2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略語一覧 5
1 まとめ 7
2 単回投与毒性 8
2.1 マウスを用いた単回投与毒性試験 8
3 反復投与毒性 8
3.1 マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験 8
3.2 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験 9
3.3 ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 10
3.4 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 11
3.5 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 12
3.6 ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 14
3.7 ラットを用いた 13 週間経口投与／皮下投与毒性試験（SOM230 併用） 15
3.8 ラットを用いた 3 日間持続静脈内投与毒性試験 16
3.9 ラットを用いた 2 週間持続静脈内投与毒性試験 17
3.10 イヌを用いた単回漸減投与毒性試験 18
3.11 イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験 18
3.12 イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 19
3.13 イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 20
3.14 イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 21
3.15 イヌを用いた 4 日間静脈内反復投与毒性試験 22
3.16 イヌを用いた 14 日間静脈内持続投与毒性試験 23
4 遺伝毒性 24
4.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験スクリーニング 24
4.2 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 24
4.3 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験 25
4.4 培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常誘発性試験 25
4.5 ラットを用いた小核試験 25
4.6 コメットアッセイ 25
5 がん原性 26
5.1 マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験 26
5.2 ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験 27
6 生殖発生毒性 28
6.1 ラットを用いた受胎能及び初期胚発生毒性試験 28

6.2 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験 29
6.3 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験（LCI698 の比較） 30
6.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 31
6.5 ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験 31
6.6 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 32
6.7 幼若ラットを用いた 4 週間用量設定毒性試験 33
6.8 幼若ラットを用いた 4 週間投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 33
7 局所刺激性 35
7.1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 35
8 その他の毒性試験 35
8.1 光毒性試験 35
8.2 皮膚感作性試験 35
8.3 毒性の発現機序に関する検討試験（肝臓及び甲状腺） 36
8.4 不純物の安全性試験 37
8.4.1 不純物 D*及び不純物 E*の微生物を用いた復帰突然変異試験 38
8.4.2 TOX2/LCI699 の微生物を用いた復帰突然変異試験 38
8.4.3 不純物 D*及び不純物 E*のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び小核試験 39
8.4.4 TOX2/LCI699 のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び小核試験 39
9 考察及び結論 40
10 参考文献 43

表 一 覧

Table 1-1 主要毒性試験一覧 7
Table 3-1 マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 9
Table 3-2 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 10
Table 3-3 ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 11
Table 3-4 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 12
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 13
Table 3-6 ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 14
Table 3-7 ラットを用いた 13 週間経口投与（SOM230 併用）試験における TK パラメータ 16
Table 3-8 ラットを用いた 3 日間持続静脈内投与毒性試験における血漿中薬物濃度 17
Table 3-9 ラットを用いた 2 週間持続静脈内投与毒性試験における血漿中薬物濃度 18

Table 3-10 イヌを用いた単回漸減投与毒性試験における TK パラメータ 18
Table 3-11 イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 19
Table 3-12 イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 20
Table 3-13 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 21
Table 3-14 イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 22
Table 3-15 イヌを用いた 4 日間静脈内反復投与毒性試験における TK パラメータ 23
Table 3-16 イヌを用いた 14 日間静脈内持続投与毒性試験における TK パラメータ 24
Table 5-1 マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験における TK パラメータ 27
Table 5-2 ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験における TK パラメータ 28
Table 6-1 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験における TK パラメータ 30
Table 6-2 LCI699 のラットにおける TK パラメータ 31
Table 6-3 LCI698 のラットにおける TK パラメータ 31
Table 6-4 ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験における TK パラメータ 32
Table 6-5 幼若ラットを用いた 4 週間投与毒性試験における TK パラメータ 35
Table 8-1 不純物 D*及び不純物 E*のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 39
Table 8-2 TOX2/LCI699 のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 40

略語一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AhR	aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
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
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
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
CAR	constitutive androstane receptor	構成的アンドロスタン受容体
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CS	Cushing’s syndrome	クッシング症候群
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNCB	1-chloro-2,4-dinitrobenzene	-
ECG	electrocardiogram	心電図
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	ヘモグロビン量
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節測定法
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無作用量
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PXR	pregnane x receptor	プレグナン X 受容体
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QTc interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
RBC	red blood cells	赤血球
RO	reverse osmosis	逆浸透
SOM230	somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
UDP-GT	uridine 5' – diphosphate glucuronic acid transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A 領域
UV-B	ultraviolet-B	紫外線 B 領域

1 まとめ

LCI699 は 11β-水酸化酵素（CYP11B1）阻害剤であり，クッシング症候群（CS）患者の治療薬として開発された。LCI699 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，がん原性試験，生殖発生毒性試験，及びその他の毒性試験（皮膚刺激性試験，皮膚感作性試験，肝毒性に関する探索的試験，光安全性試験，不純物の毒性試験）を実施した。主な毒性試験の一覧を Table 1-1に示す。

主要な毒性試験は，医薬品規制調和国際会議（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（GLP）に準拠して実施した。

毒性試験には，毒性試験の供試動物として一般的なマウス，ラット，ウサギ及びイヌを使用した。毒性試験で用いた LCI699 はリン酸塩又は遊離塩基のいずれかである。毒性試験の用量及び濃度は遊離塩基として記載する。投与経路には，予定されている臨床投与経路である経口投与を選択した。

Table 1-1 主要毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性試験	経口	マウス
反復投与毒性試験		
用量漸増	経口	イヌ
2 週間	経口	マウス，ラット，イヌ
4 週間	経口	ラット，イヌ
13 週間	経口	マウス，ラット，イヌ
26 週間	経口	ラット
39 週間	経口	イヌ
3 日間	静脈内（持続投与）	ラット
用量漸増及び 4 日間	静脈内（持続投与）	イヌ
2 週間	静脈内（持続投与）	ラット，イヌ
遺伝毒性試験		
復帰突然変異	*In vitro*	ネズミチフス菌
小核	*In vitro*	TK6 細胞
染色体異常	*In vitro*	ヒト末梢血リンパ球
小核	経口	ラット
コメットアッセイ	経口	ラット
がん原性試験		
104 週間	経口	マウス，ラット
生殖発生毒性試験		
受胎能及び初期胚発生	経口	ラット

試験の種類及び期間		投与経路	動物種
胚・胎児発生		経口	ラット，ウサギ
出生前及び出生後の発生		経口	ラット
幼若動物における毒性試験			
4 週間（生後 28～55 日）		経口	ラット
その他の毒性			
皮膚刺激性		局所	ウサギ
皮膚感作性（LLNA）		局所	マウス
光毒性		*In vitro*	
肝毒性（毒性機序検討）		経口	ラット
不純物安全性	胚・胎児発生	経口	ラット
	Ames 試験	*In vitro*	細菌
	4 週間+小核	経口	ラット

2 単回投与毒性

2.1 マウスを用いた単回投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.5-0680189] の目的は，LCI699 を単回経口投与後の急性毒性を評価することであった。1 群雌雄各 5 例の CD-1 マウスに精製水中の LCI699 を 0（媒体），50，100，125 及び 150 mg/kg の用量で投与した。150 mg/kg 群の雌雄各 1 例が投与後 30 分以内に死亡した。150 mg/kg 群の別の雌 1 例で投与 30 分後に異常歩行，異常姿勢及び振戦が認められ，投与 4 時間後に死亡した。いずれの用量でも剖検変化はみられなかった。125 mg/kg ［無作用量（NOEL）］までの用量では毒性変化がみられず忍容性は良好であった。

3 反復投与毒性

3.1 マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-0670273] は，LCI699 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 5 例の CD-1 系マウスに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），10，50，100 及び 200 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。

一般状態の変化として，50 mg/kg/日以上の群で攻撃性反応，接触過敏反応，自発運動の亢進，間代性痙攣及び筋攣縮，肛門の汚れ，被毛の汚れ，脱水，円背位，外観の乱れ及び呼吸の増加が認められた。体重及び体重増加量の増加が，100 mg/kg/日以上の群で認められた。

血液学的検査に投薬の影響は認められなかった。血液生化学的検査では，200 mg/kg/日群の雌でカルシウムの軽度な増加及び 100 mg/kg/日以上の群で ALT の増加が認められた。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日以上の群で副腎重量の増加及び 200 mg/kg/日群の雄で胸腺重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では，50 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加，肝臓の細胞質にオイルレッド O 染色陽性の中性脂肪滴を有する微小空胞化，軽微から中等度の肝細胞肥大，200 mg/kg/日群で高度の多巣性の小葉中心性肝細胞壊死が 1 例，100 mg/kg/日以上の群で副腎皮質の肥大が認められた。

トキシコキネティクス（TK）試験では曝露量に雌雄差が認められなかった。

以上のことから，無毒性量（NOAEL）は 10 mg/kg/日，最大耐量（MTD）は 100 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-1　　マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg)	試験日	AUC(0-24h) (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
10	13～14	8420	5940	3510	3320
50	13～14	105000	81100	18200	16000
100	13～14	198000	201000	26500	28600
200	13～14	428000	242000	38400	27400

Source: Table 2.6.7.6-0670273

3.2　　マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7A-0770695] は，LCI699 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 CD-1 系マウスに精製水中の LCI699 を 0（媒体），10，30，100 又は 200 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。

本薬投与に関連した死亡が，200 mg/kg/日群で初回投与後（試験 1 日の投与 1～2 時間後）に雌雄各 3 例に認められたため，2 回目投与後の試験 3 日に残りの生存全例を剖検した。

死亡及び／又は安楽死処分前の一般状態の変化として，接触過敏反応，自発運動の亢進，筋攣縮，努力性呼吸，流涎，運動失調，眼瞼下垂，立毛，呼吸の増加，腹部膨満，糞量の減少又は無便，間代性痙攣，脱水，流涙，外観の蒼白化，削痩，冷感，自発運動の減少，円背位及び／又は下腹部の汚れが認められた。病理組織学的検査では，200 mg/kg/日の用量を 2 回投与された雌雄（試験 3 日に剖検）の肝臓で，肝細胞に細胞質グリコーゲンの増加及び有糸分裂の増加が認められた。有糸分裂の増加は，本薬投与に関連する明らかな変性性変化がないことから，細胞のターンオーバー亢進に起因した変化と考えられた。直接の死因は不明であった。

10 mg/kg/日群では，本薬投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。30 mg/kg/日群では，攻撃性及び円背位（雄）並びに接触過敏反応，自発運動の亢進，眼瞼下垂，立毛，腹部膨満及び餌こぼし（雌雄）が認められた。100 mg/kg/日群では，接触過敏反応，異常発声，自発運動の亢進，筋攣縮，眼瞼下垂，立毛，腹部膨満，円背位，自発運動の減少，脱水及び流涎（雌雄），攻撃性（雄のみ）並びに音に対する過敏反応，誘発性痙攣，運動失調，呼吸の増加，外観

／眼の蒼白化，冷感，過度の身づくろい及び受皿の床敷上における過度の被毛（雌のみ）が認められた。

100 mg/kg/日群の雌雄で，体重，体重増加量及び摂餌量が増加したが，自発運動の亢進による餌こぼしが摂餌量の変化に影響したと考えられた。10 mg/kg/日以上の群の雄で，体重，体重増加量及び摂餌量が対照群に比べて軽度に減少した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では，100 mg/kg/日群の雄で網状赤血球数の低下及び ALT の上昇（約 2 倍）が認められた。

器官重量の変化として，30 及び 100 mg/kg/日群で肝臓重量の増加が認められた。30 及び 100 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の減少，副腎及び卵巣重量の増加，30 及び 100 mg/kg/日群で子宮重量の減少がみられたが関連した病理組織学的変化は認められなかった。

病理組織学的検査では，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日群のみの雌で，肝臓の細胞質の空胞化，小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝臓の変化は，雌よりも雄で感受性が高かった。

TK 試験では，曝露量に雌雄差が認められなかった。雌雄における AUC の用量比を上回る曝露量の増加が認められた。試験 1 日に比較して，反復投与後の曝露量に差が認められなかった。

以上のことから，毒性標的器官は肝臓，胸腺，副腎，子宮及び卵巣であった。試験条件下での MTD 及び無毒性量は 30 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-2　　マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量	試験日	AUC0-24h (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
(mg/kg)		雄	雌	雄	雌
10	1	12200	13600	4060	4060
	72	9460	7460	3320	3550
30	1	67700	89400	10400	12000
	72	61500	52000	14000	13300
100	1	338000	477000	28600	35000
	72	276000	301000	31900	34100
200	1	533000	524000	44000	54500

Source: Table 2.6.7.7A-0770695

3.3　　ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-0560244] は，LCI699 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群雌 5 例の Wistar 系ラットに，0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液の LCI699 を 0（媒体），30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。

本薬投与に関連した死亡が，300 mg/kg/日群の 4 例で認められた。残りの生存例は，試験 2 日から残りの試験期間中，300 mg/kg/日から 200 mg/kg/日に減量して投与した。

すべての投薬群で，体重増加量及び摂餌量が増加した。

血液学的検査では，100 mg/kg/日以上の群で RBC，HCT，HGB の増加，並びに MCV の低下が認められた。

血液生化学的検査では，すべての投薬群で ALP，リン，尿素の上昇がみられ，100 mg/kg/日以上の群でカルシウムの上昇，300/200 mg/kg/日群でトリグリセリドの減少が認められた。

器官重量の変化として，30 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加，卵巣重量の増加，子宮重量の減少，脾臓重量の増加が認められた。

剖検では，100 mg/kg/日以上の群で肝臓の大型化，子宮の小型化が認められた。

病理組織学的検査では，30 mg/kg/日以上の群で肝臓の空胞化，肥大及び分裂像の増加，雌性生殖器では卵胞の変性，萎縮，膣の粘液分泌及び子宮の萎縮，100 mg/kg/日以上の群で甲状腺濾胞の肥大／過形成及び副腎球状帯の空胞化が認められた。300/200 mg/kg/日群の 1 例で肝臓の壊死，100 mg/kg/日群で脾臓の造血亢進が認められた。

TK 試験では，用量比を下回る曝露量の増加が認められた。

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

用量	試験日	AUC(0-24h) (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
(mg/kg)		雄	雌	雄	雌
30	1	NA	97400	NA	6690
	8	NA	39700	NA	4630
100	1	NA	181000	NA	13200
	8	NA	81700	NA	8440
300/200	1	NA	364000	NA	16500
	8	NA	NC	NA	12900

Source: Table 2.6.7.6-0560244
NA: Not applicable, NC: not calculated

3.4　　ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7B-0670141] は，LCI699 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 10 例の Wistar 系ラットに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），1，5 及び 50 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 6 例を回復性試験群（対照群及び 50 mg/kg/日群）として設定し，投与期間終了後，4 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

一般状態の変化として，50 mg/kg/日群で流涎が認められたが，休薬 5 日までに認められなかった。50 mg/kg/日群の雌で投与 8 日以降に体重及び体重増加量が増加したが，休薬期間後に回復性が示唆された。摂餌量に本薬投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査に投薬の影響は認められなかった。

器官重量の変化として，1 mg/kg/日以上の群で子宮重量の減少，5 mg/kg/日以上の群で卵巣重量の増加，50 mg/kg/日群で肝臓重量の増加が認められた。50 mg/kg/日群で雌の副腎，雌の腎臓及び雄の甲状腺の重量が増加したが，休薬期間後に回復性が示唆された。

剖検では，50 mg/kg/日群で肝臓の大型化，50 mg/kg/日群の雌で子宮の小型化又は菲薄化が認められた。

病理組織学的検査では，50 mg/kg/日群で肝細胞細胞質の空胞化（脂質陽性，小葉中心域から中間帯）及び肥大（小葉中心性）が認められた。肝細胞肥大は 8 週間の休薬期間後に回復したが，空胞化は休薬期間後も認められ，部分的な回復性が示唆された。50 mg/kg/日群で子宮の萎縮が認められたが，休薬期間後に部分的に回復した。5 mg/kg/日以上の群で卵胞の変性，50 mg/kg/日群で膣の粘液分泌，50 mg/kg/日群で副腎皮質束状帯に肥大及び細胞質の空胞化が認められたが，これらの変化は休薬期間後に回復性が示唆された。50 mg/kg/日群で腎臓及び膀胱の混合性炎症細胞を伴う過形成が認められた。

TK 試験では，曝露量に雌雄差が認められなかった。雌雄における AUC の用量依存的な増加がみられた。試験 1 日に比較して，反復投与後の曝露量に差が認められなかった。

以上のことから，毒性標的器官は，肝臓，雌性生殖器，副腎，甲状腺及び腎臓であった。無毒性量は雄ラットで 5 mg/kg/日，雌ラットで 1 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-4　　ラットを用いた 4 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	AUC0-24 (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1	1	1950	2300	502	580
	29	2890	2290	548	581
5	1	17200	15400	2390	2830
	29	17700	13100	2670	3100
50	1	186000	151000	12600	12700
	29	130000	198000	14100	16000

Source: Table 2.6.7.7B-0670141

3.5　　ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

本試験[Table2.6.7.7C-0770713]は，LCI699 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 16 例の Wistar 系ラットに精製水中の LCI699 を 0（媒体），0.5，5 及び 50 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 6 例を回復性試験群（対照群及び 50 mg/kg/日群）として設定し，投与期間終了後，8 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

一般状態の変化として，50 mg/kg/日群で流涎，接触過敏反応，自発運動の亢進，立毛及び口の赤色汚れが認められた。5 mg/kg/日以上の群（雌のみ）で自発運動の亢進及び立毛，50 mg/kg/日群の雄で色素性鼻漏が認められた。50 mg/kg/日群の雌で，体重及び摂餌量の増加が認められた。

眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査に投薬の影響は認められなかった。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の増加，50 mg/kg/日群で卵巣重量の増加，50 mg/kg/日群の雌で子宮重量の減少が認められた。50 mg/kg/日群で雌の副腎，腎臓及び胸腺，並びに雄の甲状腺の重量が増加したが，休薬期間後に回復性が示唆された。雄の甲状腺，雌の腎臓及び胸腺重量の増加は，剖検及び病理組織学的検査で関連する変化がなかったことから，毒性学的意義は不明であった。

病理組織学的検査では，0.5 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌で肝細胞の細胞質空胞化が認められた。5 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌で肝細胞の肥大が認められた。肝細胞の空胞化は休薬期間後も認められたが，50 mg/kg/日群の雄では部分的に回復，また 5 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌では，ほぼ完全に回復性が示唆された。肝臓の変化の重篤度及び発現率は，概して雌よりも雄の方が高かった。5 mg/kg/日以上の群の雌で卵巣の卵胞変性が認められた。50 mg/kg/日群の雌で子宮の萎縮が認められた。子宮重量を除く子宮及び卵巣の変化は，休薬期間後に回復性が示唆された。50 mg/kg/日群の回復試験用動物の雌 6 例中 5 例で発情周期が後期／休止期にあったことから，発情周期の中断又は同期化が示唆された。50 mg/kg/日群の雌雄で副腎皮質束状帯の肥大及び細胞質の空胞化が認められたが，休薬期間後に回復性が示唆された。

