.87		7.00			
Positive control[c]		5.74	18.8	6.89	62.9	3.78	51.3	133	132	33.5	p<0.001
		6.40	9.58	7.84	71.6	4.48	42.3	115			
CGP 56695	50.0 µg/mL	6.62	6.47	9.14	83.5	7.56	2.62	7.00	5.20	1.32	*NS*
		7.19	*nTx*	9.74	89.0	7.29	6.16	8.75			
	16.7 µg/mL	6.90	2.46	9.62	87.9	7.06	9.15	7.50	4.42	1.12	*NS*
		7.78	*nTx*	10.4	94.6	8.27	*nTx*	6.50			
	5.56 µg/mL	6.69	5.49	9.49	86.6	7.66	1.41	2.00	2.38	0.60	*NS*
		7.02	0.79	9.34	85.3	7.81	*nTx*	5.50			
	1.85 µg/mL	6.86	3.11	8.06	73.6	8.17	*nTx*	6.50	4.30	1.09	*NS*
		7.12	*nTx*	10.3	93.8	8.81	*nTx*	7.25			

a = statistical significance of mutant frequencies was determined using UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 H *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no: 956038

Original experiment without S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		14.7		7.29		10.4		6.25	3.56		
		15.0		7.90		11.0		6.25			
Positive control[d]		7.79	47.5	4.26	56.0	2.58	75.9	1202	1978	555	p<0.001
		6.78	54.3	5.24	69.0	2.43	77.3	1106			
	50.0 µg/mL	12.3	16.8	7.65	101	9.82	8.26	8.25	6.19	1.74	0.02<p<0.05
		13.2	11.2	7.68	101	10.7	0.15	11.8			
	16.7 µg/mL	10.5	29.1	6.59	86.7	10.8	*nTx*	6.50	3.83	1.08	*NS*
		11.9	19.8	7.65	101	10.9	*nTx*	6.25			
	5.56 µg/mL	10.5	28.9	8.96	118	11.4	*nTx*	6.75	3.87	1.08	*NS*
		11.8	20.4	7.86	103	10.5	2.36	6.00			
	1.85 µg/mL	12.7	14.7	7.62	100	10.3	4.13	10.0	4.55	1.28	*NS*
		14.5	2.18	8.17	108	12.9	*nTx*	6.33			

a = statistical significance of mutant frequencies was determined using UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
d = positive control Ethylmethansufonate (EMS) 0.3 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 H *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no: 956038

Confirmatory experiment with S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		3.23		13.7		14.8		5.75	3.94		
		3.34		14.3		16.8		6.75			
Positive control[c]		2.46	25.0	11.9	84.7	9.08	42.4	134	123	31.2	p<0.001
		2.50	23.9	11.4	81.1	9.57	39.3	137			
	50.0 µg/mL	3.17	3.49	13.6	96.9	15.7	0.13	7.25	3.99	1.01	*NS*
		3.38	*nTx*	13.2	94.0	15.9	*nTx*	5.25			
	25.0 µg/mL	3.51	*nTx*	12.1	86.3	14.6	7.20	5.50	4.14	1.05	*NS*
		3.34	*nTx*	12.9	91.9	12.0	24.1	7.50			
	12.5 µg/mL	3.58	*nTx*	13.2	94.4	14.4	8.82	4.25	3.36	0.85	*NS*
		3.88	*nTx*	13.4	95.4	16.4	*nTx*	6.50			
	6.25 µg/mL	3.47	*nTx*	12.8	91.3	15.2	3.46	5.75	3.39	0.86	*NS*
		3.43	*nTx*	13.0	93.1	16.6	*nTx*	5.25			

a = statistical significance of mutant frequencies was determined using UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
c = positive control N-Nitrosodimethylamine (DMN) 1.0 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 H *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 Study no: 956038

Confirmatory experiment without S9 activation

Treatment		Cytotoxicity after treatment		Subcultures		Cytotoxicity after expression		6-TG resistant mutant clones	Mutant frequency	Mutant factor[a]	p-values
		Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Number of cells x10^6	% of control	Mean	Mean x 10^6	Mean	
Negative control[b]		6.28		12.1		14.5		10.0	6.18		
		6.93		12.9		15.8		11.0			
Positive control[d]		3.01	54.4	7.93	63.3	3.11	79.5	1159	1529	248	p<0.001
		2.71	59.0	8.51	67.9	4.00	73.6	1226			
	50.0 µg/mL	5.96	9.74	10.6	84.6	15.5	*nTx*	11.5	6.18	1.00	*NS*
		6.25	5.43	11.0	88.2	16.2	*nTx*	10.8			
	25.0 µg/mL	6.05	8.51	11.1	88.9	12.9	14.7	9.50	4.87	0.79	*NS*
		5.11	22.6	11.5	91.7	12.5	17.3	7.00			
	12.5 µg/mL	6.06	8.25	12.2	97.4	12.1	20.1	9.25	5.91	0.96	*NS*
		6.21	6.06	12.4	98.7	13.1	13.9	10.3			
	6.25 µg/mL	6.17	6.65	12.2	97.3	14.8	2.03	8.75	4.75	0.77	*NS*
		6.43	2.65	12.6	100	13.8	8.77	8.00			

a = statistical significance of mutant frequencies was determined using UKEMS guidelines.
b = negative control acetone.
d = positive control Ethylmethansufonate (EMS) 0.3 µL/mL.
nTx = not toxic; NS = not significant.

2.6.7.8 I *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro*	Study no.: [946230]
Test for induction of: Specific chromosomal aberrations	Location in CTD: 4.2.3.3.1-9
No. of independent assays: 2 cultures at 18 concentrations of treatment in 3 experiments with S9 metabolic activation and 3 experiments without S9 metabolic activation	GLP compliance: Yes
Cell line: Chinese hamster ovary cells	No. of replicate cultures: 2
Metabolizing system: Rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 0.5 mL/culture	No. of cells analyzed/culture: 200/50
Vehicle for test article: 1% acetone	Study initiation date: [redacted] 19
Treatment: Chinese hamster ovary cells at a density of at least $1x10^4$ cells/mL in each of the 18-hour experiments were placed on glass slides in quadruple culture dishes and incubated for 24 hours. CGP 56695 in acetone was then added to the cultures, and 0.5 mL of S9 was added to 9 of the cultures.	Experimental start date: [redacted] 19

Cytotoxic effects: CGP 56695 demonstrated ≤13.8% suppression of mitotic activity at the highest concentrations of treatment in the original and confirmatory tests with or without metabolic activation.

Genotoxic effects: CGP 56695 at any concentration demonstrated no relevant increase in the percentage of metaphases with specific chromosome aberrations in the original and confirmatory tests with or without metabolic activation. Therefore, no clastogenic effects were exhibited in Chinese hamster ovary cells treated *in vitro* with CGP 56695.

2.6.7.8 I *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946230

Results:

Mitotic Index Values/Cytotoxicity

Original study, Experiment 1, 18 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	264	13.2	100	+++
CGP 56695	50.0 µg/mL	2000	255	12.8	96.6	+
	25.0 µg/mL	2000	268	13.4	102	+
	12.5 µg/mL	2000	280	14.0	106	++
	6.25 µg/mL	a)				
	3.13 µg/mL	a)				
	1.56 µg/mL	a)				
	0.78 µg/mL	a)				
	0.39 µg/mL	2000	334	16.7	127	+++

2.6.7.8 I *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946230

Original study, experiment 2, 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	348	17.4	100	+++
CGP 56695	50.0 µg/mL	2000	300	15.0	86.2	++
	25.0 µg/mL	2000	322	16.1	92.5	++
	12.5 µg/mL	2000	340	17.0	97.7	++
	6.25 µg/mL	a)				
	3.13 µg/mL	a)				
	1.56 µg/mL	a)				
	0.78 µg/mL	a)				
	0.39 µg/mL	2000	378	18.9	109	++

Confirmatory study, experiment 3, 42 h treatment without metabolic activation

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	272	13.6	100	+++
CGP 56695	50.0 µg/mL	2000	252	12.6	92.7	+++
	25.0 µg/mL	2000	278	13.9	102	+++
	12.5 µg/mL	2000	308	15.4	113	+++
	6.25 µg/mL	a)				
	3.13 µg/mL	a)				
	1.56 µg/mL	a)				
	0.78 µg/mL	a)				
	0.39 µg/mL	2000	348	17.4	128	+++

2.6.7.8 l *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946230

Confirmatory study, experiment 4, 3 h treatment with metabolic activation/39 h recovery

Treatment		Cells scored	Mitosis	M.I.%	Frequency% of control	Cell density[a]
Solvent control		2000	228	11.4	100	+++
CGP 56695	50.0 µg/mL	2000	216	10.8	94.7	+++
	25.0 µg/mL	2000	246	12.3	108	+++
	12.5 µg/mL	2000	260	13.0	114	+++
	6.25 µg/mL	a)				
	3.13 µg/mL	a)				
	1.56 µg/mL	a)				
	0.78 µg/mL	a)				
	0.39 µg/mL	2000	280	14.0	123	+++

a = +++ similar to solvent control; ++ about 50% of solvent control; + less than 50% of solvent control.
a) = When the three highest concentrations show a frequency of 70% mitosis or more in relation to the solvent control, the evaluation of the lower concentrations, with the exception of the last one, is omitted.

2.6.7.8 l *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946230

Mutagenicity Study

Original study, Experiment 1, 18 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.0	4	2					11	
CGP 56695										
12.5 µg/mL	200	1.0	6			1	1		13	
25.0 µg/mL	200	2.0	3	3		2			14	
50.0 µg/mL	200	2.0	2	2		1	2		11	
Positive control[a]	50	60.0***	7	17	17	8	1	1	1	

Original study, Experiment 2, 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	4.5	9	7		1	2		4	
CGP 56695										
12.5 µg/mL	200	0.5	4				1		13	1
25.0 µg/mL	200	1.0	7	2					5	1
50.0 µg/mL	200	0.5	3	1		1			8	1
Positive control[b]	50	64.0***	9	21	13	7				

2.6.7.8 I *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946230

Confirmatory study, Experiment 1, 18 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	3.0	2	3		2	1		11	
CGP 56695										
12.5 µg/mL	200	3.5	3	4		3			7	
25.0 µg/mL	200	3.0	3	2		4	1		7	
50.0 µg/mL	200	3.0	2			3	3		18	
Positive control[a]	50	60.0***	5	22	16	1	1		1	

Confirmatory study, Experiment 2, 3 h treatment with metabolic activation/15 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	2.5	6	1		4			2	
CGP 56695										
12.5 µg/mL	200	2.0	3			4	2		1	
25.0 µg/mL	200	5.0	8	3	1	4	2		4	
50.0 µg/mL	200	3.0	1	1	1	2	2		3	
Positive control[b]	50	46.0***	6	14	11	3	1		6	

2.6.7.8 l *In vitro* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Cytogenetic test on Chinese hamster cells *in vitro* Study no.: 946230

Confirmatory study, Experiment 3, 42 h treatment without metabolic activation

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.0					2		9	
CGP 56695										
12.5 µg/mL	200	3.0	3	1		3	1	1	5	
25.0 µg/mL	200	2.5	2	1		3		1	7	
50.0 µg/mL	200	3.5	1	1		5	1		7	

Confirmatory study, Experiment 4, 3 h treatment with metabolic activation/39 h recovery

Treatment	Total no. of cells examined	% cells with specific aberrations[#]	Total number of cells with aberrations							
			Chromatid /chromosome gaps	Chromatid deletions	Chromatid exchanges	Chromosome deletions	Chromosome exchanges	Multiple aberrations	Polypoid metaphases	Endo-reduplications
Solvent control	200	1.5	6			2	1		7	
CGP 56695										
12.5 µg/mL	200	1.5	4			1	2		5	
25.0 µg/mL	200	2.0	6			3	1		7	
50.0 µg/mL	200	4.0*	3	1		5	2		3	

* 0.05=p>0.01; *** p≤0.001; # =% cells with aberrations excluding gaps and numerical alterations
a = Mitomycin C 0.2 µg/mL
b = Cyclophosphamide 20 µg/mL

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Test for induction of: Polychromatic erythrocytes from the bone marrow

Species / strain: Rat/Tif:RAIf

Age: 6 to 7 weeks

Cells evaluated: Bone marrow harvested from the shafts of both femurs

No. of cells analyzed per animal: 1000

Special features: None

Toxic / cytotoxic effects: At a single dose of 2000 mg/kg administered to 1 male and 1 female animal in the original and confirmatory tests, no deaths occurred and no animals demonstrated symptoms of toxicity.

Genotoxic effects: Because of significant reductions in PCE/NCE ratios at doses ≥ 500 mg/kg in the original tests, doses were adjusted in the confirmatory tests. However, in all CGP 56697 dose groups (2000, 1000, 500, 250, and 125 mg/kg) and at all-time samplings (16, 24, and 48 hours) the mean number of micronucleated polychromatic erythrocytes in the animals treated with CGP 56697 did not differ significantly from that of the respective control groups. Therefore, in this study, no clastogenic or aneugenic effects were observed in rats treated with CGP 56697.