TK 試験では，試験 1 日に比較して，反復投与後の曝露量に差が認められなかった。

以上のことから，毒性標的器官は肝臓，卵巣，子宮，副腎，甲状腺，腎臓及び胸腺であった。雌における無作用量は 0.5 mg/kg/日と考えられた。また，雄における無毒性量は 0.5 mg/kg/日と考えられた。

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	試験日	AUC(0-24h) (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
(mg/kg/日)		雄	雌	雄	雌
0.5	1	534	469	156	181
	75	816	726	208	232
5	1	11300	13100	1890	2280
	75	13700	11400	2030	2260
50	1	160000	154000	12000	10300
	75	100000	127000	11400	12700

Source: Table 2.6.7.7C-0770713

3.6 ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7D-0870522] は，LCI699 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 20 又は 30 例の Wistar 系ラットに逆浸透（RO）水中の LCI699 を 0（媒体），0.2，2.0 又は 20.0 mg/kg/日の用量で 26 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 30 例を回復性試験群（対照群及び 20 mg/kg/日群）として設定し，投与期間終了後，13 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

一般状態，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査において，本薬投与に関連した変化はなかった。20 mg/kg/日群の雌で体重及び体重増加量，雌雄で摂餌量が増加したが，休薬期間後に完全に回復した。凝固系検査では，20 mg/kg/日群の雌でフィブリノーゲンの軽微な増加が認められたが，回復性があり毒性学的意義はないと考えられた。

器官重量の変化として，20 mg/kg/日群の雌雄で肝臓並びに雌の副腎及び卵巣重量の増加，20 mg/kg/日群の雄の前立腺重量の減少が認められた。器官重量の変化は，前立腺を除き，休薬期間中に完全に回復した。器官重量に関連した病理組織学的変化は，肝臓，副腎及び卵巣にみられたが前立腺では認められなかった。

剖検では，投与終了時及び休薬期間終了時において本薬投与に関連した変化はなかった。

病理組織学的検査では，20 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の軽微から中等度の肝細胞肥大及び／又は肝細胞の空胞化が認められた。20 mg/kg/日群の雌で副腎皮質束状帯に軽微から軽度の肥大が認められた。20 mg/kg/日群の雌で投与期間終了時に卵巣の黄体肥大の発現率が対照群に比べ増加した。発情周期ステージは，20 mg/kg/日群ではランダムに分布していた。これは周期の延長により生殖機能が早期老化したことを反映したものと考えられた。病理組織学的変化は，休薬期間に雄 1 例で軽度な肝臓の変化を除き，すべて休薬期間後に完全に回復した。

TK 試験では，曝露量に雌雄差は認められなかった。試験 1 日目に比較して，反復投与後の曝露量に差は認められなかった。

以上のことから，本試験の無毒性量及び無作用量は 2 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-6 ラットを用いた 26 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	AUC(0-24h) (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.2	1	151	238	47.3	77.5
	149	387	350	72.2	83.2
2	1	3350	4190	808	939
	149	6170	5150	869	931
20	1	69800	83300	5840	6290
	149	61900	72700	5860	6670

Source: Table 2.6.7.7D-0870522

3.7 ラットを用いた 13 週間経口投与／皮下投与毒性試験（SOM230 併用）

本試験 [Table 2.6.7.7E-1170625] は，LCI699 及び SOM230（ソマトスタチンアナログ）の併用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 Wistar 系ラットに精製水中の LCI699 を 13 週間反復経口投与し，酢酸塩緩衝液（pH4.5）で調製した SOM230 を 1 日 1 回併用皮下投与した。LCI699/SOM230 の用量は 0/0（媒体），1.5/0.03，5/0.1，20/0.3，20/0 及び 0/0.3 mg/kg/日とした。

LCI699/SOM230 投与に関連した死亡，一般状態，摂餌量及び眼科学的検査の変化は認められなかった。

LCI699 単剤（20/0 mg/kg/日）群の雌で体重及び体重増加量が増加した。LCI699/SOM230 の 5/0.1，20/0.3 mg/kg/日群の雄又は SOM230 単剤投与（0/0.3 mg/kg/日）群の雄並びに SOM230 単剤群の雌で体重の用量依存的な減少が認められた。

血液学的検査の変化として，LCI699/SOM230 の 1.5/0.03，5/0.1 及び 20/0.3 mg/kg/日群又は LCI699 単剤群の雌雄で，RBC，ヘモグロビン濃度及び HCT の軽度な増加が認められた。LCI699/SOM230 の 20/0.3 mg/kg/日群及び LCI699 単剤群の雌で，絶対網状赤血球数が増加した。SOM230 単剤投与群の雌雄で，絶対網状赤血球数の一過性で軽微な減少が発現した。

血液生化学的検査の変化として，LCI699 単剤群の雌で，総蛋白及びアルブミンの軽度な減少が認められた。LCI699/SOM230 全投薬群及び SOM230 単剤投与（0/0.3 mg/kg/日）群の雌で，用量依存性のない軽度な ALP 活性の上昇（病理組織学的検査に関連した変化なし）並びにアルブミン，グロブリン及び総蛋白濃度の軽度な減少が認められた。この二次的な変化として，LCI699/SOM230 全投薬群及び SOM230 単剤投与群の雌雄で，軽微で一過性のカルシウム減少が認められた。LCI699/SOM230 全投薬群又は SOM230 単剤投与群の雄で，グロブリン及び総蛋白濃度の減少（20/0.3 mg/kg/日群のみ）及び／又はアルブミン／グロブリン比の増加が認められた。LCI699/SOM230 全投薬群及び SOM230 単剤投与群で，尿素の軽度な増加，用量依存性のないナトリウム及び／又はクロールの軽微な増加が認められた。LCI699/SOM230 全投薬群及び SOM230 単剤投与群の雌で，用量依存性のないトリグリセリドの軽度な減少がみられ，軽度で用量依存性のないクレアチニンの減少がこれらの群の雄で認められた。LCI699 又は SOM230 の単剤群の雌のみで，コルチコステロンが減少した。LCI699/SOM230 全投薬群の雌雄で，コルチコステロンの中等度の減少が認められた。

LCI699/SOM230 の全投薬群の雌及び LCI699 単剤群の雌で，用量依存性のないインスリン様成長因子（IGF-1）の軽度な増加が認められた。LCI699/SOM230 全投薬群の雄及び SOM230 単剤投与群の雄で，用量依存性のない IGF-1 の軽度から中等度の減少が認められた。SOM230 単剤投与群の雌で，IGF-1 の軽度な減少が認められた。

尿検査の変化として，SOM230 単剤投与群の雄で，比重及びクレアチニンの軽度な減少が認められた。

器官重量の変化として，LCI699/SOM230 の 5/0.1 及び 20/0.3 mg/kg/日群又は SOM230 単剤投与群で，下垂体重量の減少が認められた。LCI699/SOM230 の 5/0.1 mg/kg/日以上の群又は LCI699 単剤投与群で副腎重量の増加，卵巣重量の増加及び肝臓重量の増加が認められた。LCI699/SOM230 の 1.5/0.03 mg/kg/日以上の群で子宮重量の減少が認められた。

剖検の変化として，LCI699 単剤投与群の雌で副腎の大型化が認められた。

病理組織学的検査の変化として，LCI699/SOM230 の 20/0.3 mg/kg/日群又は LCI699 単剤投与群で，副腎皮質束状帯の肥大，卵巣の拡張を伴う濾胞変性及び肝臓の肝細胞肥大及び空胞化が認められた。LCI699/SOM230 の 5/0.1 mg/kg/日以上の群又は SOM230 単剤投与群で，大腿骨及び胸骨骨髄の低細胞性（脂肪細胞の増加を伴う），投与部位の炎症，下垂体前葉の好酸性細胞の細胞質塊（雄のみ）及び膣粘膜の肥大又は過形成が認められた。

以上のことから，LCI699/SOM230 併用投与の無毒性量は雄で 1.5/0.03 mg/kg/日，雌で 5/0.1 mg/kg/日と考えられた。

SOM230 及び LCI699 併用投与は各単剤投与に比べて，毒性標的器官［中枢神経系（CNS），肝臓，雌性生殖器及び副腎］の増悪は認められなかった。SOM230 及び LCI699 併用投与では，雌雄で肝細胞空胞化の発現率及び重篤度が減少した。

Table 3-7　　ラットを用いた 13 週間経口投与（SOM230 併用）試験における TK パラメータ

用量	試験日	AUC0-24h (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
(mg/kg/日)		雄	雌	雄	雌
1.5	1	2450	2730	634	608
	77	2690	3010	999	617
5	1	12700	15700	2100	2170
	77	11500	13300	2340	2130
20	1	98000	80400	7200	5490
	77	50000	51600	6100	4930

Source: Table 2.6.7.7E-1170625

3.8　　ラットを用いた 3 日間持続静脈内投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-0870524] は，LCI699 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。1 群雌雄各 2 例の Wistar 系ラットに 0.9%塩化ナトリウム水溶液中の LCI699 を 1，3 又は 10 mg/kg/日の用量で 3 日間反復静脈内投与した。すべての投薬群において，死亡，一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検及び病理組織学的検査に投薬の影響は認められなかった。TK 試験では，1，3 及び 10 mg/kg/日群の AUC (0-24h) はそれぞれ 625，3500 及び 9400 ng·h/mL であった。

Table 3-8 ラットを用いた 3 日間持続静脈内投与毒性試験における血漿中薬物濃度

用量 (mg/kg/日)	試験日	血漿中濃度 (ng/mL)	
		雄	雌
1	4 h	37.6	20.3
	72 h	31.1	14.8
3	4 h	168	128
	72 h	160	135
10	4 h	504	386
	72 h	269	409

Source: Table 2.6.7.6-0870524

3.9 ラットを用いた 2 週間持続静脈内投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7F-0870525] は，LCI699 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 6 又は 8 例の Wistar 系ラットに 0.9%塩化ナトリウム水溶液中の LCI699 を 0（媒体），1，5 及び 50 mg/kg/日の用量で 2 週間反復静脈内投与した。

本試験では，本薬投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態，体重，摂餌量及び眼科学的検査に投薬の影響は認められなかった。

血液学的検査の変化として，5 mg/kg/日以上の群で，RBC パラメータ［RBC 数，ヘモグロビン，HCT，MCV，平均赤血球ヘモグロビン量（HGB）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度］の軽度から中等度の増加及び／又は網状赤血球数の減少が認められた。

血液生化学的検査では，50 mg/kg/日群で尿素，トリグリセリド及びカリウムの軽度から中等度の減少並びに ALP，アルブミン，クレアチニン，総ビリルビン及びグルコースの増加が認められた。

剖検では，投与終了時において本薬投与に関連した変化はなかった。

病理組織学的検査の変化として，50 mg/kg/日群で肝臓の小葉中心性肥大，空胞化及び有糸分裂，甲状腺の濾胞細胞の軽微な肥大／過形成，副腎皮質束状帯の軽微な空胞化，乳腺のびまん性の軽微な小葉過形成及び分泌増加，卵巣の軽度な嚢胞状の卵胞変性，膣上皮の粘液分泌増加を伴う発情休止期の増加が認められた。5 mg/kg/日群でも甲状腺及び雌性生殖器に同様の変化が認められた。

TK 試験では，曝露量に雌雄差が認められず，概ね用量比例的な曝露量の増加が認められた。

以上のことから，本試験の無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-9 ラットを用いた 2 週間持続静脈内投与毒性試験における血漿中薬物濃度

用量 (mg/kg/日)	試験日	血漿中濃度 (ng/mL)	
		雄	雌
1	1	88.3	60.1
	14	60.4	32.6
5	1	440	388
	14	288	196
50	1	8450	6450
	14	2740	2980

Source: Table 2.6.7.7F-0870525

3.10 イヌを用いた単回漸減投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-0570241] は，LCI699 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群雄 2 例のビーグル犬に 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液の LCI699 を試験 1，4 及び 9 日にそれぞれ 30，15 及び 7.5 mg/kg の用量を単回漸減投与し，試験 12 日まで観察した。

一般状態の変化として，30 mg/kg の用量で攻撃性，接触過敏反応，ごく軽度な自発運動の低下及び筋肉振戦等の用量制限毒性となる変化，15 mg/kg の用量では攻撃性及び接触過敏反応が認められた。7.5 mg/kg の用量では一般状態の変化は認められなかった。血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学的検査に投薬の影響は認められなかった。TK 試験では，用量比例的な曝露量の増加が認められた。

以上のことから，本試験の無作用量は 7.5 mg/kg と考えられた。

Table 3-10 イヌを用いた単回漸減投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg)	試験日	AUC (0-24h) (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
7.5	9	28000	NA	4465	NA
15	4	66400	NA	8805	NA
30	1	126000	NA	13450	NA

Source: Table 2.6.7.6-0570241
NA: Not applicable

3.11 イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-0670123] は，LCI699 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群雌 1 又は 2 例のビーグル犬に，0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液の LCI699 を 0（媒体），0.5，3 及び 10 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。

一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量及び剖検において，本薬投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査の変化として，3 mg/kg/日以上の

群で副腎皮質の球状帯に軽微から中等度の空胞化が認められた。TK 試験では，用量比例的な曝露量の増加が認められた。

以上のことから，本試験の無毒性量は 10 mg/kg と考えられた。

Table 3-11　　イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg)	試験日	AUC(0-24h) (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.5	14	NA	531	NA	165
3	14	NA	11100	NA	1890
10	14	NA	39100	NA	6310

Source: Table 2.6.7.6-0670123
NA: Not applicable

3.12　　イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7G-0670142] は，LCI699 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，精製水中の LCI699 を 0（媒体），0.5，1.5 及び 10 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 2 例を回復性試験群（対照群及び 10 mg/kg/日群）として設定し，投与期間終了後，4 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

本薬投与に関連した瀕死・死亡例は認められなかった。一般状態の変化として，1.5 mg/kg/日以上の群で粘液便，軟便及び／又は下痢の発現率の頻度及び／又は程度の増加，10 mg/kg/日群で流涎が認められた。体重，体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査において，本薬投与に関連した変化は認められなかった。

器官重量の変化として，10 mg/kg/日群の雌で副腎重量の増加が認められた。

剖検では，投与終了時及び休薬期間終了時において本薬投与に関連した変化はなかった。

病理組織学的検査の変化として，10 mg/kg/日群の雄及び 0.5 mg/kg/日以上の群の雌で副腎皮質球状帯細胞の空胞化が認められた。いずれの変化についても休薬による回復性が認められた。

TK 試験では，用量比を上回る曝露量の増加が認められた。

以上のことから，本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-12 イヌを用いた 4 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	AUC0-24 (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.5	1	336	282	136	154
	29	389	252	170	161
1.5	1	2410	1640	868	717
	29	2370	1760	733	756
10	1	35000	27600	6090	5560
	29	39200	28300	5640	6340

Source: Table 2.6.7.7G-0670142

3.13 イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7H-0770714] は，LCI699 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 LCI699 を精製水中の 0（媒体），0.1，1 及び 10 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 2 例を回復性試験群（対照群及び 10 mg/kg/日群）として設定し，投与期間終了後，4 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

本薬投与に関連した瀕死・死亡例は認められなかった。

一般状態の変化として，10 mg/kg/日群で流涎（雌雄）及び攻撃性行動（雌 1 例で試験 1 日のみ発現）がみられ，すべての投薬群で流涙（雌）が認められた。10 mg/kg/日群の雌 1 例における流涙を除き，本薬投与に関連した一般状態の変化はすべて休薬期間後に回復した。10 mg/kg/日群では，ごく軽度な体重減少も認められたが，休薬期間後に完全に回復した。

摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，凝固系検査及び尿検査において，本薬投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では，試験 5 週に 0.1 mg/kg/日群の雌 1 例で中等度の ALT 及び軽度の AST の増加，10 mg/kg/日群の雌 1 例で ALT の軽度な増加が認められた。これらの変化は投与 13 週間後にはみられず，肝臓に病理組織学的変化も認められなかった。

器官重量及び剖検の変化として，10 mg/kg/日群の雌で副腎重量の増加及び大型化が認められた。病理組織学的検査の変化として，1 mg/kg/日以上の群の雌及び 10 mg/kg/日群の雄で副腎皮質球状帯の空胞化が認められた。空胞化は休薬期間後に雌 1 例のみであったことから部分的な回復性が示唆された。

TK 試験では，曝露量に雌雄差は認められなかった。試験 1 日に比較して，反復投与後の曝露量に差は認められなかった。

以上のことから，本試験の無毒性量は，1 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-13 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	AUC(0-24h) (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.1	1	37.4	17.4	26.1	16.8
	71	29.2	15.7	17.8	17.3
1	1	1090	597	463	362
	71	713	605	372	357
10	1	33700	26500	6220	5970
	71	26300	20900	5380	5940

Source: Table 2.6.7.7H-0770714

3.14 イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.7 I-0870521] は，LCI699 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 4 例のビーグル犬に RO 水中の LCI699 を 0（媒体），0.1，1.0 又は 10.0 mg/kg/日の用量で 39 週間反復経口投与した。また，1 群雌雄各 2 例を回復性試験群（対照群及び 10 mg/kg/日群）として設定し，投与期間終了後，4 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

本薬投与に関連した瀕死・死亡例は認められなかった。一般状態，体重，眼科学的検査，血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査，剖検及び器官重量において，本薬投与に関連した変化はなかった。摂餌量測定では，10 mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められたが，休薬期間後に回復性が認められた。

病理組織学的検査の変化として，1.0 mg/kg/日以上の群で軽微から中等度の副腎皮質球状帯の萎縮及び軽微から軽度な副腎皮質球状帯細胞の空胞化増加が認められた。休薬期間終了時，球状帯の萎縮はみられなかったが空胞化は雌 1 例でみられたことから，副腎の変化は休薬期間後に部分的な回復性が示唆された。

TK 試験では，曝露量に雌雄差は認められなかった。試験 1 日に比較して，反復投与後の曝露量に差が認められなかった。

以上のことから，本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日，無作用量は 0.1 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-14 イヌを用いた 39 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 (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.1	1	23.5	18.3	12.0	10.4
	22	29.2	24.7	15.8	15.3
	267	35.3	15.3	16.7	6.68
1	1	692	588	326	230
	22	673	550	277	222
	267	822	542	268	223
10	1	28700	31100	5070	5480
	22	25400	23700	3720	3710
	267	22200	20300	3770	3850

Source: Table 2.6.7.7 I-0870521

3.15 イヌを用いた 4 日間静脈内反復投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.6-0870527] は，LCI699 の反復投与毒性を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群雌雄各 1 例のビーグル犬に 0.9%塩化ナトリウム水溶液中の LCI699 を 1，10，20 及び 40 mg/kg の用量で，24 時間静脈内持続投与により単回漸増投与した。

一般状態及び摂餌量に投薬の影響は認められなかった。20 mg/kg 群以上の雄で体重の減少が認められた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では，1 mg/kg 群以上の雄及び 10 mg/kg 群以上の雌で軽微で一過性の RBC，HCT，HGB の減少並びに軽微から重度で一過性の尿素，リン及びカリウムの減少が認められた。

別の試験相で，1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に 0.9%塩化ナトリウム水溶液中の LCI699 を 40 mg/kg の用量で，24 時間静脈内持続投与により 4 日間連続投与した。

40 mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められた。40 mg/kg/日群の雄で接触温感及び眼脂，活動性低下及び体重減少が認められた。40 mg/kg/日群の雌で接触冷感，眼の分泌物及び活動性低下が認められた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では，40 mg/kg/日群で好中球数，白血球数及びフィブリノーゲン濃度の軽微な増加が認められ，炎症が示唆された。また，尿素及びクロールの軽微な低下が認められた。

TK 試験では，曝露量に雌雄差は認められなかった。

Table 3-15 イヌを用いた 4 日間静脈内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	AUC(0-24h) (ng·h/mL)	
		雄	雌
40	4	12100	8710

Source: Table 2.6.7.6-0870527

3.16 イヌを用いた 14 日間静脈内持続投与毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.7J-0870526] は，LCI699 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，0.9%塩化ナトリウム水溶液中の LCI699 を 0（媒体），0.5，5 及び 50 mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内持続投与した。

50 mg/kg/日群の雄 1 例は，投与開始約 6 時間後から一般状態の変化として，活動レベルの亢進，攻撃的行動，異常発声，浅速呼吸，ケージ内の跳躍及びロープの噛み締めによる口腔の損傷（歯が数本損傷した）が認められたため試験 2 日に安楽死処分した。50 mg/kg/日群で体重の減少，体重増加量の抑制及び摂餌量の低下が認められた。5 mg/kg/日群の雄 1 例で摂餌量の低下が認められた。眼科学的検査，尿検査，骨髄検査及び剖検に投薬の影響は認められなかった。

心電図（ECG）検査の変化として，50 mg/kg/日群で QRS 波拡大，QT 間隔及び QTc 間隔の延長がみられ，その変化に関連して低カリウム血症が認められた。

尿検査では，50 mg/kg/日群で尿比重の軽度から中等度の減少が認められた。

血液学的検査では，50 mg/kg/日群で好中球数及び網状赤血球数の減少が認められた。

血液生化学的検査では，50 mg/kg/日群で ALT の軽微から軽度な増加及びリンの減少，5 mg/kg/日以上の群で尿素，コレステロール，カリウムの減少が認められた。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日群の雌雄で副腎重量の増加が認められた。

病理組織学的検査の変化として，50 mg/kg/日群の雄及び 5 mg/kg/日以上の群の雌で副腎の束状帯の過形成／肥大が認められた。50 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌で副腎皮質の炎症，50 mg/kg/日群の雌で束状帯の空胞化及び単細胞壊死が認められた。すべての投薬群で束状帯の細胞質好酸性化，球状帯の萎縮及び球状帯の空胞化が認められた。0.5 mg/kg/日群で認められた病理組織学的変化は軽度であったため，毒性学的意義はないと考えられた。

TK 試験では，曝露量に雌雄差が認められなかった。

以上のことから，本試験の無毒性量は 0.5 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-16 イヌを用いた 14 日間静脈内持続投与毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	血漿中濃度 (ng/mL)	
		雄	雌
0.5	1	8.61	7.44
	14	8.80	7.21
5	1	207	144
	14	167	125
50	1	2640	4380
	14	3100	4630

Source: Table 2.6.7.7J-0870526

4 遺伝毒性

4.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験スクリーニング

本試験 [Table 2.6.7.8A-0513100] は，ネズミチフス菌株（TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験により LCI699 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 非適用で実施した。代謝活性化系非存在下及び存在下で 30，100，300，1000 µg/well を設定した。

本試験では，すべての菌株において，検討した濃度で析出及び細菌毒性は認められなかった。

試験の結果，いずれの菌株においても，LCI699 適用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 LCI699 に遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。

4.2 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.8B-0680235] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA1537 及び TA102）を用いた復帰突然変異試験により LCI699 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。

本試験の適用濃度には，実験 1（プレート法）では代謝活性化系非存在下及び存在下で 1.6～5000 µg/plate，実験 2（プレインキュベーション法）では代謝活性化系非存在下及び存在下で 156.25～5000 µg/plate を設定した。

本試験では，すべての菌株において LCI699 の検討したすべての濃度で析出は認められなかった。試験の結果，いずれの菌株においても，LCI699 適用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 LCI699 に遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

4.3 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験

本試験 [Table 2.6.7.8A-0514061] は，TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験により LCI699 の染色体異常誘発性を評価することを目的として GLP 非適用で実施した。

本試験の適用濃度は，代謝活性化系非存在下で 142～1136 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復），代謝活性化系存在下で 284～2272 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復），代謝活性化系非存在下で 71～568 µg/mL（20 時間処理）を設定した。

本試験条件下において LCI699 に染色体異常誘発性及び異数性誘発性はないものと考えられた。

4.4 培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常誘発性試験

本試験 [Table 2.6.7.8C-0680236] は，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験により LCI699 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。

本試験の適用濃度は，実験 1 では代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 1400～2272 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復），実験 2 では代謝活性化系非存在下及び存在下で 1200～2272 µg/mL（3 時間処理+17 時間回復）を設定した。

代謝活性化系非存在下では，構造異常発現頻度の増加が，実験 1 では 2000 及び 2272 µg/mL（分裂阻害率はそれぞれ 40%及び 46%），実験 2 では 2000 及び 2200 µg/mL（分裂阻害率はそれぞれ 44%及び 56%）で認められた。代謝活性化系存在下では，構造異常発現頻度の増加が，実験 1 では 2272 µg/mL（分裂阻害率は 0%），実験 2 では 2000，2200 及び 2272 µg/mL（分裂阻害率はそれぞれ 30%，40%及び 49%）で認められた。

以上のことから，本試験条件下において，LCI699 に染色体異常誘発性が認められた。

4.5 ラットを用いた小核試験

本試験 [Table 2.6.7.9A-0670426] は，ラットの骨髄を用いた小核試験により LCI699 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 群雄 7 例の Wistar 系ラットに滅菌水中の LCI699 を 0（媒体），30，100 及び 200 mg/kg の用量で単回経口投与した。陽性対照群の雄 5 例には，シクロホスファミドを 20 mg/kg の用量で単回経口投与した。骨髄試料の採取は投与 24 又は 48 時間後に実施した。

小核誘発性に関しては，高用量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，LCI699 に小核誘発性はないものと考えられた。

4.6 コメットアッセイ

本試験 [Table 2.6.7.9B-0612507] は，ラットの肝細胞及び白血球を用いたアルカリ処理単細胞ゲル電気泳動法により LCI699 の一本鎖 DNA 切断誘発能を評価することを目的として GLP 適用で実施した。

予備試験では，1 群雌雄 2 例の Wistar 系ラットに 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液の LCI699 を 0（媒体），26.2，52.4，104.8 及び 200 mg/kg の用量で，2 回経口投与し，投与 1，2～4，6，18，22 及び 24 時間後に評価した。200 mg/kg の用量で雌雄各 1 例が死亡したため，104.8 mg/kg を本試験の高用量とした。

本試験では，1 群雌雄 6 例の Wistar 系ラットに 0（媒体），26.2，52.4 及び 104.8 mg/kg の用量で，試料採取の 6 及び 24 時間前の 2 回経口投与した。陽性対照群の雌雄各 5 例には，メタンスルホン酸メチルを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し，3 時間後に試料を採取した。

すべての投薬群の雌で肝細胞の生存率に影響は認められなかった。中及び高用量群の雄で肝細胞の平均生存率が，それぞれ 59.0%及び 62.0%の減少が認められた。Olive Tail Moment の平均値について，対照群と投薬群の間に有意差はなかった。

以上のことから，LCI699 に肝細胞及び白血球の DNA 損傷はないものと考えられた。

5 がん原性

5.1 マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験

本試験 [Table 2.6.7.10A-1270062] は，LCI699 のがん原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 70 例の CD-1 系マウスに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），3，10 又は 30 mg/kg/日の用量で雄に 104 週間，雌に 103 週間反復経口投与した。

本薬投与に関連した死亡率は，肝臓癌（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発現率増加に起因して，30 mg/kg/日群の雄で増加した（生存率 24%）。生存率は，その他の群（0，3 又は 10 mg/kg/日）の雄で 36%～47%，対照群を含むすべての投与群の雌で 29%～43%であった。一般状態，体重及び摂餌量に投薬の影響は認められなかった。

本薬投与に関連した腫瘍性病変として，10 mg/kg/日以上の雄のみで肝臓に肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発現率及び／又は発現数の増加が認められた。肝臓で認められた腫瘍性病変として，好酸性の細胞質及び空胞化を伴う大型細胞を特徴とする病理組織学的変化が散見された。

10 mg/kg/日以上の群の雄では，肝臓において自然発生性の好塩基性で明確な好酸性細胞巣の発現率，重篤度及び／又は発現数の増加，下垂体前葉における過形成の発現率が増加し，甲状腺の濾胞上皮細胞における過形成の発現率の増加が認められた。

本薬投与に関連した非腫瘍性病変として，3 mg/kg/日以上の群及び 30 mg/kg/日群の雌で軽微から重度の肝細胞肥大，3 mg/kg/日以上の群の雄で炎症，単細胞壊死，色素沈着及び活性化類洞内皮細胞の発現率及び／又は重篤度の増加，10 mg/kg/日以上の群の雄で胆管の過形成，30 mg/kg/日群の雌で肝細胞の空胞化が認められた。

TK 試験では，用量比を上回る曝露量の増加が認められた。

以上のことから，30 mg/kg/日群の雄で生存率の低下，10 mg/kg/日以上の雄で下垂体前葉及び甲状腺における過形成の発現率の増加，並びに肝臓の腫瘍性病変の発現率及び重篤度の増加が認められた。

Table 5-1 マウスを用いた 104 週間経口投与がん原性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	時間 (h)	血漿中濃度 (ng/mL) 雄	雌
3	26	1	640	504
		3	159	181
10	26	1	3080	2890
		3	1600	1780
30	26	1	12100	9410
		3	8080	8190

Source: Table 2.6.7.10A-1270062

5.2 ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験

本試験 [Table 2.6.7.10B-1270061] は，LCI699 のがん原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 50 例の Wistar ラットに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），3，10 又は 30 mg/kg/日の用量で 104 週間反復経口投与した。

対照群を含むすべての投与群の投与期間終了時の生存率は，雄で 68%～76%，雌で 70%～86%であった。一般状態の変化として，10 mg/kg/日以上の群で流涎，30 mg/kg/日群で湿った被毛が認められた。10 mg/kg/日以上の雄で体重減少，体重増加量の抑制が認められた。摂餌量に投薬の影響は認められなかった。

本薬投与に関連した腫瘍性病変及び増殖性変化として，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で，肝細胞腺腫及び／又は肝細胞癌の発現率増加が認められた。3 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で，肝臓の細胞増殖巣の増加が認められた。10 mg/kg/日以上の群の雄で甲状腺に二次性の腫瘍性病変である濾胞腺腫／濾胞癌及び増殖性変化が認められ，3 及び 30 mg/kg/日群の雌で甲状腺腫瘍の増加を伴わない濾胞細胞過形成の発現率増加が認められた。

本薬投与に関連した非腫瘍性病変として，3 mg/kg/日以上の群で肝臓の肝細胞肥大及び／又は空胞化の発現率及び重篤度の用量依存的な増加，甲状腺の濾胞細胞肥大及び／又は 30 mg/kg/日の群で濾胞性嚢胞の発現率増加が認められた。3 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の雌で，肝臓の細胞増殖巣の増加が認められた。

3 mg/kg/日以上の群で精巣に精細管の変性／萎縮の発現率の軽度な増加がみられたが重篤度の増加は認められなかった。10 mg/kg/日以上の群の雄で精巣及び膵臓の多発性動脈炎の発現率の軽度な増加が認められた。10 mg/kg/日以上の群の雌で腎臓に慢性進行性腎症の発現率及び重篤度の

軽度な増加が認められた。腎臓の慢性進行性腎症及び膵臓／精巣の多発動脈炎は，薬理作用及び／又は加齢性変化と考えられた。

TK 試験では，概ね用量比例的な曝露量の増加が認められた。

以上のことから，10 mg/kg/日以上の雄の肝臓及び甲状腺，30 mg/kg/日以上の雌の肝臓において，本薬投与に関連した腫瘍性病変及び／又は限局性の増殖性変化の発現率増加が認められた。

Table 5-2 ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	時間 (h)	血漿中濃度 (ng/mL) 雄	雌
3	26	1	1290	1790
		3	1050	1160
10	26	1	4180	3900
		3	4310	3390
30	26	1	8070	9070
		3	9170	8940

Source: Table 2.6.7.10B-1270061

6 生殖発生毒性

6.1 ラットを用いた受胎能及び初期胚発生毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.12-0770785] は，LCI699 の雌雄受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。1 群雌雄各 25 例の Wistar 系ラットに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），0.5，5 及び 50 mg/kg/日の用量で，雌に交配前（雄は 4 週間，雌は 2 週間），交配期間中（最長 2 週間）及び妊娠 6 日まで反復経口投与した。雄には 2 回目の交配期間（無処置雌と交配，最長 2 週間）及び交配期間後の最終剖検日まで反復経口投与した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，性周期検査，生殖能検査（交配所要日数，交尾率，受胎率及び妊娠率），病理組織学的検査（剖検及び器官重量測定）及び精子検査を実施した。母動物を妊娠 13 日に帝王切開して剖検，黄体数の計測及び子宮パラメータ検査（着床数，吸収胚数及び死亡胎児数，生存胎児数，着床前及び着床後死亡率）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，50 mg/kg/日群で流涎が認められた。

性周期検査では，50 mg/kg/日群の雌全例で本薬投与に関連した発情周期の異常がみられ，多数例（22/25 例）で周期が延長した。生殖能検査では，50 mg/kg/日群で交配までの所要日数の延長並びに交配率及び受胎率の低下が認められた。子宮パラメータ検査では，50 mg/kg/日群で妊娠 13 日（剖検時）に平均黄体数，着床数及び生存胎児数の有意な減少が認められた。

剖検時体重，精巣の総重量，精巣重量，精子運動性及び精子数において，すべての投薬群の雄で投薬の影響は認められなかった。50 mg/kg/日群の雄で精巣上体重量の軽度な低下がみられた

が，ごく軽度な変化であり雄生殖能への影響は認められなかったため，本変化の毒性学的意義は低いと考えられた。無処置群の雌と交配した雄では，50 mg/kg/日群まで受胎能及び生殖能への影響は認められなかったため，本薬投与による交配率及び受胎率の低下は雌への影響であると考えられた。

以上のことから，50 mg/kg/日群の雌で，生殖能への影響（発情周期の異常，交配までの所要日数の延長，交配率及び受胎率の低下，妊娠率の低下並びに黄体数，着床数及び生存胎児数の減少）が認められた。したがって，本試験条件下において，生殖能及び受胎能に対する無毒性量は雄で 50 mg/kg/日，雌で 5 mg/kg/日であると考えられた。

6.2 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.13A-0770784] は，LCI699 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 25 例の Wistar 系妊娠ラットに精製水中の LCI699 を 0（媒体），0.5，5 及び 50 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から 17 日に反復経口投与した。妊娠 21 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

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，50 mg/kg/日群で流涎，膣からの赤色分泌物，ケージ受皿の赤色汚れ，外観の蒼白化，糞量減少又は無便がみられ，体重及び摂餌量の減少が認められた。5 mg/kg/日群で体重が一過性の減少が認められた。

剖検では，50 mg/kg/日群の 13 例及び 5 mg/kg/日群の 1 例で羊膜嚢内の体液量の増加が認められた。

生殖パラメータでは，50 mg/kg/日群で早期及び後期胚吸収数の増加，生存胎児数の減少並びに胎児重量の減少が認められた。胎児の性比に変化はみられなかった。

胎児検査では，50 mg/kg/日群において，胎児 3 例で外表異常（1 例で短鼻及び舌突出，2 例で四肢の回転異常），その他の胎児 3 例で内臓変異（肺表面の不整）が認められた。

骨格検査では，50 mg/kg/日群で上後頭骨の不完全骨化，胸骨の形態異常，胸骨の不完全骨化，胸骨の二分骨化，胸骨の癒合，短縮肋骨数の過剰，完全肋骨数の過剰が認められた。変異の増加は，母動物毒性及び胎児重量の減少が認められた用量で認められた。

TK 試験では，本薬投与による曝露が確認された。

以上のことから，本試験における母動物に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/日，胚・胎児に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。LCI699 のラットにおける催奇形性が認められた。

Table 6-1 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC(0-24h) (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
0.5	妊娠 17 日	749	172
5		12800	1920
50		118000	11000

Source: Table 2.6.7.13A-0770784

6.3 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験（LCI698 の比較）

本試験 [Table 2.6.7.13B-1170415] は，光学異性体不純物 LCI698 を含む LCI699 の妊娠ラットに経口投与し，LCI699 及び LCI698 の胚・胎児発生への影響を比較することを目的として GLP 適用で実施した。

1 群雌 23 又は 24 例の Wistar 系妊娠ラットに，精製水中の不純物 LCI698 を 0.07%含む LCI699 を 50 mg/kg/日，不純物 LCI698 を 0.006%未満含む LCI699 を 50 mg/kg/日及び LCI698 を 0.03 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した。妊娠 21 日に帝王切開を行い，剖検，子宮内検査及び胎児検査を実施した。

不純物 LCI698 を 0.07%含む LCI69950 mg/kg/日を投与された交配後 19，21 及び 21 日に 3 例に瀕死又は死亡がみられ，不純物を 0.006%未満含む LCI699 を投与された交配後 17 日に 1 例が死亡した。剖検による死因は特定できなかった。

0.07% LCI698 含有 LCI699 及び 0.006%未満 LCI698 含有 LCI699 の 50 mg/kg/日群の数例において，膣の赤色分泌液及び皮膚の蒼白化がみられ，体重増加量及び摂餌量の低下が認められた。LCI698 の 0.03 mg/kg/日群では，一般状態，体重増加量及び摂餌量への変化は認められなかった。

剖検では，0.07% 及び 0.006%未満 LCI698 含有 LCI699 の 50 mg/kg/日群において，副腎の腫大，カーカスの蒼白化，脾臓の硬化及び／又は腫大，肝臓及び胸腺の変色，子宮の肥厚並びに子宮及び膣の暗色／不透明な液体／物質が認められた。

子宮内検査では，0.07% 及び 0.006%未満 LCI698 含有 LCI699 の 50 mg/kg/日群において，胎児の総吸収及び生存胎児数の減少，早期及び後期吸収数の増加が認められた。

胎児検査では，0.07% 及び 0.006%未満 LCI698 含有 LCI699 の 50 mg/kg/日群において，胎児重量の減少，胸骨分節及び剣状突起の骨格変異（未骨化，不完全／不整骨化，半二分骨化及び／又は二分骨化）を伴う胎児奇形（皮下浮腫，心肥大）の発現頻度の増加が認められた。

LCI698 の 0.03 mg/kg/日群では，吸収胚数の軽度な増加が認められた。

以上のことから，LCI698 及び LCI699 併用投与で認められた変化に用量相関性がないこと，また LCI698 単剤投与の変化は軽微であったことから，母動物及び胚・胎児発生への影響は LCI698 に起因するものではないと考えられた。