Evidence of exposure: Toxicokinetic testing was not performed; no animals exhibited symptoms of toxicity.

Study no.: [946172]

Location in CTD: 4.2.3.3.2-1

Treatment schedule: A single dose of CGP 56697 at either 2000, 1000, or 500 mg/kg

Sampling time: 2000 mg/kg at 16, 24, 48 hours post dose; 1000 mg/kg and 500 mg/kg at 24 hours post dose

Method of administration: oral gavage

Vehicle / formulation: 0.5% Klucel + 0.1%Tween 80

No. of cells analyzed/culture: not reported

GLP compliance: yes

Date of dosing: [redacted] 19[redacted]

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 946172

Results:

Original experiment at 16 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel + 0.1%Tween 80	0	M: 5	368	0.58	3	0.06
		F: 5	369	0.58	5	0.10
		Pooled data			8	0.08
Test article: CGP 56697	2000	M: 5	63	0.07	5	0.10
		F: 5	45	0.05	1	0.02
		Pooled data			6	0.06

Original experiment at 24 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel + 0.1%Tween 80	0	M: 5	410	0.67	10	0.20
		F: 5	398	0.66	2	0.04
		Pooled data			12	0.12
Test article: CGP 56697	500	M: 5	371	0.59	8	0.16
		F: 5	59	0.06	4	0.08
		Pooled data			12	0.12
	1000	M: 5	125	0.14	4	0.08
		F: 5	16	0.02	2	0.04
		Pooled data			6	0.06

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Micronucleus test, rat, *in vivo* study Study no.: 946172

Original experiment at 24 hours after treatment (cont.)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Test article: CGP 56697	2000	M: 5	101	0.11	5	0.10
		F: 5	13	0.01	4	0.08
		Pooled data			9	0.09
Positive control: cyclophosphamide	40	M: 5	388	0.63	66	1.32*
		F: 5	308	0.44	60	1.20*
		Pooled data			126	1.26*

a = chi-square test; *p = 0.05, using individual data

Original experiment at 48 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel + 0.1%Tween 80	0	M: 5	408	0.69	5	0.10
		F: 5	325	0.48	4	0.08
		Pooled data			9	0.09
Test article: CGP 56697	2000	M: 5	345	0.53	7	0.14
		F: 5	244	0.32	6	0.12
		Pooled data			13	0.13

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 946172

Confirmatory experiment at 16 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel + 0.1%Tween 80	0	M: 5	435	0.77	5	0.10
		F: 5	425	0.74	9	0.18
		Pooled data			14	0.14
Test article: CGP 56697	125	M: 5	412	0.70	7	0.14
		F: 5	426	0.74	7	0.14
		Pooled data			14	0.14
	250	M: 5	416	0.71	5	0.10
		F: 5	418	0.72	4	0.08
		Pooled data			9	0.09
	500	M: 5	194	0.24	4	0.08
		F: 5	122	0.14	6	0.12
		Pooled data			10	0.10

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 946172

Confirmatory experiment at 24 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel + 0.1%Tween 80	0	M: 5	371	0.59	8	0.16
		F: 5	437	0.78	5	0.10
		Pooled data			13	0.13
Test article: CGP 56697	125	M: 5	392	0.65	5	0.10
		F: 5	466	0.87	4	0.08
		Pooled data			9	0.09
	250	M: 5	392	0.64	3	0.06
		F: 5	432	0.76	8	0.16
		Pooled data			11	0.11
Positive control: cyclophosphamide	40	M: 5	367	0.58	64	1.28*
		F: 5	399	0.66	60	1.20*
		Pooled data			124	1.24*

a = chi-square test; *p = 0.05, using individual data

2.6.7.9 B　*In vivo* 遺伝毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Test for induction of: Polychromatic erythrocytes from the bone marrow

Species / strain: Rat/Tif:RAIf

Age: 7 to 8 weeks

Cells evaluated: Bone marrow harvested from the shafts of both femurs

No. of cells analyzed per animal: 1000

Special features: None

Toxic / cytotoxic effects: At a dose of 1000 mg/kg administered to 1 male and 1 female animal in both an original and confirmatory test, no deaths occurred; however, the animals exhibited ataxia, piloerection, and reduced locomotor activity.

Genotoxic effects: Because of significant reductions in polychromatic erythrocytes to normochromatic erythrocytes (PCE/NCE) ratios at doses ≥250 mg/kg in the original tests, doses were adjusted in the confirmatory tests. However, in all CGP 56696 dose groups (1000, 500, 250, 200, 100, 50, 25, and 12.5 mg/kg) and at all time samplings (16, 24, and 48 hours) the mean number of micronucleated polychromatic erythrocytes did not differ significantly from that of the respective control group. Therefore, in this study, no clastogenic or aneugenic effects were observed in rats treated with CGP 56696.

Evidence of exposure: In this study, no toxicokinetic testing was performed, and symptoms of toxicity, including ataxia, piloerection, and reduced locomotor activity, were observed at a dose of 1000 mg/kg.

Study no.: [956040]

Location in CTD: 4.2.3.3.2-2

Treatment schedule: A single dose of CGP56696 at either 1000, 500, or 250 mg/kg

Sampling time: 1000 mg/kg at 16, 24, 48 hours post dose; 500 mg/kg and 250 mg/kg at 24 hours post dose

Method of administration: oral gavage

Vehicle / formulation: 0.5% Klucel

No. of cells analyzed/culture: not reported

GLP compliance: yes

Date of dosing: [redacted] 19[redacted]

2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 956040

Results:

Original experiment at 16 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	M: 5	464	0.83	2	0.04
		F: 5	475	0.91	4	0.08
		Pooled data			6	0.06
Test article: CGP 56696	1000	M: 5	146	0.17	3	0.06
		F: 5	143	0.17	9	0.18
		Pooled data			12	0.12

Original experiment at 24 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	M: 5	491	0.97	4	0.08
		F: 5	493	0.97	5	0.10
		Pooled data			9	0.09
Test article: CGP 56696	250	M: 5	194	0.24	1	0.02
		F: 5	122	0.14	3	0.06
		Pooled data			4	0.04
	500	M: 5	42	0.04	4	0.08
		F: 5	121	0.14	4	0.08
		Pooled data			8	0.08

2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 956040

Original experiment at 24 hours after treatment (cont.)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Test article: CGP 56696	1000	M: 5	165	0.20	2	0.04
		F: 5	93	0.10	1	0.02
		Pooled data			3	0.03
Positive control: cyclophosphamide	40	M: 5	438	0.78	62	1.24*
		F: 5	390	0.64	45	0.90*
		Pooled data			107	1.07*

Original experiment at 48 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	M: 5	370	0.59	3	0.06
		F: 5	489	0.96	3	0.06
		Pooled data			6	0.06
Test article: CGP 56696	1000	M: 5	246	0.33	4	0.08
		F: 5	46	0.05	2	0.04
		Pooled data			6	0.06

a = chi-squared contingency test; *p = 0.05, using individual data

2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 956040

Confirmatory experiment at 16 hours after treatment (males)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	5	436	0.77	4	0.08
Test article: CGP 56695	200	5	98	0.11	2	0.04

Confirmatory experiment at 24 hours after treatment (males)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	5	479	0.92	3	0.06
Test article: CGP 56695	50	5	468	0.88	4	0.08
	100	5	347	0.53	4	0.08
	200	5	281	0.39	4	0.08
Positive control: cyclophosphamide	40	5	401	0.67	58	1.16*

Confirmatory experiment at 48 hours after treatment (males)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	5	468	0.88	4	0.08
Test article: CGP 56695	200	5	435	0.77	4	0.08

a = chi-squared contingency test; *p = 0.05, using individual data

2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 956040

Confirmatory experiment at 16 hours after treatment (females)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	5	436	0.77	4	0.08
Test article: CGP 56695	50	5	134	0.15	1	0.02

Confirmatory experiment at 24 hours after treatment (females)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	5	453	0.83	7	0.14
Test article: CGP 56695	12.5	5	496	0.98	4	0.08
	25	5	484	0.94	6	0.12
	50	5	475	0.90	10	0.20
Positive control: cyclophosphamide	40	5	340	0.52	45	0.90*

Confirmatory experiment at 48 hours after treatment (females)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: 0.5% Klucel	0	5	422	0.73	2	0.04
Test article: CGP 56695	50	5	464	0.86	4	0.08

a = chi-squared contingency test; *p = 0.05, using individual data

2.6.7.9 C　*In vivo* 遺伝毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: [956039]

Test for induction of: Polychromatic erythrocytes from the bone marrow

Location in CTD: 4.2.3.3.2-3

Species / strain: Rat/Tif:RAIf

Treatment schedule: A single dose of CGP 56695 at either 2000, 1000, or 500 mg/kg

Age: 7 to 8 weeks

Sampling time: 2000 mg/kg at 16, 24, 48 hours post dose; 1000 mg/kg and 500 mg/kg at 24 hours post dose

Cells evaluated: Bone marrow harvested from the shafts of both femurs

Method of administration: oral gavage

No. of cells analyzed per animal: 1000

Vehicle / formulation: 0.5% Klucel

Special features: None

No. of cells analyzed/culture: not reported

Toxic effects: At a single dose of 2000 mg/kg administered to 1 male and 1 female animal in an original and confirmatory test, no deaths occurred and no animals demonstrated symptoms of toxicity.

GLP compliance: yes

Genotoxic effects: In all dose groups and at all sampling times, no statistical difference in the mean number of micronucleated polychromatic erythrocytes was found in the animals treated with CGP 56695 compared to control groups. Therefore, in this study, no clastogenic or aneugenic effects were observed in rats treated with CGP 56695.

Date of dosing: [redacted] 19[redacted]

Evidence of exposure: In this study, no toxicokinetic testing was performed and no animals exhibited symptoms of toxicity.

2.6.7.9 C *In vivo* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 956039

Results:

Original experiment at 16 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: Klucel 0.5%	0	M: 5	464	0.86	2	0.04
		F: 5	475	0.91	4	0.08
		Pooled data			6	0.06
Test article: CGP 56695	2000	M: 5	492	0.97	5	0.10
		F: 5	482	0.93	7	0.14
		Pooled data			12	0.12

Original experiment at 24 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: Klucel 0.5%	0	M: 5	491	0.97	4	0.08
		F: 5	493	0.97	5	0.10
		Pooled data			9	0.09
Test article: CGP 56695	500	M: 5	454	0.83	6	0.12
		F: 5	458	0.84	9	0.18
		Pooled data			15	0.15
	1000	M: 5	520	1.08	3	0.06
		F: 5	484	0.94	6	0.12
		Pooled data			9	0.09

2.6.7.9 C *In vivo* 遺伝毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Micronucleus test, rat, *in vivo* study

Study no.: 956039

Original experiment at 24 hours after treatment (cont.)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Test article: CGP 56695	2000	M: 5	498	0.99	8	0.16
		F: 5	513	1.06	11	0.22
		Pooled data			19	0.19
Positive control: cyclophosphamide	40	M: 5	438	0.78	62	1.24*
		F: 5	390	0.64	45	0.90*
		Pooled data			107	1.07*

Original experiment at 48 hours after treatment

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	PCEs per 1000 erythrocytes	PCE/NCE	MN-PCEs per 5000 PCEs	% MN-PCEs [a]
Vehicle: Klucel 0.5%	0	M: 5	370	0.59	3	0.06
		F: 5	489	0.96	3	0.06
		Pooled data			6	0.06
Test article: CGP 56695	2000	M: 5	398	0.66	3	0.06
		F: 5	493	0.97	6	0.12
		Pooled data			9	0.09

a = chi-square test; *p = 0.05, using individual data

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

2.6.7.11 A　生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，COA566）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/ Crl:COBS CD[SD]BR	Oral gavage 0.5% Klucel + 0.1% Tween 80	Day 6 to 17 of gestation	0, 40, 60, 80 [1:6 Arm: Lmf]	8	≥ 60 mg/kg: Clinical sign of vaginal blood in 1 animal each at 60 and 80 mg/kg, correlating with necropsy observations of 100% resorptions in both animals; reductions in mean body weight and body weight gain considered reflective of the increased numbers of early resorptions in several dams; embryotoxicity as indicated by increased number of early and total resorptions, decreased number of live fetuses and increased postimplantation losses, with 3/8 dams at each dose level showing 100% resorptions. Since maternal and embryotoxic effects were observed at doses ≥ 60 mg/kg, the high dose for the definitive study for effects on embryo and fetal development in rats should not exceed 60 mg/kg. Maternal NOEL: 40 mg/kg Fetal NOEL: 40 mg/kg	[956065]	4.2.3.5.2-1
Rabbit/ Hra:[NZW]	Oral gavage 0.5% Klucel	Day 7 to 19 of gestation	0, 7, 35, 70 [1:6 Arm: Lmf]	6	The oral administration of CGP 56697 to pregnant rabbits from Day 7 through 19 of gestation produced no maternal toxicity or embryotoxicity effects at doses as high as 70 mg/kg. Maternal NOEL: 70 mg/kg Fetal NOAEL: 70 mg/kg	[954007]	4.2.3.5.2-3