Table 6-2 LCI699 のラットにおける TK パラメータ

群	用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
0.07% LCI698 含有 LCI699	50	妊娠 17 日	133000	13400
0.006%未満 LCI698 含有 LCI699	50	妊娠 17 日	143000	14400

Source: Table 2.6.7.13B-1170415

Table 6-3 LCI698 のラットにおける TK パラメータ

群	用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
0.07% LCI698 含有 LCI699	50	妊娠 17 日	148	11.4
LCI698	0.03	妊娠 17 日	43.5	6.54

Source: Table 2.6.7.13B-1170415
0.006%未満 LCI698 含有 LCI699 の 50 mg/kg/日群では，LCI698 は定量下限未満（< 0.500 ng/mL）であった。

6.4 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 2.6.7.11-0670245] は，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として GLP 非適用で実施した。

1 群 3 又は 6 例の妊娠ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），5，25，40，50 及び 100 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 20 日に反復経口投与した。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。

40 mg/kg/日以上の群で流産及び胚吸収を示唆するケージ受皿の赤色汚れが認められたため安楽死処分した。25 mg/kg/日以上の群で体重及び摂餌量が低下し，一般状態の変化として糞量減少，軟便，無便が認められた。

子宮内検査及び胎児検査では，25 mg/kg/日以上の群で着床後胚損失／胚吸収並びに生存胎児数の減少が認められた。

以上のことから，母動物及び胎児に対する無作用量は 5 mg/kg/日と考えられた。

6.5 ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.13C-0670281] は，LCI699 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，精製水中の LCI699 を 0（媒体），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で，妊娠 7 日から 20 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認められなかった。一般状態の変化として，10 mg/kg/日以上の群で糞量減少，無便，ケージ受皿の赤色汚れ，摂餌量の減少及び吸収胚数の増加が認められた。

本薬投与に関連した母動物毒性として，30 mg/kg/日群で母動物の体重減少，10 mg/kg/日以上の群で妊娠子宮重量の減少が認められ，生存胎児数の減少に関連した変化と考えられた。

胚・胎児毒性として，10 mg/kg/日以上の群で早期／吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められた。すべての投薬群において，胎児重量及び性比に変化は認められなかった。

外表検査，内臓検査及び骨格検査では，すべての投薬群に本薬投与に関連した奇形は認められなかった。30 mg/kg/日群で，胸骨の骨格変異（二分骨化及び癒合）が認められたが，ウサギでは一般的な異常及び変異であるため，偶発的変化と考えられた。

TK 試験では，本薬投与による曝露が確認された。

以上のことから，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。LCI699 のウサギにおける胚・胎児毒性はみられるが，催奇形性は認められなかった。

Table 6-4　　ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験における TK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC(0-24h) (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
3	妊娠 20 日	850	481
10		11800	3170
30		77300	9060

Source: Table 2.6.7.13C-0670281

6.6　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

本試験 [Table 2.6.7.14-1470797] は，LCI699 を妊娠期及び授乳期のラットに投与したときの母動物及び出生児の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。

1 群雌 24 例の Wistar 系ラットに精製水中の LCI699 を 0（媒体），1，5 及び 20 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から分娩後 20 日まで反復経口投与した。

母動物について，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，機能検査及び剖検を実施した。出生児について，生存率，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，身体発達検査（耳介開展，眼瞼開裂，膣開口及び包皮分離），感覚検査（立ち直り反応，聴覚性驚愕反射，瞳孔反射及び視覚性置き直し反応），行動発達に関する検査（聴覚性驚愕馴化，自発運動量測定及び水迷路試験），性周期検査，生殖機能検査，病理検査（剖検及び病理組織学的検査），外表及び内臓検査を実施した。

母動物の 20 mg/kg/日群では，雌 24 例中 4 例が分娩異常／状態悪化（膣／外陰部から赤色／黒色の液体／粘液分泌，液状／乾燥赤色物質，衰弱，活動性低下，冷感，脱水，脱力，皮膚の蒼白化，泌尿器部皮膚の青色化，円背位，部分閉眼及び／又は眼球の蒼白化）が認められたため交配後 21 日から 24 日に安楽殺処分した。この群の残りの雌も同様の状態が認められたため，交配後 21 日から 24 日又は分娩後 0 日に安楽殺処分した。体重増加量の軽度な低下及び摂餌量の減少が認められた。剖検では，本薬投与に関連した変化として，母動物の 20 mg/kg/日群で胎盤の腫大及び斑紋状の蒼白化（限局性を含む），子宮及び膣の物質貯留（暗色）及び液体貯留（暗色），

並びに肝臓の蒼白化が認められた。母動物の 5 mg/kg/日以下の群では，本薬投与に関連した変化は認められなかった。

出生児の 5 mg/kg/日群の雄では，離乳後期間中に体重低下及び摂餌量の減少が認められたが，発達，行動及び生殖パラメータへの影響がなかったことから，毒性変化ではないと考えられた。

母動物の 20 mg/kg/日群では忍容性がみられず，分娩異常及び分娩遅延が認められたことから，F1 世代の胎児の評価を実施せずに安楽死処分した。

以上のことから，母動物毒性及び出生児（F1 世代）の発達に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。

6.7 幼若ラットを用いた 4 週間用量設定毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.15A-1570247] は，幼若ラットを用いた 4 週間投与毒性試験（GLP 適用）の用量設定の根拠となる情報を得ることを目的として，GLP 非適用で実施した。

1 群雌雄各 6 例の Wistar 系幼若ラットに，精製水中の LCI699 を 0（媒体），20，50 又は 150 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与（生後 28 日から 55 日）した。

一般状態の変化として，50 mg/kg/日以上の群で流涎が認められた。150 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の雌で体重増加量の減少がみられ，150 mg/kg/日群で摂餌量の軽度かつ一過性な減少が認められた。

血液学的検査では，150 mg/kg/日群の雌雄及びすべての投薬群の雌で白血球数の増加がみられ，150 mg/kg/日群でフィブリノーゲンの軽微な増加，血小板数の軽微な減少が認められた。

血液生化学的検査では，150 mg/kg/日群の雌雄で ALT 及び ALP の軽微な増加が認められた。50 mg/kg/日以上の群の雄及びすべての投薬群の雌で，尿素及びクレアチニンの増加がみられ，50 mg/kg/日以上の群の雌で総炭酸水素塩が増加，150 mg/kg/日群の雌でカリウム及びクロールの低下が認められた。

器官重量では，150 mg/kg/日群の雄及びすべての投薬群の雌で副腎重量の増加，50 mg/kg/日以上の群の雄及びすべての投薬群の雌で肝臓重量の用量依存的な増加，150 mg/kg/日群の雌で腎臓重量の増加が認められた。

以上のことから，150 mg/kg/日までの群で忍容性が認められ，幼若ラットの本薬投与に関連した毒性変化は成熟動物と同様であった。

6.8 幼若ラットを用いた 4 週間投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

本試験 [Table 2.6.7.15B-1570248] は，幼若ラットに LCI699 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 12 又は 20 例の Wistar 系ラットに精製水中の LCI699 を 0（媒体），1，5 及び 50 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与（生後 28 日から 55 日）した。また，1 群雌雄各 20 例を回復性試験群として設定し，投与期間終了後，6 週間の回復性試験により毒性変化の回復性を検討した。

一般状態の変化として，50 mg/kg/日の群で流涎及び湿った被毛が認められた。

すべての投薬群の雄で，体重減少及び体重増加量の抑制が認められた。50 mg/kg/日の雌で，体重，体重増加量及び摂餌量の増加が認められた。

長骨成長及び行動機能検査（聴覚性驚愕馴化，自発運動，学習及び記憶）において，すべての投薬群で本薬投与に関連した変化は認められなかった。

50 mg/kg/日群で，性成熟（雄では包皮分離，雌では膣開口）までの平均日数が対照群に比べ遅延した。テストステロン濃度測定では，50 mg/kg/日群の雄の数例で対照群に比べて低値であり，包皮分離までの日数が試験実施施設における背景対照範囲（43.7 日）を超えていたが，雄の生殖機能に影響は認められなかった。50 mg/kg/日群の雌における膣開口までの平均日数は試験実施施設における背景値範囲内であった。

生殖機能検査用の雌において，エストラジオール濃度，生殖機能（発情周期，交配所要日数の平均値，交配率，受胎率，妊娠率並びに卵巣及び子宮の変化）で，本薬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，50 mg/kg/日群でリンパ球数及び白血球数の増加，網状赤血球数の増加（雌）が認められた。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日群で CO2 及びマグネシウムの増加，クロール及びカリウムの低下が認められた。血液凝固系検査及び尿検査では，いずれの投薬群においても本薬投与に関連した変化は認められなかった。いずれの変化においても，幼若動物を用いた用量設定試験と同様であった。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日群で肝臓重量の増加，副腎重量の増加，子宮重量の減少及び卵巣重量の増加，前立腺重量の減少及び腎臓重量の増加が認められた。

剖検では，50 mg/kg/日群の雌で副腎の大型化が認められた。病理組織学的検査では，50 mg/kg/日群で肝臓の小葉中心性の肝細胞空胞化及び肥大，副腎皮質の肥大及び空胞化，子宮の萎縮及び卵巣の濾胞変性，子宮頚部及び膣に粘液分泌が認められた。器官重量及び病理組織学的検査の変化は，副腎重量の変化と肝細胞空胞化を除いてすべて休薬期間後に回復した。

TK 試験では，概ね用量比例的な曝露量の増加が認められた。

以上のことから，幼若ラットの本薬投与に関連した毒性変化は成熟動物と同様であり，無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日と考えられた。

Table 6-5 幼若ラットを用いた 4 週間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 (ng·h/mL)		Cmax (ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1	28	589	637	210	252
	55	1100	1530	272	352
5	28	6000	9960	1400	1540
	55	8220	12500	1670	2110
50	28	184000	197000	12300	14500
	55	119000	153000	11800	13200

Source: Table 2.6.7.15B-1570248

7 局所刺激性

7.1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

本試験 [Table 2.6.7.16B-0506123] の目的は，LCI699 をウサギの皮膚に適用したときの皮膚一次刺激性を検討することを目的として，GLP 適用で実施した。

LCI699 の 0.5 g を 0.5 mL の水に浸漬し，雄ウサギ（New Zealand White，3 例）の背部皮膚に 2 × 3 cm のパッチを用いて塗布した。パッチを通気性テープで固定し，半閉塞条件下で 4 時間適用した。適用部位の周囲皮膚を対照とした。パッチ除去後約 1，24，48 及び 72 時間後に皮膚反応を評価した。いずれの動物においても，紅斑及び浮腫は認められなかった。

以上，本試験条件下で LCI699 は皮膚刺激性を示さなかった。

8 その他の毒性試験

8.1 光毒性試験

本試験 [Table 2.6.7.17A-0617504] は，LCI699 の光毒性を評価することを目的として GLP 非適用で実施した。1%ジメチルスルホキシド（DMSO）及びリン酸緩衝生理食塩液（PBS）中の 1000 µM LCI699 を用いて，紫外線（UV）領域から可視光線領域における吸収スペクトルを検討した。

LCI699 は UV-A 及び可視光線の範囲内で顕著な光吸収を示さなかった。UV-B の範囲内では，300 nm 未満のみで，軽度な吸収の増加が検出された。したがって，LCI699 が日光（290～700 nm）により活性化される可能性は低いと考えられた。

8.2 皮膚感作性試験

本試験 [Table 2.6.7.16A-0506124] の目的は，マウスを用いた局所リンパ節測定法（LLNA）により LCI699 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。

DMSO 中の LCI699 を 0（媒体），0.25，2.5 又は 25%（w/w）（25 µL/site の投与容量）で，それぞれ 1 群 6 例の BALB/c 系雌マウスの両耳介背面皮膚に 3 日間反復塗布した。最終塗布の約 24 時間後，耳介皮膚及びリンパ節を採取し，耳の肉眼的観察，耳介のサイズ，重量を測定した後，耳介リンパ節中細胞数を測定した。陽性対照群には，同媒体に懸濁した 0.5%（w/w）の 1-chloro-2,4-dinitrobenzene（DNCB）を同様に塗布した。本試験で死亡は認められなかった。25%（w/w）で，耳介重量の増加，2.5%（w/w）以上の濃度でリンパ節重量の増加，すべての濃度でリンパ球数の増加が認められた。以上のことから，LCI699 は強い感作性物質であることが示唆されたことから，皮膚感作性区分 1A に分類した (Daniel et al. 2018)。

8.3 毒性の発現機序に関する検討試験（肝臓及び甲状腺）

本試験 [Table 2.6.7.17B-1520459] は，LCI699 のマウス及びラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験（[Table 2.6.7.10A-1270062] 及び [Table 2.6.7.10B-1270061]）で認められた肝臓及び甲状腺における発がん性の発現機序を検討することを目的として，GLP 非適用で実施した。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 [Table 2.6.7.7B-0670141] において，本薬投与したラット凍結肝臓試料の遺伝子発現解析を実施した結果，構成的アンドロスタン受容体（CAR）活性化因子の標的である *cyp2b1/cyp2b2* 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-GT）の転写産物を含む，薬物代謝の全 3 相反応に関連した顕著な遺伝子発現誘導が認められた。

CAR の活性化は，げっ歯類に特異的な非遺伝毒性の肝細胞癌の発現に対する作用機序として知られており，臨床上の意義は低いと考えられている（Qatanani et al. 2005，Elcombe et al. 2013）。

UDP-GT は，げっ歯類において甲状腺ホルモン（T3 及び T4）を低下させることで，慢性的に甲状腺を過剰刺激し，甲状腺濾胞の肥大，過形成及び腫瘍発現を誘導することが知られている。しかし，甲状腺ホルモンの代謝は，げっ歯類及びヒト間で異なるため，これらの変化はげっ歯類特異的であり，ヒトへの外挿性はない。

追加試験として，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 [Table 2.6.7.7B-0670141] の肝臓から得た遺伝子発現解析結果と，フェノバルビタールを 80 mg/kg の用量で 3 日間及び 4 週間投与したラット肝臓の遺伝子発現プロファイルを比較検討した[Table 2.6.7.17C-1520459a]。さらに，LCI699 の CAR 活性化が，げっ歯類特異的な作用機序であることを検討するため，げっ歯類の肝臓における核内受容体を介した遺伝子発現解析（Peffer et al. 2018, Rooney and Hill 2018）を実施した。

LCI699 投与群では，CAR 遺伝子シグネチャー（*Cyp2b1*，*Ugt2b1* 及び *Ces2c*）の mRNA レベルにおける用量依存的な増加，芳香族炭化水素受容体（AhR）遺伝子シグネチャー（*Cyp1a1*，*Cyp1a2* 及び *Aldh3a1*）の軽度の増加が認められた。回復試験群に変化は認められなかったため，完全な回復性が示された。一方，プレグナン X 受容体（PXR）遺伝子シグネチャー（*Cyp2b* メン

バー/*Cyp3a* メンバー），ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPARα）遺伝子シグネチャー（*Cyp4a1*，*Cpt1b* 及び *Lpl*），エストロゲン受容体遺伝子シグネチャー（*Ctr9*，*Gdf15* 及び *Lifr*）及び細胞増殖遺伝子シグネチャー（*Gadd45a*，*Rhob* 及び *Mdm2*）の誘導は認められなかった。CAR 遺伝子シグネチャーの誘導は，LCI699 及びフェノバルビタール群ともに同様であり，フェノバルビタール群の AhR 遺伝子シグネチャーの誘導は認められなかった。LCI699 群では，*Cyp1a1* 及び *Cyp1a2* の誘導がみられたが，*Cyp1b* 及び *Aldh3a1* の誘導は認められなかったため，AhR を介した作用機序は関与しないことが示唆された。また，*Cyp1a1* 及び *Cyp1a2* は，AhR に関連しない経路でアップレギュレートされることが示唆された。

以上のことから，LCI699 を 4 週間反復投与したラットの肝臓における遺伝子発現解析の結果，本薬投与は，げっ歯類特有の肝臓及び甲状腺の肥大，過形成及び腫瘍発現に関与する薬物代謝酵素を誘導すること，さらに本薬の投与に関連した肝臓での CAR 遺伝子シグネチャーの誘導は，フェノバルビタールを投与したラット肝臓の遺伝子発現プロファイルと同様であった。したがって，ラットで認められた肝腫瘍は，CAR 活性化を介したげっ歯類特異的な作用機序による変化と考えられた。

8.4 不純物の安全性試験

本剤の予定 1 日臨床最高用量は 60 mg/日（30 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原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A）」及び「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）」に従い，安全性確認の必要な不純物の閾値を，原薬では 0.15%，製剤では 0.2%と設定した。

不純物含有の被験物質として，LCI699 原薬では，不純物 LCI698（不純物 G*），不純物 B*及び不純物 C*が，それぞれ [redacted]%，[redacted]%及び [redacted]%存在している[3.2.S.3.2 項]。LCI699 製剤の分解生成物として，不純物 D*，不純物 E*及び不純物 F*が，それぞれ [redacted]%，[redacted]%及び [redacted]%存在している [3.2.P.5.6 項]。これらの不純物含有 LCI699 を用いて，*in vitro* 復帰突然変異試験及びラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した結果，不純物特異的な一般毒性及び遺伝毒性は認められなかった[Table 2.6.7.17E-1470352] [Table 2.6.7.17E-1470805] [Table 2.6.7.17F-1470353], [Table 2.6.17F-1470796]。

一方，LCI698（不純物 G*）を含む LCI699 のラットを用いた胚・胎児発生毒性試験[Table 2.6.7.13B-1170415]では，LCI698（不純物 G*）の影響として胚・胎児毒性（吸収胚数の軽度な増加）がみられたが，用量依存性はなかった。LCI699 はラットに対して胚・胎児毒性を示し，LCI698 は LCI699 の 0.10%以下（規格限界値）であることから，付加的なリスクを示さないと考えられた。

不純物 D*，不純物 E*及び不純物 F*の *in silico* 解析を実施した結果，変異原性に関する構造上の懸念は認められなかった（ICH M7：潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理，クラス 5）（[Table 2.6.7.17D-1419328], [Table 2.6.7.17D-

1419395]）。不純物 A*は変異原性を示したが，原薬中では [redacted] ppm 以下に管理されるため，LCI699 30 mg を 1 日 2 回投与する場合の臨床曝露量は [redacted] μg/日であり，ICH M7 ガイダンスで規定される毒性学的懸念のある閾値に基づく許容摂取量（1.5 μg/日）を下回っている[Table 2.6.7.17D-1870337] [3.2.S.3.2 項]。

以上のことから，LCI699 の不純物は，ICH Q3A，Q3B 及び ICH M7 に基づいて評価を行い，いずれも安全性の懸念がない，あるいは管理可能と考えられた。

8.4.1 不純物 D*及び不純物 E*の微生物を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.17E-1470352] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA97a 及び TA102）を用いた復帰突然変異試験により不純物 D*及び不純物 E*をそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%含有した LCI699 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（プレインキュベーション法）の適用濃度には，代謝活性化系非存在下及び存在下で 5～5000 μg/plate を設定した。

本試験では，TA1535 及び TA97a において代謝活性化系存在下で 5000 μg/plate の濃度で生育阻害が認められた。

試験の結果，いずれの菌株においても，不純物 D*及び不純物 E*を含有した LCI699 曝露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不純物 D*及び不純物 E*を含有した LCI699 に遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

8.4.2 TOX2/LCI699 の微生物を用いた復帰突然変異試験

本試験 [Table 2.6.7.17E-1470805] は，ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535，TA97a 及び TA102）を用いた復帰突然変異試験により TOX2/LCI699（不純物 F*を [redacted]%含有した LCI699）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（プレインキュベーション法）の適用濃度には，代謝活性化系非存在下及び存在下で 5～5000 μg/plate を設定した。

本試験では，TA102 において代謝活性化系存在下で 5000 μg/plate の濃度で生育阻害が認められた。

試験の結果，いずれの菌株においても，TOX2/LCI699 曝露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 TOX2/LCI699 に遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

8.4.3 不純物 D*及び不純物 E*のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び小核試験

本試験 [Table 2.6.17F-1470353] は，不純物 D*及び不純物 E*を含有した LCI699 の反復投与毒性及び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 10 例の Wistar 系ラットに，精製水中の不純物 D*及び不純物 E*含有の LCI699 を 0（媒体），5 及び 50 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。不純物 D*及び不純物 E*を含有しない LCI699 を 50 mg/kg/日群を設定し比較検討した。

不純物 D*及び不純物 E*含有 LCI699 の 50 mg/kg/日群の投与に関連した変化は，不純物 D*及び不純物 E*を含有しない LCI699 の 50 mg/kg/日群と概して同様であった。小核誘発性に関しては，不純物 D*及び不純物 E*含有 LCI699 及び LCI699 投与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。不純物 D*及び不純物 E*含有 LCI699 に小核誘発性はないものと考えられた。

以上のとおり，不純物 D*及び不純物 E*含有 LCI699 群において，不純物添加に伴う新たな毒性変化又は既知の毒性の増強は認められず，不純物 D*及び不純物 E*による特異的な毒性の発現はないものと考えられた。

Table 8-1 不純物 D*及び不純物 E*のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

群	用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24 (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
			雄	雌	雄	雌
不純物含有 LCI699	5	28	11800	12500	1750	1580
不純物含有 LCI699	50	28	88200	128000	8290	13000
LCI699	50	28	90400	135000	7570	11700

Source: Table 2.6.17F-1470353

8.4.4 TOX2/LCI699 のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び小核試験

本試験 [Table 2.6.17F-1470796] は，TOX2/LCI699（不純物 F*を [redacted]%含有した LCI699）の反復投与毒性及び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 10 例の Wistar 系ラットに，精製水中の TOX2/LCI699 を 0（媒体），5 及び 50 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。TOX2 を含有しない LCI699 を 50 mg/kg/日群を設定し比較検討した。

TOX2/LCI699 の 50 mg/kg/日群の投与に関連した変化は，TOX2 を含有しない LCI699 の 50 mg/kg/日群と概して同様であった。小核誘発性に関しては，TOX2/LCI699 及び LCI699 投与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がみとめられなかったことから，TOX2/LCI699 に小核誘発性はないものと考えられた。

以上のとおり，TOX2/LCI699 群において，不純物添加に伴う新たな毒性変化又は既知の毒性の増強は認められなかったため，TOX2 特異的な毒性の発現はないものと考えられた。

Table 8-2 TOX2/LCI699 のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

群	用量 (mg/kg/日)	試験日	AUC0-24 (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
			雄	雌	雄	雌
TOX2/LCI699	5	25	13900	16000	1490	2020
TOX2/LCI699	50	25	116000	122000	9880	10600
LCI699	50	25	97100	120000	10100	9810

Source: Table 2.6.17F-1470796

9 考察及び結論

LCI699 の非臨床安全性評価を目的として，単回及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，光毒性試験，局所刺激性試験，皮膚感作性試験，毒性機序検討試験，不純物の毒性試験を ICH M3 及び ICH S9 ガイドラインに準拠して実施した。

マウス，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では，CNS，肝臓，雌性生殖器及び副腎が主な毒性標的器官と考えられた。

CNS への影響として，イヌでは 10 mg/kg/日以上，マウスでは 30 mg/kg/日以上，ラットでは 50 mg/kg/日以上の群で，攻撃性，接触過敏反応及び自発運動の亢進が認められた。CNS 及び末梢神経系における病理組織学的変化は認められず，CNS に関連した一般状態変化の発現機序は現時点で不明である。

肝臓への影響として，マウスでは 10 mg/kg/日以上，ラットでは 0.5 mg/kg/日以上の群で，肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大（空胞化及び／又は肝酵素の軽微な上昇を伴う）が認められた。雌イヌでは 0.1 mg/kg/日以上の群において，肝酵素が一過性に上昇したが，関連した病理組織学的変化は認められなかった。その他の所見として，マウスの 200 mg/kg/日群及びラットの 50 mg/kg/日群で，肝臓における細胞質グリコーゲン又は血漿中グルコースの増加及び有糸分裂の増加が認められた。ラットの肝細胞肥大は 8 週間の休薬期間後に回復したが，空胞化は持続していた。ラット及びマウスの肝臓で認められた変化に基づくと，感受性は雌よりも雄の方が高いと考えられた。有糸分裂の増加は，本薬投与に関連する明らかな変性性変化がないことから，細胞のターンオーバー亢進に起因した変化と考えられた。肝臓の毒性発現機序に関する検討試験の結果，ラットの肝細胞肥大は代謝酵素誘導に起因すると考えられた。また，肝細胞の肥大及び有糸分裂の増加は，ラットを用いたがん原性試験において，肝細胞の腫瘍を発現させる可能性がある（詳細後述）。

雌性生殖器への影響として，ラットの 5 mg/kg/日以上の群で卵巣の卵胞変性，50 mg/kg/日群で卵巣及び子宮の器官重量の変化及び子宮の萎縮並びに膣の粘液分泌が認められ，休薬期間後に回復性が示唆された。また，マウスでは，30 mg/kg/日以上の群で卵巣及び子宮器官重量の変化が認められたが，関連する病理組織学的変化はなかった。雄性生殖器への影響は，ラットで認められた前立腺重量の減少のみであり，イヌでは変化は認められなかった。

ラット及びマウスの雌性生殖器で認められた変化は，アロマターゼ阻害作用による変化と同様であった（Nunez et al. 1996, Junker and Nogués 1994）。アロマターゼは，エストロゲンの産生に関与し，テストステロンからエストラジオールへの変換を触媒する。アロマターゼは主として卵巣，脂肪組織及び副腎のエストロゲン産生細胞に存在する。LCI699 は *in vitro* 試験で遺伝子組換えヒトアロマターゼを阻害し，50%阻害濃度（IC50）は 1.7 µM であった [2.6.2-3.2 項]。高用量で雌性生殖器及び前立腺にみられた変化は，LCI699 のアロマターゼ阻害作用に起因すると考えられた。

ラットを用いた受胎能試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験並びに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の結果，雌性生殖毒性及び胚・胎児毒性が認められた。

ラットを用いた受胎能試験では，50 mg/kg/日群の雌で発情周期の異常，交配率及び受胎率の低下，並びに生存胎児数の減少が認められた。50 mg/kg/日群の雄を無処置雌と交配させたときにはこれらの変化が認められなかったことから，上記の影響は雌に関連することが示唆された。雄性生殖器又は機能において，50 mg/kg/日までの用量で本薬投与に関連した影響はなかった。母動物毒性を発現する用量で，ラット及びウサギの両種において早期及び後期胚吸収数の増加並びに生存胎児数の減少が認められた。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では，母動物毒性を発現する高用量群（50 mg/kg/日）で胎児重量の減少及び催奇形性が認められた。生殖毒性が発現する用量で，LCI699 及び LCI698 の血漿中 Cmax 値はアロマターゼ阻害の IC50 値以上に達していたことから，アロマターゼ阻害が生殖毒性に関与する可能性は否定できない。また，ステロイド生合成阻害薬であるケトコナゾールによりラットで同様の変化がみられ，プレドニゾン投与により，胚・胎児毒性及び催奇形性の発現が減少したことが報告されている（Amaral and Nunes 2009）ことから，生殖器への影響に，LCI699 のコルチコステロン阻害が関与している可能性もある。

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，20 mg/kg/日群で分娩異常及び分娩遅延が認められた。5 mg/kg/日（無毒性量）群の F1 世代の雄で，離乳後期間中に体重及び摂餌量の軽度な低下がみられたが，この変化は行動，発達及び生殖パラメータに影響を及ぼさなかった。

副腎への影響がマウス，ラット及びイヌで認められた。マウスを用いた毒性試験における主要な変化は，器官重量の増加であったが，2 週間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日以上の群では皮質束状帯の肥大が認められた。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg/日の群で副腎肥大に加えて束状帯の空胞化も認められたが，回復性が示唆された。ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日以上の群，イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験の 1.0 mg/kg/日以上の群で副腎皮質球状帯の病理組織学的変化がみられたが，部分的に回復性が示唆された。副腎皮質では，11β-水酸化酵素及びアルドステロン合成酵素が，それぞれ束状帯及び球状帯で産生

されることから，副腎皮質のこれらの領域で認められた LCI699 投与の変化は，コルチコステロン及びアルドステロンの阻害に対する適応反応であると考えられた。

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。Ames 試験及び *in vitro* 小核試験は陰性であったが，ヒト末梢血リンパ球を用いた試験では，2000 µg/mL 以上（8.8 mM 超）の濃度で染色体異常が誘発された。染色体異常の意義を *in vivo* 条件下で評価するため，ラットの骨髄を用いた小核試験及びラットの末梢血リンパ球及び肝細胞を用いたコメットアッセイを実施した。いずれの *in vivo* 試験においても，致死量付近の高用量（小核試験では 200 mg/kg，コメットアッセイでは 104.8 mg/kg までの用量）で遺伝毒性は認められなかった。Ames 試験，*in vivo* 小核試験及びコメットアッセイが陰性であることから，証拠の重み付けに基づいて，LCI699 の遺伝毒性リスクはないと考えられた。さらに，データベース解析において，*in vitro* 染色体異常試験は，がん原性を予測するには特異性が低いことが示唆されており（Kirkland et al. 2005），この観点からも *in vivo* 小核試験から得られた評価の信頼性が高いと考えられた（Matthews et al. 2006）。

マウス及びラットを用いたがん原性試験では，肝臓腫瘍（腺腫／癌），雄ラットで甲状腺腫瘍の発現が認められた。ラット及びマウスを用いた反復投与毒性試験では，これに一致して肝臓で肝細胞の肥大，空胞化及び有糸分裂の増加がみられたが，イヌでは認められなかった。本薬には明らかな遺伝毒性はなく，げっ歯類を用いた LCI699 のがん原性試験で認められた肝臓及び甲状腺の腫瘍性病変は，遺伝毒性以外の発現機序を介した変化と考えられた。LCI699 を 4 週間経口投与したラットを用いて，肝臓の遺伝子発現プロファイルを検討した結果，薬物代謝に関与する遺伝子が誘導され，CAR 活性化因子の既知の標的である cyp2b1/cyp2b2 及び UDP-GT をコードする転写物が顕著に増加した。また，CAR の活性化は，げっ歯類特有の肝臓における非遺伝毒性の発癌の主たる作用機序であることが明らかにされている（Elcombe et al. 2013）。

げっ歯類を用いたがん原性試験において，甲状腺の腫瘍性病変及び濾胞細胞の過形成及び下垂体前葉の過形成が認められた。これらの変化は肝酵素誘導が持続した結果，甲状腺ホルモンの代謝及び排泄が亢進し，視床下部-下垂体-甲状腺軸の活性化を介して甲状腺刺激ホルモン（TSH）が代償性に増加したためと考えられた。甲状腺ホルモンのクリアランス関わる主な酵素である UDP-GT が LCI699 投与により誘導されたことが，げっ歯類における甲状腺の長期間刺激に一部寄与していると考えられた。しかし，甲状腺ホルモンの代謝には種差があるため，ヒトへの外挿性は低いと考えられた（Alison et al. 1994, Capen 1997）。以上，LCI699 を介した CAR 活性化によるラットの肝臓腫瘍及び甲状腺腫瘍の発生は，げっ歯類特異的な作用機序によるものであり，ヒトへの関連性はないと考えられた。

LCI699 の光毒性物質及び皮膚刺激性はみられなかったが，強い感作性が認められた。したがって，LCI699 は皮膚感作性物質区分 1A に分類された。

以上のことから，LCI699 の毒性試験成績は，クッシング症候群患者における本剤の臨床使用を支持するものと判断した。

10 参考文献

[Alison RH, Capen CC, Prentice DE (1994)] Neoplastic lesions of questionable significance to humans. Toxicol Pathol; 22(2):179-86.

[Amaral VC and Nunes GP Jr (2009)] Prednisone reduces ketoconazole-induced skeletal defects in rat fetuses. Arch Toxicol; 83(9):863-71.

[Capen CC (1997)] Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. Toxicol Pathol; 25(1):39-48.

[Daniel AB, Strickland J, Allen D, et al. (2018)] International regulatory requirements for skin sensitization testing. Regul Toxicol Pharmacol; 95:52-65.

[Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, et al. (2014)] Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: A case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. Crit Rev Toxicol; 44(1):64-82.

[Junker Walker U and Nogués V (1994)] Changes induced by treatment with aromatase inhibitors in testicular Leydig cells of rats and dogs. Exp Toxicol Pathol; 46(3):211-3.

[Kirkland D, Aardema M, Henderson L, et al (2005)] Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. Mutat Res; 584 (1-2):1-256.

[Matthews EJ, Kruhlak NL, Cimino MC, et al. (2006)] An analysis of genetic toxicity, reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity data: I. Identification of carcinogens using surrogate endpoints. Regul Toxicol Pharmacol; 44(2):83-96.

[Nunez SB, Blye RP, Thomas PM, et al. (1996)] Recovery of reproductive function in rats treated with the aromatase inhibitor fadrozole. Reprod Toxicol; 10(5):373-7.

[Peffer RC, LeBaron MJ, Battalora M, et al. (2018)] Minimum datasets to establish a CAR-mediated mode of action for rodent liver tumors. Regul Toxicol Pharmacol; 96:106-20.

[Qatanani M, Zhang J, Moore DD (2005)] Role of the constitutive androstane receptor in xenobiotic-induced thyroid hormone metabolism. Endocrinology; 146(3):995-1002.

[Rooney J, Hill T 3 rd, Qin C, et al. (2018)] Adverse outcome pathway-driven identification of rat liver tumorigens in short-term assays. Toxicol Appl Pharmacol; 356:99-113.

2.6.7 毒性試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 4
2.6.7.1 毒性試験一覧 5
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 13
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 21
2.6.7.5 単回投与毒性試験 24
2.6.7.6 反復投与毒性試験 25
2.6.7.7 反復投与毒性試験 28
2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (0770695) 28
2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (0670141) 32
2.6.7.7 C 反復投与毒性試験 (0770713) 36
2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 (0870522) 39
2.6.7.7 E 反復投与毒性試験 (1170625) 42
2.6.7.7 F 反復投与毒性試験 (0870525) 47
2.6.7.7 G 反復投与毒性試験 (0670142) 50
2.6.7.7 H 反復投与毒性試験 (0770714) 52
2.6.7.7 I 反復投与毒性試験 (0870521) 55
2.6.7.7 J 反復投与毒性試験 (0870526) 57
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 60
2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験 (重要な試験以外の試験) 60
2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680235) 61
2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680236) 64
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 67
2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 (0670426) 67
2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験 (0612507) 69
2.6.7.10 がん原性試験 71
2.6.7.10 A がん原性試験 (1270062) 71
2.6.7.10 B がん原性試験 (1270061) 91
2.6.7.11 生殖発生毒性試験(重要な試験以外の試験) 103
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (0770785) 104
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 107
2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (0770784) 107
2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170415) 111
2.6.7.13 C 生殖発生毒性試験 (0670281) 115

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797) 118
2.6.7.15 新生児を用いた試験 124
2.6.7.15 A 新生児を用いた試験 (1570247) 124
2.6.7.15 B 新生児を用いた試験 (1570248) 125
2.6.7.16 A 皮膚感作性試験 (LLNA TIER I) 131
2.6.7.16 B 局所刺激性試験 132
2.6.7.17 その他の毒性試験 133
2.6.7.17 A その他の毒性試験-光毒性試験 133
2.6.7.17 B その他の毒性試験–毒性の発現機序に関する検討試験（肝臓） 134
2.6.7.17 C その他の毒性試験–毒性の発現機序に関する検討試験（肝臓） 135
2.6.7.17 D その他の毒性試験–*in silico* 不純物の安全性評価 136
2.6.7.17 E その他の毒性試験–*in vitro* 不純物の安全性評価 137
2.6.7.17 F その他の毒性試験–*in vivo* 不純物の安全性評価 138

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）
A/G	albumin/globulin	アルブミン／グロブリン
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
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
BW	body weight	体重
Ca	calcium	カルシウム
CHOL	cholesterol	コレステロール
Cl	chloride	クロール
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CO2	carbon dioxide	二酸化炭素
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EFD	embryo-fetal development study	胚・胎児発生に関する試験
FC	food consumption	摂餌量
FEED	fertility and early embryonic development study	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
GD	gestation day	妊娠日
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	ヘモグロビン量
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
K	potassium	カリウム
LD	lactation day	授乳日
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節測定法
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
NEUT	neutrophil	好中球
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no adverse effect level	無作用量
OTM	olive tail moment	オリーブテールモーメント
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PPND	pre and postnatal development study	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
RBC	red blood cell	赤血球
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TRIG	triglyceride	トリグリセリド
UV	ultra violet	紫外線
WBC	white blood cell	白血球

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Mouse, CD1(ICR)	Oral gavage	Single	0, 50, 100, 125, 150	Yes	[redacted], USA	[0680189]	4.2.3.1-1
Repeated-dose toxicity:	Mouse, CD1(ICR)	Oral gavage	2 weeks	0, 10, 50, 100, 200	No	Novartis, USA	[0670273]	4.2.3.2-1
	Mouse, CD1(ICR)	Oral gavage	13 weeks	0, 10, 30, 100, 200	Yes	Novartis, USA	[0770695]	4.2.3.2-2
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	2 weeks	0, 30, 100, 300→200	No	Novartis, USA	[0560244]	4.2.3.2-3
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks	0, 1, 5, 50	Yes	Novartis, USA	[0670141]	4.2.3.2-4
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	13 weeks	0, 0.5, 5, 50	Yes	Novartis, USA	[0770713]	4.2.3.2-5
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	26 weeks	0, 0.2, 2, 20	Yes	[redacted], USA	[0870522]	4.2.3.2-6
	Rat, Wistar Hannover	LCI699: Oral gavage SOM230: Subcutaneous injection	13 weeks	LCI699: 0, 1.5, 5, 20 SOM230: 0, 0.03, 0.1, 0.3	Yes	[redacted], Canada	[1170625]	4.2.3.2-7
	Rat, Wistar Hannover	Intravenous infusion	3 days	1, 3, 10	No	Novartis, Switzerland	[0870524]	4.2.3.2-8
	Rat, Wistar Hannover	Intravenous infusion	2 weeks	0, 1, 5, 50	Yes	Novartis, Switzerland	[0870525]	4.2.3.2-9