2.6.7.11 A　　生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，COA566，続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rabbit/ Hra:[NZW]	Oral gavage 0.5% Klucel HF	Day 7 to 19 of gestation	0, 210, 700, 2100 [1:6 Arm: Lmf]	8	≥ 210 mg/kg: Abortion (2/8 at 210 mg/kg and 6/8 at 700 mg/kg; abortion not observed at 2100 mg/kg because of 100% early resorptions); increased early and total resorptions, postimplantation loss and percent postimplantation loss; decreased number of live fetuses. ≥ 700 mg/kg: Clinical signs of blood in the cage pan generally associated with resorption; decreased mean body weight gain, including body weight loss. 2100 mg/kg: Fecal changes (decreased and/or yellow-brown stool); decreased mean food consumption throughout the dosing and early post-dosing periods. Because of 100% resorption at a doses ≥ 700 mg/kg in all does surviving until scheduled sacrifice, no fetuses were available for evaluation at these higher dose levels; examination of viable fetuses at 210 mg/kg revealed no gross observations. Maternal effects and embryotoxicity were observed at all dose levels. On the basis of these results and the previously conducted dose range-finding study in which 70 mg/kg was the no-effect dose, the high dose for the definitive embryo and fetal development study in rabbits should be between 70 and 210 mg/kg. Maternal NOAEL: < 210 mg/kg Fetal NOAEL: < 210 mg/kg	[954092]	4.2.3.5.2-4

2.6.7.11 B　生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，Arm）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rabbit/ Hra:[NZW]	Oral gavage 0.5% Klucel	Day 7 to 19 of gestation	0, 3, 10, 30	8	30 mg/kg: 5 of 7 does aborted and also demonstrated a slight decrease in body weight on Days 16 to 20 of gestation; increased incidence of early, late, and total resorptions, with resulting decreased litter size and increased postimplantation loss and percent postimplantation loss. No treatment-related changes in maternal food consumption or necropsy findings were found at 30 mg/kg, and no maternal or fetal effects were found at doses ≤ 10 mg/kg. Maternal NOEL: 10 mg/kg Fetal NOEL: 10 mg/kg	[956027]	4.2.3.5.2-7
Rat/Wistar Hannover, Crl:WI(Glx/ BRL/Han)IGS BR	Oral gavage 0.5% (w/v) hydroxypropyl-cellulose (grade HF), NF, (Klucel), aqueous solution plus 0.1% (w/v) Tween 80	Day 7 to 21 post partum	0, 60, 200, 600	M: 12 F: 12	600 mg/kg/day sacrificed early due to significant mortality early in dosing. Mortality (3 males, 4 females) and tremors at 200 mg/kg/day as well as treatment-related effects on body weight. 3 females found dead at 60 mg/kg/day, but no males. Uncertain if treatment-related, as no effect on body weight or clinical observations at this dose. No effect on eye opening, acoustic startle. No gross necropsy observations related to treatment.	[0570031]	4.2.3.5.4-2

2.6.7.11 B　生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，Arm，続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/Wistar Hannover, *Crl:WI(Han)*	Oral gavage 0.5% (w/v) hydroxypropyl-cellulose (grade HF), NF, (Klucel), aqueous solution with 0.1% (w/v) Tween 80	0, 30, 50 mg/kg: Day 7 to 15 post partum 75 mg/kg: Day 7 to 12 postportum	0, 30, 50, 75	M: 12 F: 12	Body weight reductions, decreased activity, mortality at doses ≥30 mg/kg 75 mg/kg: all animals found dead or sacrificed moribund on pp days 10-13 50 mg/kg: 4/12 M, 7/12 F found dead or sacrificed moribund on pp days 12-15 30 mg/kg: 3/12 M, 3/12 F found dead on pp days 12-16 Remaining animals sacrificed on pp day 16 and study terminated early.	[0970209]	4.2.3.5.4-4
Rat/Wistar Hannover, *Crl:WI(Han)*	Oral gavage 0.5% (w/v) hydroxypropyl-cellulose (grade HF), NF, (Klucel), aqueous solution with 0.1% (w/v) Tween 80	Day 7 to 36 post partum (depending on dose group assignment)	0, 10, 30, 60, 120	M: 18 F: 18 (M: 12 F: 12 for control)	Significant signs of toxicity including mortality were noted at doses ≥60 mg/kg/day for the dosing interval of post partum days 7 to 13. Clinical signs and bodyweight reductions were noted at 120 mg/kg/day for the dosing interval of post partum days 14 to 21. Following that, there were only minor reductions in body weight gains noted at 120 mg/kg/day for the remaining 2 intervals of dosing (days 22 to 28 and day 29 to 35) with no effects noted on mean body weight. NOEL for the day 7 to 13 pp dosing interval: 30 mg/kg/day NOEL for the days 14 to 21, 22 to 28, and 29 to 36 pp dosing intervals.: 60 mg/kg/day	[1070282]	4.2.3.5.4-5

2.6.7.11 C　生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験，Lmf）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rabbit/ Hra:[NZW]	Oral gavage 0.5% Klucel HF	Day 7 to 19 of gestation	0, 1000	8	1000 mg/kg: No significant findings. Oral administration of 1000 mg/kg of CGP 56695 to pregnant rabbits on Day 7 through Day 19 of gestation produced no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, or fetotoxicity. On the basis of these results, a dose of 1000 mg/kg should be well tolerated in the definitive embryo and fetal development studies in rabbits. Maternal NOAEL: 1000 mg/kg Fetal NOAEL: 1000 mg/kg	[956022]	4.2.3.5.2-10

2.6.7.12 生殖発生毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: An oral study for effects on fertility and early embryonic development in rats
Study no.: [956089]

Fertility and early embryonic development to implantation

Species/strain: Rat / Sprague-Dawley (Crl:COBS CD[SD]BR)

Duration of dosing:
Males: 70 days prior to the initiation of mating, throughout the mating period, and 5 to 9 days thereafter
Females: 14 days prior to the initiation of mating, throughout the mating period, and through gestation day 6

Location in CTD: 4.2.3.5.1-1

Initial age: approximately 11 or 12 weeks

Day of C-section: Day 13

GLP compliance: Yes

Date of first dose: Males: [redacted] 19
Females: [redacted] 19

Method of administration: oral by gavage

Vehicle/formulation: 0.5% Klucel (HF) + 0.1% Tween 80

Special features: none

No observed adverse effect level: CGP 56697 caused spermatic changes that were accompanied by reduced fertility in females when given to rats at a dose of 1000 mg/kg.
F_0 males: < 30 mg/kg/day; F_0 females: 100 mg/kg/day; F_1 litters: 300 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	30 (4.29 Arm and 25.7 Lmf)	100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)	300 (42.9 Arm and 257 Lmf)	1000 (143 Arm and 857 Lmf)
Males	No. evaluated:	24	24	24	24	24
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0	0
	Clinical observations:					
	Alopecia	3	5	4	1	12
	Salivation	1	0	0	14	24
	Mean body weight (%) [a, c]:	630 g	-2.5	-1.0	-4.3*	-15.7**
	Mean food consumption:	-	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating:	4.04	3.29	3.58	3.42	4.38
	No. of males that mated:	24	24	24	24	24
	No. of fertile males [d]:	22	23	22	22	13

2.6.7.12 生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral study for effects on fertility and early embryonic development in rats Study no.: 956089

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	30 (4.29 Arm and 25.7 Lmf)	100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)	300 (42.9 Arm and 257 Lmf)	1000 (143 Arm and 857 Lmf)
Males	Sperm analyses					
(cont.)	Epididymal weight (%) [b, c]:	1.59 g	+6.29	+6.92	±0	-13.2**
	Testes weight (%) [b, c]:	3.45 g	+7.5*	+7.5*	+5.5*	+10.4**
	Motile sperm (%) [b]:	76.7	85.9	83.6	76.8	21.9**
	Testicular sperm count (×10000; no. of sperm/g testis):	36.3	34.4	35.5	35.9	34.4
	Epididymal sperm count [b] (×10000; no. of sperm/g epididymis):	356.94	366.26	347.57	325.36	208.14**
	% abnormal cells [b]:	25.50	86.65**	99.98**	100.00**	99.91**
	Histopathology					
	Testes (no. examined)	24	24	24	24	24
	No abnormality	21	22	23	21	21
	debris, intraluminal, germ cell	2	2	1	3	2
	degeneration, germ cell	1	0	0	0	2
	vacuolation, sertoli-cell	1	0	0	0	1
	spermatids, multinucleate	1	0	0	0	0
	atrophy, tubular	1	0	0	0	0
	Epididymis (no. examined)	24	24	24	24	24
	No abnormality	22	24	24	24	23
	debris, spermatid	2	0	0	0	1
	debris, epithelial	1	0	0	0	1

2.6.7.12 生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral study for effects on fertility and early embryonic development in rats Study no.: 956089

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	30 (4.29 Arm and 25.7 Lmf)	100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)	300 (42.9 Arm and 257 Lmf)	1000 (143 Arm and 857 Lmf)
Females	No. evaluated:	24	24	24	24	24
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0	1 (accidental)
	Clinical observations:					
	Alopecia	6	4	4	6	16
	Salivation	0	0	0	3	18
	Mean premating body weight (%) [a,c]:	259 g	+1.9	+0.39	-1.9	-7.7**
	Mean gestation body weight (%) [a, c]:	340 g	-0.29	-1.47	-2.94	-8.24**
	Mean premating food consumption (%) [a, c]:	20.1 g/day	+4.5	+7.0	±0	-11.4**
	Mean gestation food consumption (%) [a, c]:	28.9 g/day	+0.69	+1.4	+9.0*	+6.9*
	Mean no. days prior to mating:	4.04	3.29	3.58	3.42	4.38
	No. of females sperm positive:	23	24	23	23	20
	No. of pregnant females:	22	23	22	22	13
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	0	0	0
	Mean no. corpora lutea:	17.4	18.0	16.5	17.0	16.0
	Mean no. implantations [b]:	16.1	15.8	14.8	15.4	12.7**
	Mean% preimplantation loss [b]:	7.20	12.3	12.6	8.88	17.4*
	Mean no. live conceptuses [b]:	15.2	15.0	14.0	14.2	12.0**
	Mean no. resorptions:	0.86	0.83	0.77	1.18	0.69
	No. dead conceptuses:	0	0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss:	5.54	4.93	5.93	8.26	6.57

a = two-sided T-maximin trend test for body weight and food consumption.
b = Mantel's trend test; Chi-bar square test for reproductive and sperm parameters, organ weights, and sperm motility.
* $p<0.05$, ** $p<0.01$
c = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
d = number of males in dose group minus those listed as 'not pregnant' and 'sperm not observed'.

2.6.7.13　生殖発生毒性試験

2.6.7.13 A　生殖発生毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: An oral embryo and fetal development study in rats　　Study no.: [946158]
Effect on embryo-fetal development
Species/strain: Rat / Sprague-Dawley (Crl:COBS CD[SD]BR)　　Duration of dosing: gestation days 6 through 15　　Location in CTD: 4.2.3.5.2-2
Initial age: approximately 12 weeks (gestation day 0)　　Day of C-section: gestation day 20　　GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted]　　Method of administration: oral by gavage　　Vehicle/formulation: 0.5% Klucel (HF) + 0.1% Tween 80
Special features: none
No observed adverse effect level: CGP 56697 was highly embryotoxic at ≥100 mg/kg, while 30 mg/kg was found to be non-teratogenic.
F_0 females: 30 mg/kg/day; F_1 litters: 30 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	30 (4.29 Arm and 25.7 Lmf)	100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)	300 (42.9 Arm and 257 Lmf) [a]
Dams	No. pregnant:	25	26	25	26
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	24	26
	Clinical observations:	-	-	-	-
	Necropsy observations:	-	-	-	-
	Mean body weight (%) [b, c]:	409 g	-2.0	-18.1**	-20.8**
	Mean food consumption (%) [b, c]:	27.5 g/day	-3.3	-8.4*	-2.5
	Caesarian necropsy observations:				
	Mean no. corpora lutea	18.3	17.2	17.0	17.9
	Mean no. implantations	16.2	15.3	15.4	15.9
	Mean% preimplantation loss	10.7	10.3	8.50	11.7

2.6.7.13 A　　生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral embryo and fetal development study in rats　　Study no.: 946158

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	30 (4.29 Arm and 25.7 Lmf)	100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)	300 (42.9 Arm and 257 Lmf) [a]
Litters	No. litters evaluated		25	26	1	0
	Mean no. live fetuses [d]		15.28	14.23*	0.08**	0.00**
	Mean no. early resorptions [d]		0.92	1.04	15.4**	15.7**
	Mean no. resorptions (total) [d]		0.92	1.04	15.4**	15.9**
	No. of litters with dead fetuses		0	0	0	0
	No. dead fetuses		0	0	0	0
	Caesarian necropsy observations:					
	Mean% postimplantation loss [d]		5.35	6.90	99.5**	100**
	Mean fetal body weight (grams) [e]	Males	3.63	3.54	2.57**	NA
		Females	3.44	3.36	NA	NA
	Fetal sex ratios (% males)		50	50	100	NA
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations (litters)		0	1 (1)	0	NA/100% resorption
	Visceral malformations (litters)		0	3 (1)	0	NA/100% resorption
	Skeletal malformations (litters)		0	0	0	NA/100% resorption
	Fetal variations:					
	Gross external variations (litters)		0	0	0	NA/100% resorption
	Visceral variations (litters)		60 (19)	47 (17)	0	NA/100% resorption
	Skeletal variations (litters)		172 (25)	174 (26)	1 (1)	NA/100% resorption

- = no noteworthy findings; NA = not applicable.
a = 100% fetal resorption.
b = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c = two-sided Dunnett's test; ANCOVA; T3 multiple comparisons.
d = Mantel's trend test; Chi-bar square test.
e = Healy's weighted ANOVA.
* $p<0.05$, ** $p<0.01$.

2.6.7.13 B　生殖発生毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: An oral study for effects on embryo and fetal development in rabbits　Study no.: [946157]
Effect on embryo-fetal development
Species/strain: Rabbit/Hra:[NZW]　Duration of dosing: gestation days 7 through 19　Location in CTD: 4.2.3.5.2-5
Initial age: approximately 25 weeks　Day of C-section: gestation day 29　GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 19[redacted] (gestation day 7)　Method of administration: oral by gavage　Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF
Special features: none
No effect dose level:　F_0 females: 105 mg/kg/day; F_1 litters: 105 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	35 (5.00 Arm and 30.0 Lmf)	105 (15.0 Arm and 90.0 Lmf)	175 (25.0 Arm and 150 Lmf)
Does	No. pregnant:	16	19	19	17
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	0	2
	Clinical observations:				
	Blood in cage pan	0/20	0/20	0/20	2/20
	Necropsy observations:	-	-	-	-
	Mean body weight	-	-	-	-
	Mean food consumption	-	-	-	-
	Caesarian necropsy observations:				
	Mean no. corpora lutea	12.1	11.8	13.2	11.0
	Mean no. implantations	7.88	9.21	8.68	6.47
	Mean% preimplantation loss	32.2	22.7	31.9	43.3

2.6.7.13 B　　生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral study for effects on embryo and fetal development in rabbits　　Study no.: 946157

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	35 (5.00 Arm and 30.0 Lmf)	105 (15.0 Arm and 90.0 Lmf)	175 (25.0 Arm and 150 Lmf)
Litters	No. litters evaluated		16	19	19	15
	Mean no. live fetuses [a]		7.13	8.79	8.42	4.93**
	Mean no. early resorptions		0.44	0.16	0.16	1.33
	Mean no. resorptions (total) [a]		0.75	0.37	0.21	1.53**
	No. of litters with dead fetuses		0	1	1	0
	No. dead fetuses		0	1	1	0
	Caesarian necropsy observations:					
	Mean% postimplantation loss [a]		8.77	4.11	4.86	35.6**
	Mean fetal body weight (grams)	Males	46.0	45.6	45.4	47.4
		Females	44.2	45.3	44.6	44.5
	Fetal sex ratios (% males)		53.5	44.9	53.1	46.0
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations (litters)		0	0	0	0
	Visceral malformations (litters)		2 (1)	0	2 (1)	0
	Skeletal malformations (litters)		1 (1)	2 (2)	2 (2)	0
	Fetal variations:					
	Gross external variations (litters)		0	1 (1)	0	0
	Visceral variations (litters)		1 (1)	2 (1)	0	0
	Skeletal variations (litters)		108 (16)	159 (19)	145 (19)	63 (12)

- = no noteworthy findings;
a = Mantel's trend test; Chi-bar square test; ** $p<0.01$.

2.6.7.13 C　生殖発生毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: An oral study for effects on embryo and fetal development in rats　　Study no.: [956159]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rat/ Sprague-Dawley (Crl:COBS CD[SD]BR)　　Duration of dosing: gestation days 6 through 17　　Location in CTD: 4.2.3.5.2-6

Initial age: approximately 11 weeks　　Day of C-section: gestation day 20　　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 19[redacted]　　Method of administration: oral by gavage　　Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF and 0.1% Tween 80 in aqueous solution

Special features: none

No-effect dose level:　　F_0 females: 3 mg/kg/day; F_1 litters: 3 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	1 (Arm)	3 (Arm)	10 (Arm)
Dams	No. pregnant:	24	24	22	25
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	0	16
	Clinical observations:				
	blood in vaginal area	0/26	0/26	0/26	2/26
	Necropsy observations:	-	-	-	-
	Mean body weight (%) [a, b]:	422 g	+0.2	-1.4	-11.8**
	Mean food consumption:	-	-	-	-
	Caesarian necropsy observations:				
	Mean no. corpora lutea	17.4	17.3	17.6	17.6
	Mean no. implantations	15.0	16.0	16.1	15.7
	Mean% preimplantation loss	12.9	7.93	7.47	11.2

2.6.7.13 C 生殖発生毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: An oral study for effects on embryo and fetal development in rats Study no.: 956159

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	1 (Arm)	3 (Arm)	10 (Arm)
Litters	No. litters evaluated		24	24	22	25
	Mean no. live fetuses [c]		13.88	15.08	14.95	3.96**
	Mean no. early resorptions [c]		1.08	0.83	1.09	11.6**
	Mean no. resorptions (total) [c]		1.13	0.88	1.18	11.8**
	No. of litters with dead fetuses		0	0	0	0
	No. dead fetuses		0	0	0	0
	Caesarian necropsy observations:					
	Mean% postimplantation loss [c]		8.09	5.40	7.34	73.8**
	Mean fetal body weight (grams)	Males	3.84	3.78	3.65	3.36
		Females	3.68	3.55	3.49	3.22
	Fetal sex ratios (% males)		47.7	51.1	50.2	53.5
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations (litters)		1(1)	0	0	0
	Visceral malformations (litters)		0	0	0	0
	Skeletal malformations (litters)		0	1 (1)	0	0
	Fetal variations:					
	Gross external variations (litters)		0	0	0	0
	Visceral variations (litters)		45 (16)	52 (15)	40 (16)	7 (5)
	Skeletal variations (litters)		151 (22)	176 (24)	155 (22)	46 (9)

- = no noteworthy findings

a = 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 = two-sided Dunnett's test; ANCOVA; T3 multiple comparisons.

c = Mantel's trend test; Chi-bar square test.

** $p<0.01$.

2.6.7.13 D 生殖発生毒性試験（Arm）

Report title: CGP 56696: An oral study for effects on embryo and fetal development in rabbits
Study no.: [956028]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rabbit/Hra:[NZW]
Duration of dosing: gestation days 7 through 19
Location in CTD: 4.2.3.5.2-8

Initial age: approximately 24 weeks
Day of C-section: gestation day 29
GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral by gavage
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF aqueous

Special features: none

No effect dose level: No evidence of embryotoxicity, fetotoxicity, teratogenicity, or maternal toxicity was seen at doses up to 25 mg/kg.
F_0 females: 25 mg/kg/day; F_1 litters: 25 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	5 (Arm)	15 (Arm)	25 (Arm)
Does	No. pregnant:	19	18	20	19
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	1	0
	Clinical observations:	-	-	-	-
	Necropsy observations:	-	-	-	-
	Mean body weight (%) [a]	4.13 kg	-1.7	-1.9	-0.97
	Mean food consumption (%) [a]	187 g/day	-6.4	-3.2	+3.2
	Caesarian necropsy observations:				
	Mean no. corpora lutea	11.8	11.9	11.9	12.3
	Mean no. implantations	9.58	10.1	9.60	9.53
	Mean% preimplantation loss	20.1	13.7	17.9	21.2

2.6.7.13 D 生殖発生毒性試験（Arm，続き）

Report title: CGP 56696: An oral study for effects on embryo and fetal development in rabbits Study no.: 956028

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	5 (Arm)	15 (Arm)	25 (Arm)
Litters	No. litters evaluated		19	18	20	19
	Mean no. live fetuses		8.79	9.61	9.00	8.47
	Mean no. resorptions (total)		0.79	0.44	0.60	1.05
	No. of litters with dead fetuses		0	0	0	0
	No. dead fetuses		0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss		8.86	4.86	10.9	11.3
	Caesarian necropsy observations:					
	Mean fetal body weight (grams):	Males	42.6	43.5	42.6	41.8
		Females	40.4	41.6	40.5	41.9
	Fetal sex ratios (% males)		48.5	52.6	48.9	54.7
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations (litters)		0	0	0	1 (1)
	Visceral malformations (litters)		0	0	3 (1)	0
	Skeletal malformations (litters)		0	1 (1)	0	2 (2)
	Fetal variations:					
	Gross external variations (litters)		1 (1)	0	0	0
	Visceral variations (litters)		2 (2)	4 (3)	7 (5)	2 (2)
	Skeletal variations (litters)		152 (19)	154 (18)	157 (19)	136 (19)

- = no noteworthy findings

a = 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).

2.6.7.13 E　生殖発生毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: Embryonic and fetal development study in rats by oral administration
Study no.:[956024]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rat/ Sprague-Dawley (Hsd/Ola)
Duration of dosing: gestation days 6 through 17
Location in CTD: 4.2.3.5.2-9

Initial age: 13 to 34 weeks
Day of C-section: gestation day 20
GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Method of administration: oral by gavage
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF + 0.1% Tween 80 in aqueous solution

Special features: none

No effect dose level: CGP 56695 caused no toxicity or teratogenicity in dams and fetuses at dosages up to 1000 mg/kg.
F_0 females: 1000 mg/kg/day; F_1 litters: 1000 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	100 (Lmf)	300 (Lmf)	1000 (Lmf)
Dams	No. pregnant to Day 20:	18	23	18	18
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:	1	0	0	1
	Clinical observations:	-	-	-	-
	Necropsy observations:	-	-	-	-
	Mean body weight:	-	-	-	-
	Mean food consumption:	-	-	-	-
	Caesarian necropsy observations:				
	Mean no. corpora lutea	16.4	16.7	17.3	16.6
	Mean no. implantations [a]	14.4	13.1	14.6	11.4**
	Mean% preimplantation loss [a]	11.5	21.4*	15.0	29.6**

2.6.7.13 E 生殖発生毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: Embryonic and fetal development study in rats by oral administration Study no.: 956024

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	100 (Lmf)	300 (Lmf)	1000 (Lmf)
Litters	No. litters evaluated		18	23	18	18
	Mean no. live fetuses [a]		13.72	12.00*	13.61	10.28**
	Mean no. resorptions (total)		0.72	1.09	1.00	1.17
	No. of litters with dead fetuses		0	0	0	0
	No. dead fetuses		0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss		5.43	8.36	6.32	10.8
	Mean fetal body weight (grams)	Males	3.60	3.74	3.68	3.77
		Females	3.39	3.46	3.37	3.46
	Fetal sex ratios (mean% males) [a]		49.9	41.2*	46.9	49.4
	Caesarian necropsy observations					
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations (litters)		1 (1)	3 (2)	0	0
	Visceral malformations (litters)		1 (1)	0	0	1 (1)
	Skeletal malformations (litters)		0	0	1 (1)	0
	Fetal variations:					
	Gross external variations (litters)		7 (4)	3 (2)	3 (2)	2 (1)
	Visceral variations (litters)		7 (5)	16 (9)	7 (7)	10 (6)
	Skeletal variations (litters)		62 (17)	65 (20)	48 (17)	29 (14)

- = no noteworthy findings

a = analysis of covariance; * $p<0.05$, ** $p<0.01$

2.6.7.13 F　生殖発生毒性試験（Lmf）

Report title: CGP 56695: An oral study for effects on embryo and fetal development in rabbits　Study no.: [956023]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rabbit / Hra:NZW　Duration of dosing: gestation days 7 through 19　Location in CTD: 4.2.3.5.2-11

Initial age: approximately 25 weeks　Day of C-section: gestation day 29　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 19[redacted]　Method of administration: oral by gavage　Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF aqueous

Special features: none

No effect dose level: CGP 56695 administered to pregnant rabbits produced no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, fetotoxicity, or teratogenicity at doses as high as 1000 mg/kg.