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
	Dog, Beagle	Oral gavage	1,4,9 days	30→15→7.5	No	Novartis, USA	[0570241]	4.2.3.2-10
	Dog, Beagle	Oral gavage	2 weeks	0, 0.5, 3, 10	No	Novartis, USA	[0670123]	4.2.3.2-11
	Dog, Beagle	Oral gavage	4 weeks	0, 0.5, 1.5, 10	Yes	Novartis, USA	[0670142]	4.2.3.2-12
	Dog, Beagle	Oral gavage	13 weeks	0, 0.1, 1, 10	Yes	Novartis, USA	[0770714]	4.2.3.2-13
	Dog, Beagle	Oral gavage	39 weeks	0, 0.1, 1, 10	Yes	[redacted], USA	[0870521]	4.2.3.2-14
	Dog, Beagle	Intravenous infusion	Phase 1: single escalating Phase 2: 4 days	Phase 1: 1→10→20→40 Phase 2: 40	No	[redacted] Canada	[0870527]	4.2.3.2-15
	Dog, Beagle	Intravenous infusion	2 weeks	0, 0.5, 5, 50	Yes	[redacted] Canada	[0870526]	4.2.3.2-16
Genotoxicity:								
Ames test:	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*	NA	30 − 1000 µg/well (+S9/-S9)	No	Novartis, Basel, Switzerland	[0513100]	4.2.3.3.1-1
	Salmonella typhimurium	*in vitro*	NA	1.6 − 5000 µg/plate (+S9/-S9)	Yes	[redacted], England	[0680235]	4.2.3.3.1-2
Micro-nucleus test:	TK6 cells	*in vitro*	NA	284 − 2272 µg/mL (+S9) 71 − 1136 µg/mL (-S9)	No	Novartis, Basel, Switzerland	[0514061]	4.2.3.3.1-3
Chromo-some Aberrations:	Human peripheral blood lymphocytes	*in vitro*	NA	1200 − 2272 µg/mL (+S9/-S9)	Yes	[redacted], England	[0680236]	4.2.3.3.1-4
Micro-nucleus test:	Rat, IGS Wistar Hannover	Oral gavage	Single	0, 30, 100, 200	Yes	[redacted], Canada	[0670426]	4.2.3.3.2-1

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Comet assay:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	Two doses	0, 26.2, 52.4, 104.8	Yes	[redacted], Germany	[0612507]	4.2.3.3.2-2
Carcinogenicity:	Mouse, CD1(ICR)	Oral gavage	M: 104 weeks F: 103 weeks	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted], Canada	[1270062]	4.2.3.4.1-1
Carcinogenicity:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	104 weeks	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted], Canada	[1270061]	4.2.3.4.1-2
Reproductive and development toxicity								
FEED:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	M: 28 days premating through 2 week mating periods F: 2 weeks premating through GD6	0, 0.5, 5, 50	Yes	Novartis, USA	[0770785]	4.2.3.5.1-1
EFD:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	GD6-17	0, 0.5, 5, 50	Yes	Novartis, USA	[0770784]	4.2.3.5.2-1
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	GD6-17	LCI699 with LCI698: 0, 50 LCI698: 0.03	Yes	[redacted], Canada	[1170415]	4.2.3.5.2-2
	Rabbit, New Zealand White	Oral gavage	GD7-20	0, 5, 25, 40, 50, 100	No	Novartis, USA	[0670245]	4.2.3.5.2-3
EFD:	Rabbit, New Zealand White	Oral gavage	GD7-20	0, 3, 10, 30	Yes	Novartis, USA	[0670281]	4.2.3.5.2-4

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
PPND:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	GD6-LD20	0, 1, 5, 20	Yes	[redacted], Canada	[1470797]	4.2.3.5.3-1
Juvenile toxicity:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks (days 28 to 55 pp)	0, 20, 50, 150	No	[redacted], Canada	[1570247]	4.2.3.5.4-1
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks (days 28 to 55 pp)	0, 1, 5, 50	Yes	[redacted], Canada	[1570248]	4.2.3.5.4-2
Local tolerance (LLNA TIER I):	Mouse, Balb/c	Topically to the dorsum of both ears	3 days	0, 0.25, 2.5, 25% (w/w) 25 µL/ear	Yes	[redacted] Netherlands	[0506124]	4.2.3.6-1
Skin irritation/corrosion	Rabbit, New Zealand White	Dermal	4 hours	0.5 g/animal	Yes	[redacted] Netherlands	[0506123]	4.2.3.6-2
Other toxicity studies: Phototoxicity								
UV/vis absorption spectrum:	NA	NA	NA	1000 µM LCI699 in PBS and/or DMSO	No	Novartis, Switzerland	[0617504]	4.2.3.7.7-1
Other toxicity studies: Mechanistic study								
Gene expression analysis:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks	0, 1, 5, 50	No	Novartis, Switzerland	[1520459]	4.2.3.7.3-1
Gene expression comparison	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks	0, 1, 5, 50	No	Novartis, Switzerland	[1520459a]	4.2.3.7.3-2
Other toxicity studies: Prediction of potential carcinogenic risk								
	NA	*in silico*	NA	impurity E*	No	Novartis, Switzerland	[1419328]	4.2.3.7.6-1
	NA	*in silico*	NA	impurity D* impurity F*	No	Novartis, Switzerland	[1419395]	4.2.3.7.6-2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.1 毒性試験一覧 (cont.)

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
	NA	*in silico*	NA	impurity A*	No	Novartis, Switzerland	[1870337]	4.2.3.7.6-7
Other toxicity studies:	Impurity qualification							
Ames test:	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*	NA	LCI699 with spiked impurity[b]: 5 − 5000 µg/plate (+S9/-S9)	Yes	[redacted], England	[1470352]	4.2.3.7.6-3
Ames test:	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*	NA	TOX2/LCI699[c]: 5 − 5000 µg/plate (+S9/-S9)	Yes	[redacted], England	[1470805]	4.2.3.7.6-4
Repeated-dose toxicity:	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks	LCI699 with spiked impurity[b]: 0, 5, 50 LCI699: 50	Yes	[redacted], Canada	[1470353]	4.2.3.7.6-5
	Rat, Wistar Hannover	Oral gavage	4 weeks	TOX2/LCI699[c]: 0, 5, 50 LCI699: 50	Yes	[redacted], Canada	[1470796]	4.2.3.7.6-6

For repeated-dose toxicity, the highest NOAEL is underlined. Study 0570241 was underlined as NOEL. NOAEL in study 0670141 was 5 mg/kg/day (male) and 1 mg/kg/day (female). NOAEL in study 1170625 was 1.5/0.03 mg/kg/day (LCI699/SOM230, male) and 5/0.1 mg/kg/day (LCI699/SOM230, female)

F = female, M = male, NA= not applicable, NR = not reported, GD = Gestation day, LD = Lactation day, pp = post partum

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Spiked impurity impurity D* ([redacted]%) and impurity impurity E* ([redacted]%) of LCI699

c = TOX2/LCI699; Spiked impurity impurity F* ([redacted]%) of LCI699

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Repeated-dose toxicity: 2-week	Mouse	CD-1(ICR)	Oral gavage	0, 10, 50, 100, 200	No	[0670273]	4.2.3.2-1
Repeated-dose toxicity: 13-week	Mouse	CD-1(ICR)	Oral gavage	0, 10, 30, 100, 200	Yes	[0770695]	4.2.3.2-2
Carcinogenicity study: 104-week	Mouse	CD-1(ICR)	Oral gavage	0, 3, 10, 30	Yes	[1270062]	4.2.3.4.1-1
Repeated-dose toxicity: 2-week	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 30, 100, 300→200	No	[0560244]	4.2.3.2-3
Repeated-dose toxicity: 4-week	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 1, 5, 50	Yes	[0670141]	4.2.3.2-4
Repeated-dose toxicity: 13-week	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 0.5, 5, 50	Yes	[0770713]	4.2.3.2-5
Repeated-dose toxicity: 26-week	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 0.2, 2, 20	Yes	[0870522]	4.2.3.2-6
Repeated-dose toxicity: 13-week	Rat	Wistar Hannover	LCI699: Oral gavage SOM230: Subcutaneous injection	LCI699: 0, 1.5, 5, 20 SOM230: 0, 0.03, 0.1, 0.3	Yes	[1170625]	4.2.3.2-7
Carcinogenicity study: 104-week	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 3, 10, 30	Yes	[1270061]	4.2.3.4.1-2
Embryo-fetal development	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 0.5, 5, 50	Yes	[0770784]	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal development; qualification of impurities	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	LCI699 with LCI698: 0, 50 LCI698: 0.03	Yes	[1170415]	4.2.3.5.2-2

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表 (cont.)

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg) [a]	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Juvenile study: 4-week	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 1, 5, 50	Yes	[1570248]	4.2.3.5.4-2
Other toxicity studies: impurities	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	TOX2/LCI699: 0, 5, 50, LCI699: 50	Yes	[1470796]	4.2.3.7.6-6
Other toxicity studies: impurities	Rat	Wistar Hannover	Oral gavage	0, 5, 50 (spiked), 50 (pure)	Yes	[1470353]	4.2.3.7.6-5
Repeated-dose toxicity: 3-day	Rat	Wistar Hannover	Intravenous infusion	1, 3, 10	No	[0870524]	4.2.3.2-8
Repeated-dose toxicity: 2-week	Rat	Wistar Hannover	Intravenous infusion	0, 1, 5, 50	Yes	[0870525]	4.2.3.2-9
Embryo-fetal development	Rabbit	New Zealand White	Oral gavage	0, 3, 10, 30	Yes	[0670281]	4.2.3.5.2-4
Repeated-dose toxicity: single descending doses	Dog	Beagle	Oral gavage	30→15→7.5	No	[0570241]	4.2.3.2-10
Repeated-dose toxicity: 2-week	Dog	Beagle	Oral gavage	0, 0.5, 3, 10	No	[0670123]	4.2.3.2-11
Repeated-dose toxicity: 4-week	Dog	Beagle	Oral gavage	0, 0.5, 1.5, 10	Yes	[0670142]	4.2.3.2-12
Repeated-dose toxicity: 13-week	Dog	Beagle	Oral gavage	0, 0.1, 1, 10	Yes	[0770714]	4.2.3.2-13
Repeated-dose toxicity: 39-week	Dog	Beagle	Oral gavage	0, 0.1, 1, 10	Yes	[0870521]	4.2.3.2-14
Repeated-dose toxicity: single escalating or 4-day	Dog	Beagle	Intravenous infusion	Phase 1: 1→10→20→40 Phase 2: 40	No	[0870527]	4.2.3.2-15
Repeated-dose toxicity: 14-day	Dog	Beagle	Intravenous infusion	0, 0.5, 5, 50	Yes	[0870526]	4.2.3.2-16
Safety pharmacology: single ascending dose	Monkey	Cynomolgus	Oral gavage	10→30→100	No	[1270320]	4.2.1.3-11
Safety pharmacology: 2-week	Monkey	Cynomolgus	Oral gavage	0, 10, 30	No	[1270612]	4.2.1.3-12

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表 (cont.)

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg) [a]	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Safety pharmacology[b]	Monkey	Cynomolgus	LCI699: Oral gavage SOM230: Subcutaneous injection	LCI699: 0, 10, 30 and/or SOM230: 0, 1.6	Yes	[1270713]	4.2.1.3-13
Safety pharmacology[b]	Monkey	Cynomolgus	LCI699: Oral gavage SOM230: Subcutaneous injection	LCI699: 30 SOM230: 2.07 LCI699/SOM230: 0, 30/0.129,30/0.517,30/2.07	Yes	[1570261]	4.2.1.3-14

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Each animal received vehicle, LCI699 and/or SOM230 using a crossover paradigm.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

AUC0-24h (ng.h/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
0.1					29.2	15.7				0770714	4.2.3.2-13
0.1					35.3	15.3				0870521	4.2.3.2-14
0.2			387	350						0870522	4.2.3.2-6
0.5			816	726						0770713	4.2.3.2-5
0.5				749						0770784	4.2.3.5.2-1
0.5					389	252				0670142	4.2.3.2-12
0.5						531				0670123	4.2.3.2-11
1			2890	2290						0670141	4.2.3.2-4
1[b]			1100	1530						1570248	4.2.3.5.4-2
1					713	605				0770714	4.2.3.2-13
1					822	542				0870521	4.2.3.2-14
1.5			2690	3010						1170625	4.2.3.2-7
1.5					2370	1760				0670142	4.2.3.2-12
2			6170	5150						0870522	4.2.3.2-6
3						11100				0670123	4.2.3.2-11
3							850			0670281	4.2.3.5.2-4
5			17700	13100						0670141	4.2.3.2-4
5			13700	11400						0770713	4.2.3.2-5
5				12800						0770784	4.2.3.5.2-1
5			11500	13300						1170625	4.2.3.2-7

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (ng.h/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
5[c]			11800	12500						1470353	4.2.3.7.6-5
5[c]			13900	16000						1470796	4.2.3.7.6-6
5[b]			8220	12500						1570248	4.2.3.5.4-2
7.5					28000					0570241	4.2.3.2-10
10	8420	5940								0670273	4.2.3.2-1
10	9460	7460								0770695	4.2.3.2-2
10						39100				0670123	4.2.3.2-11
10					39200	28300				0670142	4.2.3.2-12
10					26300	20900				0770714	4.2.3.2-13
10					22200	20300				0870521	4.2.3.2-14
10							11800			0670281	4.2.3.5.2-4
10[d]								11400	11800	1270320	4.2.1.3-11
10								7680		1270612	4.2.1.3-12
10[e]								8370		1270713	4.2.1.3-13
15					66400					0570241	4.2.3.2-10
20			61900	72700						0870522	4.2.3.2-6
20			50000	51600						1170625	4.2.3.2-7
30	61500	52000								0770695	4.2.3.2-2
30				39700						0560244	4.2.3.2-3
30					126000					0570241	4.2.3.2-10
30							77300			0670281	4.2.3.5.2-4
30[d]								64900	54100	1270320	4.2.1.3-11
30								42800		1270612	4.2.1.3-12
30[e]								52800		1270713	4.2.1.3-13

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (ng.h/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
30[f]								42000		1570261	4.2.1.3-14
40[g]					12100	8710				0870527	4.2.3.2-15
50	105000	81100								0670273	4.2.3.2-1
50			130000	198000						0670141	4.2.3.2-4
50			100000	127000						0770713	4.2.3.2-5
50				118000						0770784	4.2.3.5.2-1
50[c]				133000						1170415	4.2.3.5.2-2
50[c]				143000						1170415	4.2.3.5.2-2
50			90400	135000						1470353	4.2.3.7.6-5
50[c]			88200	128000						1470353	4.2.3.7.6-5
50			97100	120000						1470796	4.2.3.7.6-6
50[c]			116000	122000						1470796	4.2.3.7.6-6
50[b]			119000	153000						1570248	4.2.3.5.4-2
100	198000	201000								0670273	4.2.3.2-1
100	276000	301000								0770695	4.2.3.2-2
100				81700						0560244	4.2.3.2-3
100[d]								387000	124000	1270320	4.2.1.3-11
200	428000	242000								0670273	4.2.3.2-1
200	533000	524000								0770695	4.2.3.2-2
300				364000						0560244	4.2.3.2-3

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Juvenile toxicity

c = Spiked impurity

d = Single ascending dose

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

AUC0-24h (ng.h/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		

e = Each animal received vehicle, LCI699 and/or SOM230 using a crossover paradigm. This data shows mean TK parameter of LCI699 after single administration of test item in combination with SOM230.

f = Each animal received vehicle, LCI699 and/or SOM230 using a crossover paradigm. This data shows mean TK parameter of LCI699 after single administration of LCI699 alone on day 29.

g = 24-hour intravenous infusion

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

Cmax (ng/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
0.1					17.8	17.3				0770714	4.2.3.2-13
0.1					16.7	6.68				0870521	4.2.3.2-14
0.2			72.2	83.2						0870522	4.2.3.2-6
0.5			208	232						0770713	4.2.3.2-5
0.5				172						0770784	4.2.3.5.2-1
0.5						165				0670123	4.2.3.2-11
0.5					170	161				0670142	4.2.3.2-12
0.5[b]					8.8[c]	7.21[c]				0870526	4.2.3.2-16
1			548	581						0670141	4.2.3.2-4
1[b]			37.6[d]	20.3[d]						0870524	4.2.3.2-8
1[b]			60.4[c]	32.6[c]						0870525	4.2.3.2-9
1[e]			272	352						1570248	4.2.3.5.4-2
1					372	357				0770714	4.2.3.2-13
1					268	223				0870521	4.2.3.2-14
1.5			999	617						1170625	4.2.3.2-7
1.5					733	756				0670142	4.2.3.2-12
2			869	931						0870522	4.2.3.2-6
3	640[f]	504[f]								1270062	4.2.3.4.1-1
3[b]			168[d]	128[d]						0870524	4.2.3.2-8
3			1290[f]	1790[f]						1270061	4.2.3.4.1-2

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

Cmax (ng/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
3						1890				0670123	4.2.3.2-11
3							481			0670281	4.2.3.5.2-4
5			2670	3100						0670141	4.2.3.2-4
5			2030	2260						0770713	4.2.3.2-5
5				1920						0770784	4.2.3.5.2-1
5[b]			288[c]	196[c]						0870525	4.2.3.2-9
5			2340	2130						1170625	4.2.3.2-7
5[g]			1490	2020						1470796	4.2.3.7.6-6
5[g]			1750	1580						1470353	4.2.3.7.6-5
5[e]			1670	2110						1570248	4.2.3.5.4-2
5[b]					167[c]	125[c]				0870526	4.2.3.2-16
7.5					4465					0570241	4.2.3.2-10
10	3510	3320								0670273	4.2.3.2-1
10	3320	3550								0770695	4.2.3.2-2
10	3080[f]	2890[f]								1270062	4.2.3.4.1-1
10[b]			504[d]	386[d]						0870524	4.2.3.2-8
10			4180[f]	3900[f]						1270061	4.2.3.4.1-2
10						6310				0670123	4.2.3.2-11
10					5640	6340				0670142	4.2.3.2-12
10					5380	5940				0770714	4.2.3.2-13
10					3770	3850				0870521	4.2.3.2-14
10							3170			0670281	4.2.3.5.2-4
10[h]								1710	2300	1270320	4.2.1.3-11
10								2220		1270612	4.2.1.3-12

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

Cmax (ng/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
10[i]								1230		1270713	4.2.1.3-13
15					8805					0570241	4.2.3.2-10
20			5860	6670						0870522	4.2.3.2-6
20			6100	4930						1170625	4.2.3.2-7
30	14000	13300								0770695	4.2.3.2-2
30	12100[f]	9410[f]								1270062	4.2.3.4.1-1
30				4630						0560244	4.2.3.2-3
30			8070[f]	9070[f]						1270061	4.2.3.4.1-2
30					13450					0570241	4.2.3.2-10
30							9060			0670281	4.2.3.5.2-4
30[h]								5740	4540	1270320	4.2.1.3-11
30								6260		1270612	4.2.1.3-12
30[i]								5410		1270713	4.2.1.3-13
30[j]								3450		1570261	4.2.1.3-14
40[b]					3170[k]	2360[k]				0870527	4.2.3.2-15
50	18200	16000								0670273	4.2.3.2-1
50			14100	16000						0670141	4.2.3.2-4
50			11400	12700						0770713	4.2.3.2-5
50				11000						0770784	4.2.3.5.2-1
50[b]			2740[c]	2980[c]						0870525	4.2.3.2-9
50			10100	9810						1470796	4.2.3.7.6-6
50			7570	11700						1470353	4.2.3.7.6-5
50[g]				13400						1170415	4.2.3.5.2-2
50[g]				14400						1170415	4.2.3.5.2-2

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 (cont.)