F_0 females: 1000 mg/kg/day , F_1 litters: 1000 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	100 (Lmf)	500 (Lmf)	1000 (Lmf)
Does	No. pregnant:	18	18	19	18
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter:	2	0	0	1
	Clinical observations:	-	-	-	-
	Necropsy observations:	-	-	-	-
	Mean body weight:	-	-	-	-
	Mean food consumption:	-	-	-	-
	Caesarian necropsy observations:				
	Mean no. corpora lutea	12.5	12.7	12.6	11.4
	Mean no. implantations	8.61	7.94	9.47	9.65
	Mean% preimplantation loss	28.7	35.4	22.9	15.2

2.6.7.13 F 生殖発生毒性試験（Lmf，続き）

Report title: CGP 56695: An oral study for effects on embryo and fetal development in rabbits Study no.: 956023

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	100 (Lmf)	500 (Lmf)	1000 (Lmf)
Litters	No. litters evaluated		18	18	19	17
	Mean no. live fetuses		8.00	7.33	8.79	9.12
	Mean no. resorptions (total)		0.56	0.61	0.47	0.53
	No. of litters with dead fetuses		1	0	1	0
	Mean no. dead fetuses		0.1	0.0	0.2	0.0
	Mean% postimplantation loss		15.6	6.20	7.58	4.88
	Mean fetal body weight (grams)	Males	44.2	45.3	44.5	42.4
		Females	43.0	44.2	42.3	41.2
	Fetal sex ratios (% males)		51	45	54	54
	Caesarian necropsy observations					
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations (litters)		1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
	Visceral malformations (litters)		2 (2)	3 (3)	0	1 (1)
	Skeletal malformations (litters)		0	2 (1)	0	3 (3)
	Fetal variations:					
	Gross external variations (litters)		0	0	0	0
	Visceral variations (litters)		4 (4)	2 (1)	10 (8)	0
	Skeletal variations (litters)		129 (16)	114 (18)	154 (19)	128 (17)

- = no noteworthy findings

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（COA566）

Report title: CGP 56697: An oral study for effect on pre- and postnatal development in rats
Study no.: [946159]

Effects on pre- and postnatal development, including maternal function

Species/strain: Rat/ Sprague-Dawley (Crl: COBS CD[SD]BR)
Duration of dosing: gestation day 6 through lactation day 20
Location in CTD: 4.2.3.5.3-1

Initial age: approximately 11 weeks (females)
Method of administration: oral by gavage
GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 19[redacted]
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF + 0.1% Tween 80

Special features: none

No effect dose level: Oral administration of CGP 56697 to pregnant rats produced evidence of embryotoxicity and maternal toxicity at 50 mg/kg, but not at doses ≤ 25 mg/kg. However, there were no effects on development seen in the F_1 generation at the 50 mg/kg level.
F_0 females: 25 mg/kg/day, F_1 males: 50 mg/kg/day, F_1 females: 50 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	5 (0.71 Arm and 4.29 Lmf)	25 (3.57 Arm and 21.4 Lmf)	50 (7.14 Arm and 42.9 Lmf)
F_0 females	No. pregnant:	24	24	25	26
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. pregnant did not deliver (implant only):	1	0	0	1
	Clinical observations:	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Gestation mean body weight (%)	393 g	±0	±0	-1.53
	Lactation mean body weight (%)	338 g	+1.48	-1.48	-0.30
	Gestation mean food consumption (%)	26.5 g/day	+0.75	±0	+1.89
	Lactation mean food consumption (%)	60.1 g/day	+0.83	-2.33	+1.83
	Mean duration of gestation (days) [a]	23.2	23.1	23.1	23.6**
	Abnormal parturition	0	0	0	0

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral study for effect on pre- and postnatal development in rats Study no.: 946159

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)	5 (0.71 Arm and 4.29 Lmf)	25 (3.57 Arm and 21.4 Lmf)	50 (7.14 Arm and 42.9 Lmf)
F_1 litters: Prewean (*Day 0 through Day 21 of lactation)*	No. litters evaluated:		24	24	25	26
	Mean no. of implantations:		14.2	14.6	15.1	15.5
	Mean% postimplantation loss		9.36	7.38	8.83	19.41
	Mean no. liveborn pups/litter:		13.4	13.5	13.8	12.3
	No. stillborn pups/litter [b]:		0.04	0.17	0.28*	0.19*
	Postnatal survival to Day 4 (%):		99.7	94.2	97.6	96.8
	Postnatal survival to weaning (%):		99.5	97.8	100	100
	No. of total litter losses:		0	0	0	0
	Mean pup body weights (g, day 21 pp):	Males	54.0	50.8	53.9	55.5
		Females	51.6	48.6	51.4	52.8
	Pup sex ratios (% males):		55.8	51.7	47.7	47.8
	Pup clinical signs:		-	-	-	-
F_1 males: Postwean (*Day 21 through Day 35 of lactation)*	No. litters evaluated:		23	23	25	24
	No. died or sacrificed moribund:		0	1 (unthrifty)	0	0
	Clinical observations:		-	-	-	-
	Mean body weights (g, day 35 pp) :		158	151	157	157
	Developmental parameter (mean day of response):					
	Righting reflex		0.0	0.0	0.0	0.0
	Pinna detachment		3.1	3.1	3.0	3.0
	Ear canal open		13.2	13.3	13.1	13.1
	Preputial separation		42.9	43.9	43.3	43.1
	Sensory function (mean no. of responses):					
	Preyer’s reflex		1.00	1.00	1.00	1.00
	Pupillary reflex (left and right)		1.00	1.00	1.00	1.00

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral study for effect on pre- and postnatal development in rats Study no.: 946159

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	5 (0.71 Arm and 4.29 Lmf)	25 (3.57 Arm and 21.4 Lmf)	50 (7.14 Arm and 42.9 Lmf)
F_1 males: Postwean (cont.)	Behavioral parameter:				
	Open field	-	-	-	-
	Passive avoidance (mean retention score minus mean learning score) [c]:	1.23	2.27	2.06	11.0*
	Grip strength	-	-	-	-
F_1 females: postwean (*Day 21 through Day 35 of lactation)*	No. litters evaluated:	23	23	25	24
	No. died or sacrificed moribund:	0	2	0	0
	Clinical observations:	-	-	-	-
	Mean body weights (g, day 35 pp):	136	130	135	137
	Developmental parameter (mean day of response):				
	Righting reflex	0.0	0.0	0.0	0.0
	Pinna detachment	3.1	3.1	3.0	3.0
	Ear canal open	13.1	13.3	13.0	13.1
	Vaginal patency	32.9	33.5	32.9	32.7
	Sensory function (mean no. of responses):				
	Preyer’s reflex	1.00	1.00	1.00	1.00
	Pupillary reflex (left and right)	0.99	1.00	1.00	1.00
	Behavioral parameter:				
	Open field	-	-	-	-
	Passive avoidance:	-	-	-	-
	Grip strength	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP 56697: An oral study for effect on pre- and postnatal development in rats Study no.: 946159

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	5 (0.71 Arm and 4.29 Lmf)	25 (3.57 Arm and 21.4 Lmf)	50 (7.14 Arm and 42.9 Lmf)
F_1 females: postwean (cont.)	Reproductive parameters				
	No. of females cohoused	23	23	25	24
	No. of females sperm positive:	23	22	23	24
	No. of pregnant females:	22	23	23	23
	No. of implantations:	17.5	16.0	17.8	17.1
	No. of viable pups:	14.9	15.1	16.2	15.7
	No. of stillbirth [b]	0.10	0.09	0.39	0.26*
	No. of postimplantation losses:	2.57	0.96	1.61	1.39
F_2 litters	No. litters evaluated	F_1 generation information, pre- and postweaning, is contained in the F_1 litters, F_1 males, and F_1 females tables. F_2 litters were not evaluated.			

- = no noteworthy findings

a = two-sided log-rank test.
b = Mantel trend test; Chi-bar square test.
c = two-sided T-maximin trend tests

* $p<0.05$, ** $p<0.01$.

2.6.7.15　新生児及び幼若動物を用いた毒性試験

2.6.7.15 A　離乳ラットを用いた毒性試験（COA566）

Report title: CGP56697: 13-week oral toxicity study in weanling rats　Study no.: [956088]

Species/strain: Rat/Tif:RAIf　Duration of dosing: 13 weeks　Location in CTD: 4.2.3.5.4-1

Initial age: 3 to 5 weeks　Duration of postdose: 28 days　GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted] 19[redacted]　Method of administration: oral by gavage　Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF + 0.1% Tween 80

Special features: Atypical study design, rather than standard juvenile toxicity assessments, the study was a repeat dose toxicity study in juvenile animals

No Observed Adverse-Effect Level: A clear no observed adverse-effect level was not demonstrated. However, the toxicologic profile of CGP56697 in weanling rats was considered to be similar to that observed in adult rats.

Daily dose (mg/kg)			0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals	Main		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery		M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Toxicokinetics [a]:										
Lmf	Concentration at 8h (µg/mL)	Day 1	<LOQ	<LOQ	16.8	13.2	31.8	38.2	31.7	26.8
		Day 91	<LOQ	<LOQ	11.0	14.1	19.3	31.4	19.0	30.8
Noteworthy findings:										
Died or sacrificed moribund:			0	0	0	0	0	0	0	1 (accidental)
Mean body weight (%) [b]:			441 g	278 g	+7.9	+0.7	-1.1	-9.0*	-5.0	-10.4**
Mean food consumption (%) [b]:			24 g/day	16 g/day	+4.2	+6.3	-4.2	-6.3	-4.2	±0
Clinical observations:										
pale feces			-	-	-	-	-	-	P	P
Ophthalmology:			-	-	-	-	-	-	-	-
Hearing test:			-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15 A　　離乳ラットを用いた毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP56697: 13-week oral toxicity study in weanling rats　　Study no.: 956088

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Hematology:									
↓Hemoglobin (mmol/L)		9.4	9.4	9.2	8.7[&]	8.7[&]	7.8[&]	7.8[&]	7.0[&]
↓Hematocrit (1)		0.46	0.45	0.45	0.43	0.43[&]	0.39[&]	0.39[&]	0.36[&]
↓Red blood cells (T/L)		8.37	7.96	8.93[&]	8.35	8.85	7.92	8.12[&]	7.48[&]
↓MCH (fmol)		1.13	1.18	1.03[&]	1.04[&]	0.98[&]	0.98[&]	0.96[&]	0.94[&]
↓MCV (f)		54.8	56.7	50.6[&]	51.5[&]	49.1[&]	49.0[&]	48.2[&]	48.8[&]
↑Reticulocytes (1)		0.023	0.020	0.018[&]	0.019	0.020	0.034[&]	0.039[&]	0.076[&]
↓Platelet count (G/L)		1058	1113	954	981[&]	931	858[&]	788[&]	895[&]
Red cell morphology									
anisocytosis		0	0	0	0	0	0	1[&]	1[&]
macrocytosis		0	0	0	0	0	0	0	1[&]
polychromasia		0	0	0	0	0	0	0	1[&]
target cells		0	0	0	0	0	0	1[&]	1[&]
anulocytes		0	0	0	0	1[&]	1[&]	1[&]	1[&]
Bone marrow morphology:									
M/E		1.32	1.35	1.58	1.57	1.15	1.22	1.04	1.13
pronormoblast (%)		0.9	0.8	1.4	1.6	1.1	1.2	1.7	1.8
Clinical biochemistry:									
↓ALP (U/L)		171	145	180	106[&]	166	118	126[&]	84[&]
↑AST (U/L)		76	72	72	72	79	85[&]	106[&]	125[&]
↑Cholinesterase (U/L)		209	1171	288[&]	1310	262[&]	1304	284[&]	1062
↓Triglyceride (mmol/L)		1.45	1.37	1.30	0.85[&]	0.99[&]	0.74[&]	0.72[&]	0.81[&]
↑Urea (mmol/L)		6.51	7.37	6.31	7.32	6.58	7.40	8.06[&]	9.27[&]
↓Glucose (mmol/L)		9.74	9.85	9.51	10.10	9.36	9.04	8.74[&]	7.70[&]

2.6.7.15 A　　離乳ラットを用いた毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP56697: 13-week oral toxicity study in weanling rats　　Study no.: 956088

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Clinical biochemistry (cont.):									
↓Thyroxine (T4) (nmol/L)		163.5	117.6	133.6[&]	103.8	118.0[&]	99.4[&]	120.0[&]	92.4[&]
↑TSH (ng/mL)		14.97	4.76	32.45[&]	6.16	40.83[&]	9.90	56.07[&]	18.92[&]
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Mean organ weights (%) [b]:									
Kidneys		2.70 g	1.90 g	+12.6	+9.5	+11.9	-3.7	+20.4##	+14.2*
Liver		16.2 g	8.73 g	-1.9	-1.4	-3.7	+2.6	+12.3	+39.7##
Spleen		0.72 g	0.50 g	+9.7	+4.0	+11.1	+12.0	+47.2**	+84.0##
Thymus		0.82 g	0.44 g	-11.0	+2.3	-19.5	-11.4	-29.3**	-9.1
Gross pathology:									
Mesenteric lymph node		10	10	10	10	10	10	10	10
Discolored		0	0	0	0	0	8	4	9
Enlarged		0	0	0	0	0	8	4	9
Exorbital lacrimal glands		10	10	10	10	10	10	10	10
Discolored		0	0	3	8	8	5	2	7
Spleen		10	10	10	10	10	10	10	10
Enlarged		0	0	0	0	0	0	2	7
Thymus		10	10	10	10	10	10	10	10
Small		0	0	0	0	0	0	4	0
Histopathology:									
Bone marrow (femur)		10	10	0	0	0	0	10	10
Hemosiderosis		0	0	NA	NA	NA	NA	5	9
Hypercellularity		0	0	NA	NA	NA	NA	0	8

2.6.7.15 A　　離乳ラットを用いた毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP56697: 13-week oral toxicity study in weanling rats　　Study no.: 956088

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology (cont.):									
Bone marrow (sternum)		10	10	10	10	10	10	10	10
Hemosiderosis		0	0	0	0	0	10	5	9
Hypercellularity		0	0	0	0	0	3	0	7
Kidney		10	10	10	10	10	10	10	10
Increased hyaline droplets		0	0	6	0	9	0	10	0
Increased pigment deposition		0	0	0	8	0	10	10	9
Liver		10	10	10	10	10	10	10	10
Altered bile duct		0	0	0	0	8	9	10	9
Pigment deposition		0	0	0	0	0	0	1	3
Mesenteric lymph node		10	10	10	10	10	10	10	10
Granulomatous inflammation		0	0	4	5	10	10	10	9
Small intestine		10	10	10	10	10	10	10	10
Granulomatous inflammation		0	0	0	0	0	1	2	3
Spleen		10	10	10	10	10	10	10	10
Congestion		3	0	6	0	4	1	10	8
Hemosiderosis		2	1	0	3	0	9	10	9
Thymus		10	10	10	10	10	10	10	10
Atrophy		0	0	0	0	1	0	7	1
Thyroid gland		10	10	10	10	10	10	10	10
Follicular cell hypertrophy		0	0	10	8	10	10	10	9
Pituitary		10	10	10	10	10	10	10	10
Cellular vacuolation		2	0	8	0	10	0	10	0

2.6.7.15 A　　離乳ラットを用いた毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP56697: 13-week oral toxicity study in weanling rats　　Study no.: 956088

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology (cont.):									
Exorbital lacrimal gland		10	10	10	10	10	10	10	9
Pigment deposition		0	0	0	0	0	1	6	1
Noteworthy findings:									
Recovery evaluation:									
Clinical observations:									
pale feces		-	-	NA	NA	-	-	P	P
Clinical biochemistry:									
↓Triglycerides		1.29	1.69	NA	NA	1.24	1.16	0.96	1.09
Mean organ weights (%) [b]:									
Kidneys		2.82 g	1.77 g	NA	NA	+7.1	+12.4	+11.7	+18.6*
Spleen		0.70 g	0.45 g	NA	NA	+14.3	+17.8	+22.9	+48.9**
Gross pathology:									
Mesenteric lymph node		5	5	0	0	5	5	5	5
Discolored		0	0	NA	NA	1	0	2	2
Enlarged		0	0	NA	NA	1	0	2	3
Exorbital lacrimal glands		5	5	0	0	5	5	5	5
Discolored		0	0	NA	NA	0	1	4	5
Spleen		5	5	0	0	5	5	5	5
Enlarged		0	0	NA	NA	0	0	1	1

2.6.7.15 A　　離乳ラットを用いた毒性試験（COA566，続き）

Report title: CGP56697: 13-week oral toxicity study in weanling rats　　Study no.: 956088

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		100 (14.3 Arm and 85.7 Lmf)		300 (42.9 Arm and 257 Lmf)		1000 (143 Arm and 857 Lmf)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Histopathology:									
Bone marrow (sternum)		5	5	0	0	5	5	5	5
Hemosiderosis		0	0	NA	NA	0	4	0	5
Kidney		5	5	0	0	5	5	5	5
Increased pigment deposition		0	0	NA	NA	2	5	4	5
Increased hyaline droplets		0	0	NA	NA	2	0	1	0
Liver		5	5	0	0	5	5	5	5
Pigment deposition		0	0	NA	NA	0	0	0	3
Mesenteric lymph node		5	5	0	0	5	5	5	5
Granulomatous inflammation		0	0	NA	NA	4	5	5	5
Small intestine		5	5	0	0	5	5	5	5
Granulomatous inflammation		0	0	NA	NA	1	0	3	2
Spleen		5	5	0	0	5	5	5	5
Increased hemosiderosis		0	1	NA	NA	0	4	5	5
Thyroid gland		5	5	0	0	5	5	5	5
Follicular cell hypertrophy		0	0	NA	NA	5	3	5	5
Pituitary		5	5	0	0	5	5	5	5
Cellular vacuolation		1	0	NA	NA	5	0	5	0
Exorbital lacrimal gland		5	5	0	0	5	5	5	5
Pigment deposition		0	0	NA	NA	0	0	5	3

- = no noteworthy findings; P = present; NA = not applicable; LOQ for lumefantrine: 0.019 µg/mL; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 3 animals of each gender from each dose group at 8 hours post dose on Day 1 and Day 91.
b = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
* $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnett's test); & $p<0.05$ (Steel test); ## $p<0.01$ (Dunn's test)

2.6.7.15 B　幼若ラットを用いた毒性試験（Arm）

Report title: Artemether: An oral juvenile development study in rats
Study no.: [0570013]

Species/strain: Rat, Wistar Hannover [Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGS BR]
Duration of dosing: postpartum day 7-21 for main study and recovery animals; postpartum day 7 for single dose animals (TK)
Vehicle/formulation: 0.5% Klucel HF + 0.1% Tween 80

Initial age: approximately 11weeks (at arrival)
Duration of postdose: Approximately 5 weeks
Location in CTD: 4.2.3.5.4-3

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: oral by gavage
GLP compliance: Yes

Special features: There was significant mortality associated with a dose of 100 mg/kg/day in both genders ranging from PPD 11-16. For this reason, at the direction of the Study Director, dosing was halted for the high dose group on 13 April, 2005. Subsequently, all animals remaining in the high dose were designated for the non-GLP cochlear evaluations (sacrificed PPD21) and thus there are no recovery data and limited in-life data for the high dose group.

No-Observed-Adverse-Effect Level: 10 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		10 (Arm)		30 (Arm)		100 (Arm)	
Number of animals	main	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
	recovery	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Toxicokinetics: (Day 21)									
Arm:	Cmax (ng/mL)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	129	94.7	NA	NA
	AUC (ng.h/mL)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	231.10	263.00	NA	NA
DHA	Cmax (ng/mL)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	129	73.5	NA	NA
	AUC (ng.h/mL)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	200.47	73.50	NA	NA
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	1	1	24	23
Body weight [a] (%, Day 56):		271 g	174 g	-0.37	+2.30	+2.21	-1.15	NA	NA
Clinical observations:									
Tremors		0	0	0	0	0	1	11	12
Activity decreased		0	0	0	0	0	1	1	7
Dehydration		0	0	0	0	1	1	19	15

2.6.7.15 B　幼若ラットを用いた毒性試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: An oral juvenile development study in rats　Study no.: 0570013

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		10 (Arm)		30 (Arm)		100 (Arm)	
Number of animals	main	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
	recovery	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Hematology (day 38):		-	-	-	-	-	-	NA	NA
Clinical biochemistry (day 17):									
↓AST		146	118	106	136	113	110	NA	NA
↓ALP		266	270	210	226	181	195	NA	NA
↑t-bilirubin		0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	NA	NA
Organ weights [a] (%):									
Liver		1.57 g	1.43 g	-2.5	+5.6	+8.9	+16.1**	NA	NA
Gross pathology:		16	16	16	16	16	15	20	17
Brain									
Discoloration, red		0	0	0	0	0	0	2	2
Mottled, soft		0	0	0	0	0	0	1	0
Hemorrhage		0	0	0	0	0	0	2	1
Histopathology:		10	10	10	10	10	9	16	12
Brain									
Congestion		0	0	0	0	1	0	5	3
Hemorrhage		0	0	0	0	0	0	11	10
Liver									
Hemopoeisis		4	1	5	4	6	5	12	5
Vacuolation		0	0	2	1	1	0	12	5
Kidneys									
Basophilia, tubule		0	0	0	1	2	3	7	1
Tubulonephrosis		0	0	0	0	1	0	15	11

2.6.7.15 B　　幼若ラットを用いた毒性試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: An oral juvenile development study in rats　　Study no.: 0570013

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)		10 (Arm)		30 (Arm)		100 (Arm)	
Number of animals	main	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
	recovery	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Pre-weaning evaluation:									
Eye opening (days 14-15)		-	-	-	-	-	-	NA	NA
Post-weaning evaluation:									
Acoustic startle (day 28)		-	-	-	-	-	-	NA	NA
Pupillary reflex (day 35)		-	-	-	-	-	-	NA	NA
Vaginal opening (days 32-34)		-	-	-	-	-	-	NA	NA
Preputial separation (days 42-46)		-	-	-	-	-	-	NA	NA

- = no noteworthy findings; NA = not applicable; LOQ for artemether and DHA: 20.0 ng/mL; ↑ = increase; ↓ = decrease

a = 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).

** p>0.01(Dunnett's test)

2.6.7.15 C　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats		Study no.: [0970453]
Species/strain: Rat/Wistar Hannover, Crl:WI(Han)	Duration of dosing: Group 1 to 3 – Days 7 to 13 post partum Groups 4 to 6 – Days 14 to 21 post partum Groups 7 to 9 – Days 22 to 28 post partum Groups 10 to 12 – Days 29 to 36 post partum	Location in CTD: 4.2.3.5.4-6
Initial age: Dams with litters – postpartum day 3 at arrival Dosing initiation on day 7, 14, 22 or 29 post partum	Duration of post dose for recovery animals: Groups 1 to 3: 65 days Groups 4 to 6: 58 days (except group 6 see note) Groups 7 to 9: 52 days Groups 10 to 12: 42 days NOTE: Group 6 dosing terminated on day 15. Post dose recovery = 78 days	GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted] and [redacted] 20[redacted]	Method of administration: Oral (gavage)	Vehicle/formulation: 0.5% (w/v) hydroxypropylcellulose (grade HF), NF, (Klucel), aqueous solution with 0.1% (v/v) Tween 80

Special features: Specialized brain and spinal cord histopathology conducted on tissues collected at necropsies performed at 72 hour post first dose, end of dosing and at end of recovery for each group. Each group had 38 animals/sex total assigned. 10/sex/group were designated TK animals; 8/sex/group designated for single dose and 72 hour pathology, 8/sex/group were designated for end of dose pathology and 12/sex/group were designated for recovery, functional assessments and recovery pathology.

No-Observed-Effect Level: Not established for standard toxicology endpoints. 80 mg/kg/day NOEL for neurological effects for days 7 to 13 post partum; 120 mg/kg/day NOEL for neurological effects for days 14 to 21, 22 to 28 and 29 to 36 post partum.

2.6.7.15 C　　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats　　Study no.: 0970453

Dosing interval: days 7 to 13 postpartum

Daily dose (mg/kg)			0 (Control; Group 1)		30 (Group 2)		80 (Group 3)	
Number of animals total (9 litters/group)			M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Toxicokinetics:								
Arm	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2806	617
		day 13	<LOQ	<LOQ	2008	369	<LOQ	20148
	Cmax (ng/mL)	day 7	<LOQ	<LOQ	671	66.6	769	83.2
		day 13	<LOQ	<LOQ	524	63.1	<LOQ	4890
DHA	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		day 13	<LOQ	<LOQ	171	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	Cmax (ng/mL)	day 7	<LOQ	<LOQ	187	17.7	159	13.7
		day 13	<LOQ	<LOQ	35.6	48.5	825	1250
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund:			0	0	2	2	9 [a]	9 [b]
Body weight day 13 post partum (%) [c]:			31.31 g	31.01 g	-2.6	-13.1#	-15.7##	-11.8#
Absolute body weight change day 13 (%) [c]:			14.79 g	14.74 g	-7.4	-20.2#	-26.9##	-17.0#
Clinical observations:								
Thin appearance			0	0	1	3	5	1
Dehydrated			0	0	1	1	1	0
Motor activity decreased			0	0	0	1	1	1
Labored respiration			0	0	0	0	0	1
Tremors			0	0	0	0	1	0

2.6.7.15 C　　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats　　Study no.: 0970453

Dosing interval: days 7 to 13 postpartum (cont.)

Daily dose (mg/kg)	0 (Control; Group 1)		30 (Group 2)		80 (Group 3)	
Number of animals total (9 litters/group)	M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Functional evaluations:						
Acoustic startle response	-	-	-	-	-	-
Pupillary reflex response	-	-	-	-	-	-
Open field/motor activity test	-	-	-	-	-	-
Passive avoidance test	-	-	-	-	-	-
Organ weights (brain):	-	-	-	-	-	-
Macroscopic findings (brain):	-	-	-	-	-	-
Microscopic findings (brain, spinal code):	-	-	NA	NA	- [d]	-

Dosing interval: days 14 to 21 postpartum

Daily dose (mg/kg)			0 (Control; Group 4)		30 (Group 5)		120 (Group 6) [e]	
Number of animals			M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Toxicokinetics:								
Arm	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 14	<LOQ	<LOQ	1363	1527	21205	19555
		day 21	<LOQ	<LOQ	292	<LOQ	-[e]	-[e]
	Cmax (ng/mL)	day 14	<LOQ	<LOQ	231	271	1770	2340
		day 21	<LOQ	<LOQ	160	80.1	-[e]	-[e]
DHA	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 14	<LOQ	<LOQ	457	522	8024	8647
		day 21	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-[e]	-[e]
	Cmax (ng/mL)	day 14	<LOQ	<LOQ	107	125	545	598
		day 21	<LOQ	<LOQ	47.4	40.2	-[e]	-[e]

2.6.7.15 C　　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats　　Study no.: 0970453

Dosing interval: days 14 to 21 postpartum (cont.)