Cmax (ng/mL) at steady state

Daily dose	Mice		Rats		Dogs		Rabbits	Monkeys		Study number	Location in CTD
(mg/kg)[a]	male	female	male	female	male	female	female	male	female		
50[g]			8290	13000						1470353	4.2.3.7.6-5
50[g]			9880	10600						1470796	4.2.3.7.6-6
50[e]			11800	13200						1570248	4.2.3.5.4-2
50[b]					3100[c]	4630[c]				0870526	4.2.3.2-16
100	26500	28600								0670273	4.2.3.2-1
100	31900	34100								0770695	4.2.3.2-2
100				8440						0560244	4.2.3.2-3
100[h]								30600	7870	1270320	4.2.1.3-11
200	38400	27400								0670273	4.2.3.2-1
200	44000	54500								0770695	4.2.3.2-2
300				16500						0560244	4.2.3.2-3

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = 24-hour continuous intravenous infusion

c = At 24 hours postdose

d = At 4 hours postdose

e = Juvenile toxicity

f = At 1 hours postdose

g = Spiked impurity

h = Single ascending dose

i = Each animal received vehicle, LCI699 and/or SOM230 using a crossover paradigm. This data shows mean TK parameter of LCI699 after single administration of test item in combination with SOM230.

j = Each animal received vehicle, LCI699 and/or SOM230 using a crossover paradigm. This data shows mean TK parameter of LCI699 after single administration of LCI699 alone on day 29.

k = At 0.083 hours postdose

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Batch no.	Purity (%)[a]	Specified impurities (%)	Study type	Study number	Location in CTD
0650001	[redacted]	impurity G* (enantiomer LCI698) [redacted]%	Single-dose, mouse, p.o.	0680189	4.2.3.1-1
			2-week, mouse, p.o.	0670273	4.2.3.2-1
			4-week, rat, p.o.	0670141	4.2.3.2-4
			4-week, dog, p.o.	0670142	4.2.3.2-12
			Ames test	0680235	4.2.3.3.1-2
			Chromosome Aberrations	0680236	4.2.3.3.1-4
			Micronucleus test, rat	0670426	4.2.3.3.2-1
			Comet assay, rat	0612507	4.2.3.3.2-2
			Embryo-fetal development DRF, rabbit	0670245	4.2.3.5.2-3
			Embryo-fetal development, rabbit	0670281	4.2.3.5.2-4
			UV/vis absorption spectrum Phototoxicity	0617504	4.2.3.7.7-1
0652003	[redacted]	[redacted]: [redacted]%	13-week, mouse, p.o.	0770695	4.2.3.2-2
		[redacted]: [redacted]%	13-week, rat, p.o.	0770713	4.2.3.2-5
		Enantiomer (LCI698) [redacted]%	26-week, rat, p.o.	0870522	4.2.3.2-6
			13-week, dog, p.o.	0770714	4.2.3.2-13
			39-week, dog, p.o.	0870521	4.2.3.2-14
			Single escalating or 4-day, dog, i.v.	0870527	4.2.3.2-15
			2-week, dog, i.v.	0870526	4.2.3.2-16
			Embryo-fetal development, rat	0770784	4.2.3.5.2-1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 (cont.)

Batch no.	Purity (%)[a]	Specified impurities (%)	Study type	Study number	Location in CTD
0652003	[redacted]	[redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% Enantiomer (LCI698) [redacted]%	Fertility and early embryonic development, rat	0770785	4.2.3.5.1-1
0752004	[redacted]	[redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% Enantiomer (LCI698) [redacted]%	13-week, rat, p.o. 3-day, rat, i.v. 2-week, rat, i.v. Embryo-fetal development, rat, qualification of impurities	1170625 0870524 0870525 1170415	4.2.3.2-7 4.2.3.2-8 4.2.3.2-9 4.2.3.5.2-2
1150007	[redacted]	[redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% impurity G* (enantiomer): [redacted] ppm	Embryo-fetal development, rat,qualification of impurities	1170415	4.2.3.5.2-2
1212007	[redacted]	[redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% [redacted]: [redacted]% impurity G* (enantiomer): [redacted]%	Carcinogenicity, mouse Carcinogenicity, rat Pre and postnatal development, rat Impurity (impurity D* and impurity E*), rat	1270062 1270061 1470797 1470353	4.2.3.4.1-1 4.2.3.4.1-2 4.2.3.5.3-1 4.2.3.7.6-5
1010005669	[redacted]	impurity B*: [redacted]% impurity C*: [redacted]% impurity G* (enantiomer): [redacted]%	Impurity (TOX2), rat	1470796	4.2.3.7.6-6
1010005673	[redacted]	impurity B*: [redacted]% impurity C*: [redacted]% impurity G* (enantiomer): [redacted]%	4-week DRF, juvenile rat 4-week, juvenile rat	1570247 1570248	4.2.3.5.4-1 4.2.3.5.4-2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 (cont.)

Batch no.	Purity (%)[a]	Specified impurities (%)	Study type	Study number	Location in CTD
1010001503	[redacted]	impurity B*: [redacted]% impurity C*: [redacted]% impurity G* (enantiomer): [redacted]%	Primary skin irritation/corrosion, rabbit Local tolerance, LLNA, mice	 0506123 0506124	 4.2.3.6-2 4.2.3.6-1
200509119	NR	Not specified	2-week, rat, p.o.	0560244	4.2.3.2-3
5	NR	Not specified	Single descending, dog, p.o.	0570241	4.2.3.2-10
TRD1186-108-12	NR	Not specified	2-week, dog, p.o.	0670123	4.2.3.2-11
200503328	NR	Not specified	Ames test	0513100	4.2.3.3.1-1
NX-3	NR	Not specified	Micronucleus test: TK6 cells	0514061	4.2.3.3.1-3
15/1 (TOX2/LCI699)	[redacted]	impurity F*: [redacted]%	Impurity (TOX2), rat Impurity (TOX2), Ames test	1470796 1470805	4.2.3.7.6-6 4.2.3.7.6-4
14/1	[redacted]	impurity D*: [redacted]% impurity E*: [redacted]%	Impurity (impurity D* and impurity E*), rat Impurity (impurity D* and impurity E*), Ames test	1470353 1470352	4.2.3.7.6-5 4.2.3.7.6-3

i.v. = intravenous, p.o. = Oral gavage

a = The values by HPLC

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Species/ strain	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	Observed maximum no-effect dose (mg/kg)	Observed minimum lethal dose (mg/kg)	Noteworthy findings:	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Mouse/ CD-1, Hsd ICR(CD-1)	Oral gavage (Purified water, USP / solution)	0, 50, 100, 125, 150	5M/5F	125	150	No clinical signs, mortality or necropsy findings up to 125 mg/kg 150 mg/kg: found dead (1M/1F); clinical signs in one female with mortality: quivering, abnormal gait, abnormal stance	Yes	[0680189]	4.2.3.1-1

F = female, M = male

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg)[b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Mouse/ Crl:CD-1(ICR)BR	Oral gavage (Purified water, USP / solution)	2 weeks	0, 10, 50, 100, 200	5M/5F	10	10 mg/kg/day: unkempt appearance and stains on fur (M) ≥ 50 mg/kg/day: aggression, hypersensitive to touch, increases in locomotor activity, clonic convulsions, twitching, stains on fur including anogenital staining, dehydration, hunched posture, unkempt appearance and increased respiration, ↑ liver weight, ↑ adrenal weight (F), Liver: hepatocellular hypertrophy, microvacuolation ≥ 100 mg/kg/day: ↑ BW, ↑ BW gain, ↑ ALT, Adrenal cortical: hypertrophy of zona fasciculata (M) 200 mg/kg/day: ↑ Ca (1F), ↓ thymus weight (M), Liver: multifocal centrilobular hepatocellular necrosis (1M), Adrenal: cortical hypertrophy of zona fasciculata (F)	[0670273]	4.2.3.2-1

2.6.7.6 反復投与毒性試験 (cont.)

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg)[b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/IGS Wistar Hannover; Crl: WI(Glx/BRL/Han)IGS BR	Oral gavage (0.5% sodium carboxymethylcellulose aqueous solution/ suspension)	2 weeks	0, 30, 100, 300 → 200 (starting on day 2)	5F	<30	300→200 mg/kg/day: Mortality (2F), moribundity (2F) 30 mg/kg/day: chromodacryorrhea, ↑ BW gain, ↑ FC ≥30 mg/kg/day: ↑ ALP, ↑ PHOS, ↑ Urea, ↑ liver weight, ↓ uterus weight, ↑ ovary weight, ↑ spleen weight, Liver: vacuolation, hypertrophy, ↑ mitotic figure, cellular infiltrate with/without single cell necrosis, apoptosis, prominent sinusoidal lining cells, Ovary: follicular degeneration, Vagina: mucification with/without atrophy, Uterus: atrophy 100 mg/kg/day: Spleen: hemopoiesis ≥ 100 mg/kg/day: ↑ RBC, ↑ HCT, ↑ HGB, ↓ MCV, ↑ Ca, enlarged liver, small uterus, Thyroid: follicular hypertrophy/hyperplasia, Adrenal: ↑ vacuolation of the zona glomerulosa 300→200 mg/kg/day: ↓ TRIG	[0560244]	4.2.3.2-3
Rat /Wistar Harlan Laboratories Ltd.	Daily 24-hour intravenous infusion (0.9% aqueous NaCl solution/ solution)	3 days	1, 3, 10	2M/2F[c]	NR	No test article-related effects were observed.	[0870524]	4.2.3.2-8

2.6.7.6 反復投与毒性試験 (cont.)

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg)[b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Dog/ Beagle	Oral gavage (0.5% sodium carboxymethylcellulose aqueous solution/ suspension)	Single descending doses on days 1, 4 and 9	30→15→7.5	2M	7.5 (NOEL[d])	≥15 mg/kg: Clinical signs (aggression, hypersensitivity to touch) 30 mg/kg: Clinical signs (ataxia, decreased motor activity, muscle tremor, recumbency, salivation), ↓ BW	[0570241]	4.2.3.2-10
Dog/ Beagle	Oral gavage (0.5% sodium carboxymethylcellulose aqueous solution/ suspension)	2 weeks	0, 0.5, 3, 10	F1 or F2	10	≥3 mg/kg/day: Adrenal: vacuolation of the zona glomerulosa	[0670123]	4.2.3.2-11
Dog/ Beagle	Daily 24-hour intravenous infusion (0.9% aqueous NaCl solution/ solution)	Phase 1: single escalating Phase 2: 4 days	Phase 1: 1→10→20→40 (Escalating doses with 24 hours washout between doses) Phase 2: 40	Phase 1: 1M/1F Phase 2: 3M/3F	NR	Phase 1: ≥1 mg/kg (M) and ≥10 mg/kg (F): ↓ RBC, ↓ HCT, ↓ HGB, ↓ Urea, ↓ PHOS, ↓ K ≥20 mg/kg: ↓ BW (M) Phase 2: ↓ BW (M), ↓ FC, warm to touch (M), decreased activity (M), cold to touch (F), eye discharge (F) ; ↑ NEUT, ↑ WBC, ↑ fibrinogen, ↓ Urea (M), ↓ Cl	[0870527]	4.2.3.2-15

F = female, M = male, NR = not reported, ↓ = decrease; ↑ = increase

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = No observed adverse-effect level

c = One female at 1 mg/kg/day removed from study (defect on infusion tube)

d = No observed effect level

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 (0770695)

Report title: 13-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice
Study no.: [0770695]
Test article: LCI699
Species/strain: Mouse/Crl:CD-1 (ICR)
Duration of dosing: 13 weeks (one or two doses for group 5 animals)
Location in CTD: 4.2.3.2-2
Initial age: 7 weeks
Duration of postdose: NA
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage
Vehicle/formulation: Purified water, USP / solution
Special features: Group 5 was terminated on day 3 due to excessive mortality and severe clinical signs.
No Observed Adverse-Effect Level: 30 mg/kg/day, Maximum Tolerated Dose Level: 30 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg/day)[a]		0 (Control–Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		100 (Group 4)		200 (Group 5)	
Number of animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Toxicokinetics:											
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	12200	13600	67700	89400	338000	477000	533000	524000
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	4060	4060	10400	12000	28600	35000	44000	54500
Day 72	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	9460	7460	61500	52000	276000	301000	NA	NA
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	3320	3550	14000	13300	31900	34100	NA	NA
Noteworthy findings											
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	1[b]	0	0	1[b]	3	3
Clinical observations:											
Labored respiration		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Clonic convulsion		0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Lacrimation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Thin appearance		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Aggression		0	0	0	0	2	0	2	0	0	0

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (0770695, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice — Study no.: 0770695

Daily dose (mg/kg/day)		0 (Control–Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		100 (Group 4)		200 (Group 5)	
Number of animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Hunched posture		0	0	0	0	2	0	3	2	0	1
Hypersensitivity to touch		0	0	0	0	7	10	10	10	7	9
Increased locomotor activity		0	0	0	0	3	8	10	10	4	9
Ptosis		0	0	0	0	2	2	6	5	3	3
Piloerection of fur		0	0	0	0	4	1	10	3	5	3
Abdominal distension		0	0	0	2	2	4	9	10	4	6
Vocalization		0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
Twitches		0	0	0	0	0	0	6	4	2	5
Decreased locomotor activity		0	0	0	0	0	0	1	2	0	1
Dehydration		0	0	0	0	0	0	2	2	1	1
Salivation		0	0	0	0	0	0	10	7	3	5
Hypersensitivity to sound		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Triggered convulsion		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Ataxia		0	0	0	0	0	0	0	2	1	6
Increased respiration		0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Pale appearance		0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Eye(s) pale		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Cold to touch		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Excessive grooming		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Excessive hair on pan liner		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Spilled feed		5	5	5	5	7	6	8	10	4	3
Ophthalmology:											
Bilateral ptosis		0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
Body weight (%[c]):	Day 22	34.7 g	28.2 g	-4	+1	-5	+1	+7*	+6*	NA	NA

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (0770695, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice — Study no.: 0770695

Daily dose (mg/kg/day)		0 (Control–Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		100 (Group 4)		200 (Group 5)	
Number of animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Day 92	40.7 g	32.9 g	-6	±0	-5	-3	+2	+2	NA	NA
Food consumption (%[c]):	Day 92	5.5 g/day	5.5 g/day	-4	-5	+11	±0	+18	+4	NA	NA
Hematology (n):		5	5	5	5	5	5	5	5	NA	NA
Reticulocytes (10^3/µL)		327.2	-	237.8	-	278.1	-	232.1	-	NA	NA
Clinical biochemistry (n):		5	5	5	5	4	5	5	4	NA	NA
ALT (U/L)		25	-	29	-	27	-	52**	-	NA	NA
Organ weights (%[d]):											
Adrenal		-	0.0096 g	-	+3	-	+14	-	+28	NA	NA
Liver		2.06 g	1.52 g	-6	+5	+3	+13	+32**	+46$$	NA	NA
Thymus		-	0.042 g	-	-3	-	-13	-	-16	NA	NA
Uterus		NA	0.21 g	NA	+2	NA	-10	NA	-25	NA	NA
Ovary		NA	0.035 g	NA	+11	NA	+38	NA	+23	NA	NA
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):		10	10	10	10	10	10	10	10	9[e]	11[e]
Liver											
Centrilobular hypertrophy		0	0	2	0	8	0	9	4	3	0
Cytoplasmic vacuolation		0	0	1	0	1	0	8	2	1	0
Increased cytoplasmic glycogen		0	0	0	0	0	0	1	0	4	6
Increased hepatocellular mitosis		0	0	0	0	0	0	0	0	5	4

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (0770695, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in mice — Study no.: 0770695

Daily dose (mg/kg/day)	0 (Control–Group 1)		10 (Group 2)		30 (Group 3)		100 (Group 4)		200 (Group 5)	
Number of animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA = not applicable, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, Dunn test: $ p≤0.05, $$ p≤0.01

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = The moribundity of this animal was not considered test article-related.

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 = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

e = One high-dose animal was mis-sexed resulting in a protocol deviation. This deviation resulted in having 9 males and 11 females from the terminated.

2.6.7.7 B　反復投与毒性試験 (0670141)

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period　Study no.: [0670141]

Test article: LCI699

Species/strain: Rat/IGS Wistar Hannover; Crl: WI(Glx/BRL/Han)IGS BR　Duration of dosing: 4 weeks　Location in CTD: 4.2.3.2-4

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

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]　Method of administration: Oral gavage　Vehicle/formulation: Purified water, USP / solution

Special features: Concentrations of LCI699 were observed in 12 of the 40 control group samples on toxicokinetics. All 0.5, 1 and 2 h control samples on day 1 contained LCI699. This suggests that the animals were either exposed to LCI699 or there was *ex vivo* contamination of the samples. The concentrations observed were generally ten fold lower than what was seen in the low dose group. These positive control sample results had minimal impact on the toxicokinetic assessment for this study.

No Observed Adverse-Effect Level: 5 mg/kg/day (male) and 1 mg/kg/day (female)

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 6	F: 6	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 6	F: 6
Toxicokinetics:									
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	1950	2300	17200	15400	186000	151000
	Cmax (ng/mL)	D	D	502	580	2390	2830	12600	12700
Day 29	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	2890	2290	17700	13100	130000	198000
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	548	581	2670	3100	14100	16000
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		0	1[b]	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:									
Salivation		0	0	0	0	0	0	9	6
Body weight (%[c]):		-	218 g	-	±0	-	+1	-	+7**
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (0670141, cont.)

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period — Study no.: 0670141

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 6	F: 6	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 6	F: 6
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%[d]):									
Adrenal		-	0.069 g	-	+7	-	+7	-	+25$$
Kidney		-	1.37 g	-	+1	-	+4	-	+26$$
Liver		8.39 g	5.17 g	+3	+2	+3	+7	+37**	+49$$
Ovary		NA	0.12 g	NA	+18	NA	+28**	NA	+29**
Uterus		NA	0.57 g	NA	-21	NA	-25	NA	-48$$
Thyroid		0.021 g	-	+21	-	-3	-	+32**	-
Gross pathology:									
Liver									
Enlarged		0	0	0	0	0	0	1	1
Uterus									
Small		NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
Thin		NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Histopathology (n):		10	10	10	10	10	10	10	10
Liver									
Cytoplasmic vacuolation		0	1	1	0	0	1	10	10
Centrilobular hypertrophy		0	0	0	0	0	0	7	7
Uterus									
Atrophy		NA	0	NA	0	NA	0	NA	9
Ovary									
Follicular degeneration		NA	0	NA	0	NA	3	NA	6
Vagina									

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (0670141, cont.)