Daily dose (mg/kg)	0 (Control; Group 4)		30 (Group 5)		120 (Group 6) [e]	
Number of animals	M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Noteworthy findings:						
Died or sacrificed moribund:	0	0	0	0	1[f]	5
Body weight day21 post partum (%) [c]:	51.87 g	50.05 g	-7.9#	-6.7*	-9.3##	-18.9**
Absolute body weight gain day 21(%) [c]:	17.91 g	17.67 g	-3.7	-5.7	-23.2**	-34.9**
Clinical observations:						
Thin appearance	0	0	0	0	3	6
Pale appearance	0	0	0	0	0	4
Dehydrated	0	0	0	0	0	1
Motor activity decreased	0	0	0	0	25	21
Abnormal gait	0	0	0	0	1	0
Ataxia	0	0	0	0	0	1
Tremors	0	0	0	0	18	12
Piloerection	0	0	0	0	10	9
Functional evaluations:						
Acoustic startle response	-	-	-	-	-	-
Pupillary reflex response	-	-	-	-	-	-
Open field/motor activity test	-	-	-	-	-	-
Passive Avoidance test	-	-	-	-	-	-
Organ weights (brain):	-	-	-	-	-	-
Macroscopic findings (brain):	-	-	-	-	-	-
Microscopic findings (brain, spinal code):	-	-	NA	NA	- [g]	-

2.6.7.15 C　　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats　　Study no.: 0970453

Dosing interval: days 22 to 28 postpartum

Daily dose (mg/kg)			0 (Control; Group 7)		30 (Group 8)		120 (Group 9)	
Number of animals			M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Toxicokinetics:								
Arm	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 22	<LOQ	<LOQ	<LOQ	148	2761	3136
		day 28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	Cmax (ng/mL)	day 22	<LOQ	<LOQ	80.9	57.5	889	952
		day 28	<LOQ	<LOQ	14.4	32.7	23.8	10.3
DHA	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 22	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	725	799
		day 28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	Cmax (ng/mL)	day 22	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	247	278
		day 28	<LOQ	<LOQ	11.7	16.2	81.7	10.2
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund:			0	0	0	0	0	0
Body weight day29 post partum (%) [c]:			97.51 g	88.56 g	-1.6	-4.2	-6.4*	-10.5**
Absolute body weight gain day 29 (%) [c]:			38.91 g	32.25 g	-2.2	-3.7	-21.2###	-28.2**
Clinical observations:			-	-	-	-	-	-
Functional evaluations:								
Acoustic startle response			-	-	-	-	-	-
Pupillary reflex response			-	-	-	-	-	-
Open field/motor activity test			-	-	-	-	-	-
Passive Avoidance test			-	-	-	-	-	-
Organ weights (brain):			-	-	-	-	-	-
Macroscopic findings (brain):			-	-	-	-	-	-
Microscopic findings (brain, spinal code):			-	-	NA	NA	-	-

2.6.7.15 C　　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats　　Study no.: 0970453

Dosing interval: days 29 to 36 postpartum

Daily dose (mg/kg)			0 (Control; Group 10)		30 (Group 11)		120 (Group 12)	
Number of animals			M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Toxicokinetics:								
Arm	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 29	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1500	2705
		day 36	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	173	<LOQ
	Cmax (ng/mL)	day 29	<LOQ	<LOQ	54.6	40.4	611	612
		day 36	<LOQ	<LOQ	24.4	12.5	29.4	46.5
DHA	AUC0-24 (ng.h/mL)	day 29	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	550	686
		day 36	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	Cmax (ng/mL)	day 29	<LOQ	<LOQ	19.8	13.9	248	180
		day 36	<LOQ	<LOQ	15.3	<LOQ	59.2	43.0
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund:			0	0	0	0	0	0
Body weight day37 post partum (%) [c]:			150.40 g	121.66 g	-1.4	+1.9	-2.6	-0.4
Absolute body weight gain day 37 (%) [c]:			54.82 g	36.51 g	-2.7	+0.47	-9.1**	-7.9
Clinical observations:			-	-	-	-	-	-
Functional evaluations:								
Acoustic startle response			-	-	-	-	-	-
Pupillary reflex response			-	-	-	-	-	-
Open field/motor activity test			-	-	-	-	-	-
Passive Avoidance test			-	-	-	-	-	-

2.6.7.15 C　　幼若ラットを用いた神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Report title: Artemether: A mechanistic oral (gavage) study to explore neurological effects in juvenile rats　　Study no.: 0970453

Dosing interval: days 29 to 36 postpartum (cont.)

Daily dose (mg/kg)	0 (Control; Group 10)		30 (Group 11)		120 (Group 12)	
Number of animals	M:38	F:38	M:38	F:38	M:38	F:38
Organ weights (brain):	-	-	-	-	-	-
Macroscopic findings (brain):	-	-	-	-	-	-
Microscopic findings (brain, spinal code):	-	-	NA	NA	-	-

- = no noteworthy findings; NA = not applicable; LOQ for artemether and DHA: 10.0 ng/mL

a = Includes pups missing from cage and presumed cannibalized

b = Excludes one female sacrificed due to a leg injury

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

d = In one animal (male no. 3027) given a single dose of 80 mg/kg on Day 7, a few necrotic neurons (severity grade of 1/slight) were detected in the cerebrum.

e = Dosing terminated early for group 6 (120 mg/kg/day) due to severe toxicity. Last dose administered on day 15 post partum. No end of dosing TK

f = Excludes one male sacrificed for humane reasons

g = In one animal (male no. 6027) given a single dose of 120 mg/kg/day on Day 14, numerous necrotic neurons in a focal area of the dentate gyrus (severity grade 3/mild) were noted.

# $p<0.05$, ## $p<0.01$, ### $p<0.001$ (Cochran and Cox test); * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnette LSD test)

2.6.7.16 局所刺激性試験（Arm）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	No. per group	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rabbit / NZW	topical (semi-occlusive application)	4 h	0.5 g/site	M: 1, F: 2	Mean erythema/eschar scores for the 3 animals were :0.00, 0.33, and 0.33, respectively; the mean edema score was 0.00 for all animals. Application of artemether resulted in mild, early-onset and transient signs of irritation (erythema and edema). These effects were reversible and not evident 48 h after treatment. The test compound did not cause staining. No corrosive effects were noted on the treated skin of any animal at any of the measuring intervals and no other clinical signs related to test article were observed. Artemether did not induce significant or irreversible damage to the skin. Based on the referred classification criteria (Commission Directive 2001/59/EC of August 2001), artemether is considered to be “not irritating” to rabbit skin.	Yes	[0520004]	4.2.3.6-1

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	No. per group	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat / Crl:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR	intramuscular	7 or 14 days	25	M: 2	Study purpose was to adapt method for histopathological processing of defined brain lesions. Slight body weight decrease day 7-14. Degenerative changes (central or total chromatolysis, eosinophilic cytoplasmic granulation) of neurons in different brain stem nuclei, mainly in auditory pathway (such as cochlear nucleus, nucleus of the trapezoidal body, nucleus olivaris and nucleus of the inferior colliculus). Also some local reactive changes consisting of astro- and/or microgliosis were present. Similar changes were present in some other nuclei such as nucleus cuneatus, pontine nuclei, nuclei facialis, and nuclei vestibularis. Not every nuclei was involved in all animals, but the lesions were generally more widespread and severe in animals treated for 14 days. The reactive changes were interpreted as a response to the neuronal damage in the affected areas.	No	[0410072]	4.2.3.7.3-1

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Species/ strain	Method of administration	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Dog / beagle	oral	3 or 8 days; 3 days + 6 day recovery	1000 [a]	M: 3	Investigated neurotoxicity after repeated administration using functional and histopathologic evaluations. Animals from [Study 0510001] acted as controls No effects on neurologic function and no histopathologic effects observed in the brain, spinal cord, or pars petrosum with the inner ear. An effect on the hearing threshold of the animals was observed at 20 dB, which, however, is considered to have no biological effect on the hearing function of the animals. Toxicokinetic	Yes [d]	[0510009]	4.2.3.7.3-2

Dose (mg/kg)	Day	AUC0-24 [b]			Cmax [c]		
		Arm	DHA	Lmf	Arm	DHA	Lmf
1000 [a]	1	1294	2253	156	486	1027	9.38
	3	52	363	264	29	187	14.4
	7	16	7	337	18	9	18.6

a = dose contained 143 mg/kg of Arm and 857 mg/kg of Lmf.

b = Arm / DHA: ng.h/mL, Lmf: µg.h/mL

c = Arm / DHA: ng/mL, Lmf: µg/mL

d = audiometric testing at the test facility (Novartis Pharma, Basel Swizerland), data evaluation at [redacted] Germany, histopathology processing and preliminary evaluations conducted at [redacted] Germany and cochlear histopathology evaluations conducted at [redacted] Germany were nonGLP.

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Species/ strain	Method of administration	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Dog / beagle	oral	3 or 8 days; 3 days + 6 day recovery	600 (Day 1) 300 (Day 2-8) [a]	M: 3	Investigated neurotoxicity after repeated administration using functional and histopathologic evaluations. Animals from [Study 0510001] acted as controls 600 mg/kg/day: serious adverse reactions on Day 1 (salivation, vomiting, tremors of head, cramps, staggered gait or recumbency). Dose reduced to 300 mg/kg. 300 mg/kg/day: Vomiting on Day 2 (4/6 animals) and Day 7 (2 animals). A decrease in food consumption during the first few days. Minimal hearing loss at 20 dB was observed that was considered not to impair hearing in dogs. No macroscopic or microscopic treatment-related changes were seen. No histopathologic changes in brain, spinal cord, or pars petrosum with inner ear. Toxicokinetics	Yes [b]	[0510009]	4.2.3.7.3-2

Dose (mg/kg)	Day	AUC0-24 (ng.h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		Arm	DHA	Arm	DHA
600	1	22500	13400	3360	2572
300	3	602	1390	130	609
300	7	73	186	49	144

a = the dose of artemether was reduced from 600 to 300 mg/kg as of day 2

b = audiometric testing at the test facility (Novartis Pharma, Basel Swizerland), data evaluation at [redacted] Germany, histopathology processing and preliminary evaluations conducted at [redacted] and cochlear histopathology evaluations conducted at [redacted] Germany were nonGLP.

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration</th><th>Dosing period</th><th>Doses (mg/kg)</th><th>No. per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP compliance</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Dog / beagle</td><td>oral (gelatin capsules)</td><td>8 days</td><td>0, 50, 150, 600</td><td>M: 4, F: 4</td><td>600 mg/kg: Vomiting, decreased food consumption and weight loss. Prolongation of QT intervals
150 mg/kg: Prolongation of QT intervals (females)
Histopathological examination of the brain stem did not reveal any morphological changes at all oral dose animals.
Toxicokinetics
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th rowspan="2">Day</th><th colspan="2">AUC0-t (ng.h/mL)</th><th colspan="2">Cmax (ng/mL)</th></tr>
<tr><th>Arm</th><th>DHA</th><th>Arm</th><th>DHA</th></tr>
<tr><td>600</td><td>1</td><td>1730</td><td>6600</td><td>208</td><td>795</td></tr>
<tr><td></td><td>7</td><td>250</td><td>125</td><td>27.8</td><td>19.2</td></tr>
</table>
After 50 and 150 mg/kg oral dosing, low levels (near the limit of quantitation) of both compounds were detected. No feasible calculation.</td><td>Yes</td><td>[970024]</td><td>4.2.3.7.3-3</td></tr>
</table>

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration</th><th>Dosing period</th><th>Doses (mg/kg)</th><th>No. per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP compliance</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Dog / beagle (cont.)</td><td>intramuscular</td><td>8 days</td><td>0, 20, 40, 80</td><td>M: 4, F: 4</td><td>80 mg/kg:1 female found dead on day 8
Reduced activity Day 7/8 (all animals) some with salivation and vomiting. Prolongation of QT interval without any changes in ECG recordings.
40 mg/kg: Individual dogs with salivation and reduced activity, neurologic exam showed decreased activity. Prolongation of QT interval without any changes in ECG recordings.
All i.m. groups showed treatment-related neuronal chromatolysis, necrosis, and microgliosis. At 20 mg/kg, the incidence and severity were marginal.
Toxicokinetics
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th rowspan="2">Day</th><th colspan="2">AUC0-t (ng.h/mL)</th><th colspan="2">Cmax (ng/mL)</th></tr>
<tr><th>Arm</th><th>DHA</th><th>Arm</th><th>DHA</th></tr>
<tr><td>20</td><td>1</td><td>2050</td><td>314</td><td>219</td><td>40.3</td></tr>
<tr><td></td><td>7</td><td>5350</td><td>307</td><td>294</td><td>19.0</td></tr>
<tr><td>40</td><td>1</td><td>5630</td><td>370</td><td>461</td><td>41.4</td></tr>
<tr><td></td><td>7</td><td>12800</td><td>335</td><td>825</td><td>20.4</td></tr>
<tr><td>80</td><td>1</td><td>11000</td><td>937</td><td>985</td><td>85</td></tr>
<tr><td></td><td>7</td><td>20800</td><td>456</td><td>1180</td><td>33.7</td></tr>
</table></td><td>Yes</td><td>[970024]</td><td>4.2.3.7.3-3</td></tr>
</table>

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Species/ strain	Method of administration	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Dog / beagle	intramuscular	5 or 30 days	0, 20	0 = M:1, 20 = M:3	1 dog sacrificed moribund Day 28 with transient episodes of tremor, swaying gait, restless and aggressive behavior. 1 dog had tonic-clonic convulsions ending in opisthotonus on Day 30 (necropsy day) Injection site changes (treated and controls: lymphangiectasis, necrosis, and inflammation Day 5 and 30. After 30 days, granulation tissue, granulomas, and muscle regeneration were present. Reduced food consumption during weeks 3 and 4. Reduced RBC, HGB, HCT, MCV, MCH at week 5, slight increase in AST and plasma triglycerides day 5 and 30. Increased protein and globulin, decreased albumin/globulin ratio and decreased albumin and calcium (1/3, Day 30). Increased liver and kidney weights, without histopathology; decreased thymic weight with atrophy in 1/3 dogs. Day 30 (included Day 28 moribund sacrifice): neuronal chromatolysis and microgliosis around damaged cells seen predominately in the cerebellar roof nuclei (3/3), pontine (3/3), vestibular (3/3) and cochlear (2/3) nuclei and in the paralemniscal/raphe region (2/3). Occasional degeneration of nerve fibers probably represented a secondary response to nerve cell damage. Also thymic atrophy (2/3), splenic hemosiderosis and increased extramedullary hematopoeisis (3/3), and liver Kuppfer cells had pigment deposition (2/3). Widespread neuronal necrosis in cerebral cortex and hippocampus with features of eschemic nerve cell damage and probably secondary in character in moribund animal. Also moderate bronchopheumonia and marked thymic atrophy, likely secondary to poor condition.	Yes	[966141]	4.2.3.7.3-4

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration</th><th>Dosing period</th><th>Doses (mg/kg)</th><th>No. per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>GLP compliance</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Dog / beagle</td><td>intramuscular</td><td>8 days</td><td>40</td><td>M: 2</td><td>The study purpose was to adapt the method for the histology processing of the defined brain lesions as well as the cochlea, to confirm the neuropathologic brain lesions seen in previous studies and support a subsequent neurotoxicity study in dogs.
Moderate subdued behavior with mild tremor and mild papebral closure of the eyes on Day 8 (no. 349). Progressive weight loss and decreased food consumption (no. 350).
Microscopic degenerative changes: central and chromatolysis, eosinophilic cytoplasmic granulation, spheroids, apoptosis and dark neurons) of neurons present in different nuclei, mainly of the brain stem in both animals. No changes in either dog in the following structures: left and right ganglion spirale, both vestibule-cochlear nerves and the Corti’s organ.
Toxicokinetics:
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th rowspan="2">Animal no.</th><th rowspan="2">Day</th><th colspan="2">AUC0-24 (ng.h/mL)</th><th colspan="2">Cmax (ng/mL)</th></tr>
<tr><th>Arm</th><th>DHA</th><th>Arm</th><th>DHA</th></tr>
<tr><td>40</td><td>349</td><td>1</td><td>6780</td><td>753</td><td>868</td><td>131</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3</td><td>12051</td><td>481</td><td>1040</td><td>33.0</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>7</td><td>10651</td><td>480</td><td>1060</td><td>33.1</td></tr>
<tr><td></td><td>350</td><td>1</td><td>3639</td><td>980</td><td>471</td><td>159</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3</td><td>5777</td><td>432</td><td>457</td><td>33.4</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>7</td><td>5097</td><td>378</td><td>416</td><td>24.0</td></tr>
</table></td><td>No</td><td>[0410073]</td><td>4.2.3.7.3-5</td></tr>
</table>

2.6.7.17 A　その他の毒性試験：神経毒性に関する探索的試験（Arm，続き）

Species/ strain	Method of administration	Dosing period	Doses (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Dog / beagle	intramuscular	8 days or 3 days with 6 days recovery (treated groups only)	0, 10, 40	M: 3	40 mg/kg/day: single vomiting incidence with subsequent decreased food consumption and minimal weight loss. No effects on neurologic or auditory function were observed. Microscopically, mild damage to central but not peripheral auditory pathway and cochlear nucleus, neurons of the reticular nuclei, nucleus olivaris, and caudal colliculus. No microscopic lesions were observed in animals treated 3 days and allowed a 6 day recovery. 10 mg/kg/day: No findings. Toxicokinetics	Yes [a]	[0510001]	4.2.3.7.3-6

Dose (mg/kg)	Day	AUC0-24 (ng.h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		Arm	DHA	Arm	DHA
10	1	949	377	82.1	47.2
	3	1610	271	182.0	25.8
	7	1833	262	209.0	30.1
40	1	5126	948	441.8	171.8
	3	10247	573	770.3	34.0
	7	7992	469	689.3	33.0

a = audiometric testing at the test facility (Novartis Pharma, Basel Swizerland), data evaluation at [redacted] Germany, histopathology processing and preliminary evaluations conducted at [redacted] Germany and cochlear histopathology evaluations conducted at [redacted] Germany were nonGLP.

2.6.7.17 B　その他の毒性試験：皮膚感作性

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	No. per group	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mouse / BALB/c	topical	3 days	0, 7.5, 75, 750 [0,0.3, 3, 30% (w/v)]	F: 6	Dose-dependent reduction in body weight, statistically significant at 30%. Decreased lymph node weights and statistically significant decrease in cell counts at 30%. Flow cytometry of lymph node cells revealed elevated relative counts of CD4 blasts and CD4/CD25 positive cells indicating activation of lymphocytes. Overall pattern did not show concurrent decrease in relative counts of CD4 T cells and increase in relative counts of B cells as was seen in DNCB positive control group. Therefore the changes were not considered relevant. An *in silico* search for artemether sub-structures with a potential to form covalent bonds with self-proteins resulted in the structural alert "aldehyde precursor" produced by DEREK software. Whether this reaction takes place depends on the nature of the complete chemical and the conditions in the skin after the chemical penetrates into the skin. However, in the present study the chemical alert pointing to contact allergy potential of artemether was not confirmed. In conclusion, artemether was not a skin sensitizer in this assay.	Yes	[0517008]	4.2.3.6-2

2.6.7.17 C　その他の毒性試験：光安全性評価（COA566）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] (mg/kg)	No. per group	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mouse / Ibm:MORO-hr (SPF)	oral	1 day	0, 100, 300, 1000	M: 2, F: 2	Decreased body weight in all except 300 mg/kg group on Day 1, attributed to stress of handling, not test article. Increased body weight in positive control (8-methoxypsoralene) males on Day 2 due to edema. Erythemas and edemas were observed only in the positive control group. No skin reactions were observed in the irratiated control or test article groups. CGP56697 showed no phototoxic potential in albino hairless mice in this study.	Yes	[956010]	4.2.3.7.7-3

a = doses of 100, 300, and 1000 mg/kg contained artemether and lumefantrine in 14.3 / 85.7 mg/kg, 42.9 / 257 mg/kg, and 143 / 857 mg/kg, respectively

2.6.7.17 D　その他の毒性試験：光安全性評価（Arm）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	No. per group	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
NA	UV/Vis absorption spectrum	NA	NA	NA	Artemether does not absorb light significantly within the UV-B/A and visible range. Thus, photochemical activation by sunlight is unlikely.	No	[0517004]	4.2.3.7.7-1

NA = not applicable

2.6.7.17 E　その他の毒性試験：光安全性評価（Lmf）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	No. per group	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
NA	UV/Vis absorption spectrum	NA	NA	NA	Lumefantrine absorbs light significantly within the UV-B and –A range with UV maxima (extinction coefficients) of 300 nm (13900 l/mol/cm) and 340 nm (12600 l/mol/cm). Due to the significant light absorption of lumefantrine within the natural sunlight, photochemical activation may not be excluded.	No	[0517005]	4.2.3.7.7-2
Mouse / Ibm:MORO-hr (SPF)	oral	1 day	0, 85, 250, 850	M: 2, F: 2	A general dose-independent decrease in body weight gain was observed on Day 1 in all groups, including control. This was attributed to the stress of handling. No skin reactions were observed. Lumefantrine showed no phototoxic potential in albino hairless mice in this study.	Yes	[956011]	4.2.3.7.7-4

NA = not applicable

2.6.7.17 F　その他の毒性試験：不純物の安全性評価

Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	Comments and noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
S. typhimurium TA 97a, 98, 100, 102, 1535	*In vitro*	類縁物質B* 1st experiment (plate incorporation): 8-5000 µg/plate (±S9) 2nd experiment (pre-incubation): 156.25-5000 µg/plate (TA1535, TA98, TA100: ±S9; TA97a: +S9; TA102: +S9) 78.13-2500 µg/plate (TA97a, TA102: –S9) 3rd experiment (plate incorporation): 625-5000 µg/plate (TA102: +S9)	類縁物質B* did not show evidence of a mutagenic potential under the conditions described above and using standard mutagenicity criteria.	Yes	[0970412]	4.2.3.7.6-1
S. typhimurium TA 97a, 98, 100, 102, 1535	*In vitro*	類縁物質C* 1st experiment (plate incorporation): 8-5000 µg/plate (±S9) 2nd experiment (pre-incubation): 156.25-5000 µg/plate (± S9) 3rd experiment (pre-incubation): 43.75-700 µg/plate (TA1535, TA97a, TA98, TA100; - S9) 21.88-350 µg/plate (TA102; -S9)	類縁物質C* did not show evidence of a mutagenic potential under the experimental conditions used and applying standard mutagenicity criteria.	Yes	[0970414]	4.2.3.7.6-2

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17 G　その他の毒性試験：トキシコキネティクス

<table>
<tr><th>Species/ strain</th><th>Method of administration</th><th>Duration of dosing</th><th>Doses (mg/kg)</th><th>No. per group</th><th>Comments and noteworthy findings</th><th>GLP compliance</th><th>Study number</th><th>Location in CTD</th></tr>
<tr><td>Rat/ Crl:WI(Glx/BRL/ Han)IGS BR (SPF)</td><td>oral (gavage)</td><td>2 weeks</td><td>0, 20 [2.86+17.1], 200 [28.6+171]</td><td>M:10, F:10</td><td>200 mg/kg: decreased stool (F), decreased body weight in male and female rats
Toxicokinetics (artemether):
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th rowspan="2">Day</th><th colspan="2">AUC0-24 (ng.h/mL)</th><th colspan="2">Cmax (ng/mL)</th></tr>
<tr><th>Male</th><th>Female</th><th>Male</th><th>Female</th></tr>
<tr><td>20</td><td>1</td><td>104</td><td>309</td><td>107</td><td>130</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>203</td><td>240</td><td>132</td><td>174</td></tr>
<tr><td></td><td>14</td><td>30</td><td>177</td><td>38.5</td><td>122</td></tr>
<tr><td>200</td><td>1</td><td>3417</td><td>16990</td><td>815</td><td>3230</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>700</td><td>2982</td><td>635</td><td>1250</td></tr>
<tr><td></td><td>14</td><td>198</td><td>1243</td><td>65.2</td><td>402</td></tr>
</table>
Toxicokinetics (DHA):
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th rowspan="2">Day</th><th colspan="2">AUC0-24 (ng.h/mL)</th><th colspan="2">Cmax (ng/mL)</th></tr>
<tr><th>Male</th><th>Female</th><th>Male</th><th>Female</th></tr>
<tr><td>20</td><td>1</td><td>234</td><td>206</td><td>194</td><td>83.5</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>174</td><td>115</td><td>87.3</td><td>96.7</td></tr>
<tr><td></td><td>14</td><td>45</td><td>87</td><td>57.5</td><td>82.3</td></tr>
<tr><td>200</td><td>1</td><td>12103</td><td>7160</td><td>2630</td><td>1390</td></tr>
<tr><td></td><td>3</td><td>1080</td><td>4384</td><td>435</td><td>1400</td></tr>
<tr><td></td><td>14</td><td>365</td><td>2038</td><td>141</td><td>592</td></tr>
</table></td><td>Yes</td><td>[0570030]</td><td>4.2.3.7.7-5</td></tr>
</table>