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period Study no.: 0670141

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 6	F: 6	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 6	F: 6
Mucification, epithelium		NA	0	NA	0	NA	0	NA	4
Adrenal									
Cytoplasmic vacuolation, zona fasciculata		1	0	0	1	0	0	7	10
Hypertrophy, cortical		0	0	0	0	0	0	2	7
Kidney									
Hyperplasia, transitional cell		0	0	0	0	0	0	0	2
Inflammation, mixed		0	0	0	0	0	0	0	3
Urinary bladder									
Hyperplasia, transitional cell		0	0	0	0	0	0	0	3
Inflammation, mixed		0	0	0	0	0	0	0	2
Estrous cycle									
Estrus		NA	4	NA	4	NA	1	NA	2
Proestrus		NA	5	NA	2	NA	1	NA	4
Metestrus		NA	0	NA	3	NA	8	NA	3
Diestrus		NA	1	NA	1	NA	0	NA	1
Postdose Evaluation:									
Organ weights (%[d]):									
Uterus		NA	0.57 g	NA	NA	NA	NA	NA	-36
Histopathology (n):		6	6	NA	NA	NA	NA	6	6
Liver									
Cytoplasmic vacuolation		0	2	NA	NA	NA	NA	5	2
Estrous cycle									
Estrus		NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	0

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験 (0670141, cont.)

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period Study no.: 0670141

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 6	F: 6	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 6	F: 6
Proestrus		NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	0
Metestrus		NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	6
Diestrus		NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	0

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, D: detected (see “Special features”), NC = not calculated, NA = not applicable, Dunnett’s test: * p≤0.05, ** p≤0.01, Dunn test: $ p≤0.05, $$ p≤0.01

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = There was no test article-related mortality.

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 = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験 (0770713)

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 8-week recovery period
Study no.: [0770713]
Test article: LCI699
Species/strain: Rat/IGS Wistar Hannover; Crl: WI(Han)
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-5
Initial age: 8 weeks
Duration of postdose: 8 weeks
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage
Vehicle/formulation: Purified water, USP / solution
Special features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 0.5 mg/kg/day (male), No-Effect Level: 0.5 mg/kg/day (female)

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals		Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
		Recovery	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Toxicokinetics:										
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	534	469	11300	13100	160000	154000
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	156	181	1890	2280	12000	10300
Day 75	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	816	726	13700	11400	100000	127000
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ[b]	208	232	2030	2260	11400	12700
Noteworthy findings										
Died or sacrificed moribund:			0	0	0	1 [c]	0	0	0	0
Clinical observations:										
Salivation			0	0	0	0	0	0	11	9
Hypersensitivity to touch			0	0	0	0	0	0	4	10
Increased locomotor activity			0	0	0	0	0	3	10	13
Piloerection			0	0	0	0	1	7	16	14
Red stain (oral)			0	0	0	0	0	0	8	10
Chromorhinorrhea			0	0	1	0	1	0	4	1

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験 (0770713, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 8-week recovery period Study no.: 0770713

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Body weight (%[d]):	Week 13	-	255.4 g	-	±0	-	+1	-	+15**
Body weight gains (%[d]):	Week -1 to 13	-	76.3 g/14week	-	+3	-	+6	-	+54**
Food consumption (%[d]):	Week 13	-	13.6 g/day	-	+7	-	+5	-	+13*
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%[e]):									
Liver		10.4 g	6.17 g	+3	-3	+9	-2	+53**	+45**
Ovary		NA	0.13 g	NA	+1	NA	+6	NA	+54$$
Uterus		NA	0.56 g	NA	+14	NA	+9	NA	-36$
Adrenal		0.060 g	0.064 g	±0	+7	-11	±0	-7	+43**
Thyroid		0.025 g	-	+2	-	+10	-	+17*	-
Kidney		-	1.45 g	-	+3	-	±0	-	+32$$
Thymus		-	0.25 g	-	+10	-	-4	-	+28*
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):		10	10	10	10	10	10	10	10
Liver									
Hepatocellular hypertrophy		0	0	0	0	4	0	10	8
Hepatocellular vacuolation		0	0	1	0	7	0	10	8
Ovary									
Follicular degeneration		NA	0	NA	0	NA	4	NA	9
Uterus									
Atrophy		NA	0	NA	0	NA	0	NA	6

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験 (0770713, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 8-week recovery period Study no.: 0770713

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Recovery	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Adrenal									
Cortical hypertrophy		0	0	0	0	0	0	2	8
Cortical vacuolation		1	0	0	0	0	0	4	3
Estrous cycle									
Estrus		NA	3	NA	5	NA	4	NA	4
Proestrus		NA	2	NA	3	NA	0	NA	1
Metestrus/Diestrus		NA	5	NA	2	NA	5	NA	5
Postdose Evaluation:									
Histopathology (n):		6	6	6	6	6	6	6	6
Liver									
Hepatocellular vacuolation		0	0	0	0	1	0	5	1
Estrous cycle									
Estrus		NA	3	NA	2	NA	2	NA	0
Proestrus		NA	2	NA	3	NA	3	NA	1
Metestrus/Diestrus		NA	1	NA	2	NA	1	NA	5

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA = not applicable, Dunnett's test: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, Dunn test: $ $p \leq 0.05$, $$ $p \leq 0.01$

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Measurable LCI699 concentration was observed in a single control group animal sample. The analyte concentration was close to the lower limit of quantification (LLOQ), but higher than the concentrations (BLQ) obtained from the 24 hour samples from the low dose group. The source of the concentration was not identified; however, this finding should have no impact on the interpretation of the TK data.

c = There was no test article-related mortality.

d = 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).

e = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 D　反復投与毒性試験 (0870522)

Report title: 26-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with LCI699 in rats with a 13-week recovery period

Study no.: [0870522]

Test article: LCI699

Species/strain: Rat/Crl:WI(Han)

Duration of dosing: 26 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-6

Initial age: 7 to 8 weeks

Duration of postdose: 13 weeks

GLP compliance: Yes

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

Method of administration: Oral gavage

Vehicle/formulation: Reverse osmosis water / solution

Special features: None

No Observed Adverse-Effect Level: 2 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)		0.2 (Group 2)		2 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals		Main	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
		Recovery	M: 10	F: 10	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 10	F: 10
Toxicokinetics:										
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	151	238	3350	4190	69800	83300
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	47.3	77.5	808	939	5840	6290
Day 149	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	387	350	6170	5150	61900	72700
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	72.2	83.2	869	931	5860	6670
Noteworthy findings										
Died or sacrificed moribund:			1[b]	2[b]	0	0	0	0	0	1[b]
Clinical observations:			-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight (%[c]):		Week 26	-	265 g	-	+1	-	+2	-	+11*
Body weight gains (%[c]):		Week 1 to 26	-	83 g/26week	-	+6	-	+10	-	+35*
Food consumption (%[c]):		Week 26	162.1 g/2week	120.2 g/2week	+3	+10	+5	+10	+5	+21*

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 (0870522, cont.)

Report title: 26-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with LCI699 in rats with a 13-week recovery period Study no.: 0870522

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.2 (Group 2)		2 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Recovery	M: 10	F: 10	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 10	F: 10
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation:									
Fibrinogen (mg/dL)		-	193	-	194	-	201	-	230*
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%[d]):									
Liver		12.3 g	7.43 g	+5	+8	+7	+4	+27*	+30*
Adrenal		-	0.073 g	-	+10	-	+5	-	+18*
Ovary		NA	0.17 g	NA	±0	NA	+7	NA	+39*
Prostate		1.03 g	NA	-2	NA	-10	NA	-16*	NA
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):		19	18	19	20	20	20	19	19
Liver									
Hepatocellular vacuolation		0	0	0	0	0	0	18	9
Hepatocellular hypertrophy		0	0	0	0	0	0	19	15
Ovary									
Prominent corpora lutea		NA	3	NA	4	NA	6	NA	13
Adrenal (n)		19	18	20	20	20	20	20	19
Hypertrophy, zona fasciculata		0	1	0	0	0	0	0	19
Postdose Evaluation:									
Organ weights (%[d]):									
Prostate		1.14 g	NA	NA	NA	NA	NA	-19*	NA

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA= not applicable, Dunnett's test: * $p \leq 0.05$

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験 (0870522, cont.)

Report title: 26-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with LCI699 in rats with a 13-week recovery period Study no.: 0870522

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.2 (Group 2)		2 (Group 3)		20 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Recovery	M: 10	F: 10	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 10	F: 10

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = The deaths were considered accidental and unrelated to LCI699.

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 = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 E　反復投与毒性試験 (1170625)

Report title: A 13-week oral (gavage)/subcutaneous injection (SC) toxicity study in the rat
Study no.: [1170625]
Test article: LCI699/SOM230
Species/strain: Rat/Wistar Hannover Crl:WI (Han)
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-7
Initial age: 7 to 8 weeks
Duration of postdose: NA
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] to [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage (LCI699), subcutaneous injection (SOM230)
Vehicle/formulation: Ultra Pure Water (LCI699), acetate buffered solution pH 4.5 (SOM230) / solution
Special features: None
No Observed Adverse-Effect Level: Male:1.5/0.03 mg/kg/day (LCI699/SOM230), Female: 5/0.1 mg/kg/day (LCI699/SOM230)

Daily dose (mg/kg)[a] LCI699/SOM230		0/0 (Control: Group 1)		1.5/0.03 (Group 2)		5/0.1 (Group 3)		20/0.3 (Group 4)		20/0 (Group 5)		0/0.3 (Group 6)	
Number of animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Toxicokinetics:													
LCI699													
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	2450	2730	12700	15700	98000	80400	NA	NA	NA	NA
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	634	608	2100	2170	7200	5490	NA	NA	NA	NA
Day 77	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	2690	3010	11500	13300	50000	51600	NA	NA	NA	NA
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	999	617	2340	2130	6100	4930	NA	NA	NA	NA

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験 (1170625, cont.)

Report title: A 13-week oral (gavage)/subcutaneous injection (SC) toxicity study in the rat — Study no.: 1170625

Daily dose (mg/kg)[a] LCI699/SOM230		0/0 (Control: Group 1)		1.5/0.03 (Group 2)		5/0.1 (Group 3)		20/0.3 (Group 4)		20/0 (Group 5)		0/0.3 (Group 6)	
Number of animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
SOM203													
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	108	66.1	365	210	947	651	NA	NA	NA	NA
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	34.4	27.9	122	95.4	237	186	NA	NA	NA	NA
Day 77	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	143	79.6	442	318	1510	888	NA	NA	NA	NA
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	61.1	45.5	160	146	293	323	NA	NA	NA	NA
Noteworthy findings													
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight (%[b]):	Week 13	368.0 g	214.3 g	-8	+3	-19***	-2	-22***	-5	-2	+12**	-25***	-11**
Body weight gains (%[b]):	Week -1 to 13	169.7 g/14week	72.7 g/14week	-18**	+2	-40***	-11	-51***	-19	-3	+31	-56***	-36$$$
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:													
Red blood cell count (10^6/µL)		8.410	7.653	8.615	8.060*	8.616	7.909	8.626	8.203***	8.787	8.079*	8.949	8.033*
Hemoglobin (g/dL)		14.64	14.35	15.03	14.55	15.00	14.67	15.34	14.97	15.27	14.39	15.00	14.39
Hematocrit (%)		44.36	42.50	45.39	44.19	45.42	43.61	45.01	45.21**	46.40	43.10	45.40	42.54
Mean corpuscular hemoglobin (pg)		17.45	18.75	17.46	18.06*	17.47	18.54	17.81	18.26	17.37	17.82**	16.80	17.94**
Reticulocytes (10^9/L)		203.86	203.02	228.25	208.78	224.33	212.72	221.89	242.77*	242.46*	239.58*	203.56	226.81
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:													

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験 (1170625, cont.)

Report title: A 13-week oral (gavage)/subcutaneous injection (SC) toxicity study in the rat Study no.: 1170625

Daily dose (mg/kg)[a] LCI699/SOM230	0/0 (Control: Group 1)		1.5/0.03 (Group 2)		5/0.1 (Group 3)		20/0.3 (Group 4)		20/0 (Group 5)		0/0.3 (Group 6)	
Number of animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
ALP (U/L)	84.7	56.8	82.2	66.8	97.6	81.7*	93.3	83.3**	92.9	61.8	87.8	82.8**
Albumin (g/dL)	-	4.62	-	3.95***	-	3.97***	-	4.10***	-	4.26***	-	4.01***
Globulin (g/dL)	1.88	1.76	1.67*	1.59	1.48***	1.54*	1.54***	1.48**	1.78	1.68	1.45***	1.61
Total protein (g/dL)	5.82	6.38	5.70	5.54***	5.54	5.51***	5.54	5.58***	5.71	5.94***	5.63	5.62***
A/G ratio	2.11	2.67	2.45*	2.51	2.77***	2.59	2.61***	2.79	2.23	2.57	2.90***	2.55
Urea (mg/dL)	14.1	13.8	14.9	12.8	14.8	13.6	16.7	14.5	15.5	14.5	15.4	15.2
Sodium (mmol/L)	140.7	-	141.4	-	142.2	-	142.9*	-	142.8*	-	145.1***	-
Chloride (mmol/L)	103.6	-	105.3	-	105.9	-	106.3*	-	104.5	-	109.0***	-
Calcium (mg/dL)	10.23	10.57	10.14	10.33	10.15	10.29*	10.11	10.46	10.33	10.67	10.12	10.34
TRIG (mg/dL)	-	142.4	-	79.6*	-	71.6**	-	99.8	-	104.6	-	69.4**
Creatinine (mg/dL)	0.33	-	0.34	-	0.33	-	0.35	-	0.40$	-	0.32	-
Hormone analysis:												
Serum Corticosteron (ng/mL)	236	260	171	168	146	150	178	176	222	167	234	191
Insulin-like growth factor (IGF-1) (ng/mL)	1031	626	745**	828	659***	777	590***	812	1022	931**	548***	591
Urinalysis:												
Specific gravity	1.0348	-	1.0560	-	1.0508	-	1.0475	-	1.0496	-	1.0293	-
Creatinine (mg/dL)	110.40	-	175.78	-	170.28	-	133.29	-	154.63	-	81.51	-
Organ weights (%[c]):												
Pituitary	0.010 g	0.014 g	-9	±0	-23**	-17*	-23**	-22**	-5	-9	-20*	-20**
Adrenal	-	0.054 g	-	+7	-	+2	-	-3	-	+29***	-	-16
Ovary/oviduct	NA	0.12 g	NA	+13	NA	+20*	NA	25**	NA	+56***	NA	-14
Uterine	NA	0.73 g	NA	-22	NA	-35	NA	-17	NA	-36	NA	-9
Liver	-	6.15 g	-	±0	-	-6	-	-2	-	+28***	-	-18**

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験 (1170625, cont.)

Report title: A 13-week oral (gavage)/subcutaneous injection (SC) toxicity study in the rat — Study no.: 1170625

Daily dose (mg/kg)[a] LCI699/SOM230	0/0 (Control: Group 1)		1.5/0.03 (Group 2)		5/0.1 (Group 3)		20/0.3 (Group 4)		20/0 (Group 5)		0/0.3 (Group 6)	
Number of animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Gross pathology:												
Adrenal												
Enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
Histopathology (n):	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal												
Hypertrophy, cortical	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
Bone marrow												
Hematopoietic hypocellularity	1	0	3	0	6	0	9	0	3	0	10	0
Injection site												
Inflammation	5	5	7	6	8	5	9	7	NA	NA	8	10
Liver												
Hepatocellular hypertrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	6	10	0	0
Hepatocellular vacuolation	0	0	0	0	0	0	3	2	10	7	0	0
Pituitary (n)	10	10	9	10	10	10	9	10	10	10	9	10
Decrease cytoplasmic mass, acidophils	0	0	0	0	5	0	9	0	0	0	7	0
Estrous cycle												
Estrus	NA	1	NA	3	NA	2	NA	1	NA	4	NA	3
Metestrus	NA	1	NA	1	NA	2	NA	3	NA	2	NA	0
Diestrus	NA	4	NA	1	NA	1	NA	2	NA	1	NA	0
Proestrus	NA	4	NA	5	NA	5	NA	4	NA	3	NA	7
Ovary												
Follicular degeneration	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	6	NA	1
Vagina												

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験 (1170625, cont.)

Report title: A 13-week oral (gavage)/subcutaneous injection (SC) toxicity study in the rat Study no.: 1170625

Daily dose (mg/kg)[a] LCI699/SOM230	0/0 (Control: Group 1)		1.5/0.03 (Group 2)		5/0.1 (Group 3)		20/0.3 (Group 4)		20/0 (Group 5)		0/0.3 (Group 6)	
Number of animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Hyperplasia/hypertrophy, mucosa	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA = not applicable, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001, Dunn test: $ p≤0.05, $$ p≤0.01, $$$ p≤0.001

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431 (LCI699) and 1.254 (SOM230).

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 = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 F　反復投与毒性試験 (0870525)

Report title: 2-week intravenous (continuous infusion) toxicity study in rats
Study no.: [0870525]
Test article: LCI699
Species/strain: Rat/HanRcc: Wist
Duration of dosing: 2 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-9
Initial age: 15 weeks
Duration of postdose: NA
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Daily 24-hour intravenous infusion
Vehicle/formulation: 0.9% saline for injection / solution
Special features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 1 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals		M: 6	F: 8	M: 6	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Toxicokinetics[b]:									
LCI699 (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	88.3	60.1	440	388	8450	6450
	Day 14	BLQ	BLQ	60.4	32.6	288	196	2740	2980
LCI698 (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.851	0.883	12.6	11.5
	Day 14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.62	7.43
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		0	0	0	1[c]	0	0	0	0
Clinical observations:		-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:									
Red Blood Cell Count ($10^6/\mu L$)		7.39	7.07	7.80	7.18	8.09	7.45	8.67**	7.93**
Hemoglobin (mmol/L)		7.6	7.2	7.8	7.5	8.0	7.9	9.2**	8.9**
Hematocrit (%)		0.38	0.36	0.39	0.38	0.40	0.39	0.45**	0.43**

2.6.7.7 F 反復投与毒性試験 (0870525, cont.)

Report title: 2-week intravenous (continuous infusion) toxicity study in rats Study no.: 0870525

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	M: 6	F: 8	M: 6	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Mean Corpuscular Volume (FL)	51.3	51.0	50.4	52.1	49.3	52.6	51.9	54.1*
Mean Corpuscular Hemoglobin (Fmol)	1.03	1.02	1.00	1.05	0.99	1.06	1.06	1.13**
Reticulocytes (10^6/μL)	0.351	-	0.376	-	0.285	-	0.237*	-
Coagulation:	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:								
Creatinine (μmol/L)	45.5	51.9	46.7	50.1	47.9	52.2	58.6**	52.9
Albumin (g/dL)	30.6	30.8	30.9	31.8	30.2	33.2	31.4	33.1
Urea (mmol/L)	6.60	6.79	6.82	6.49	6.75	7.11	6.48	5.38**
TRIG (mmol/L)	1.05	1.17	1.20	0.99	1.05	1.22	1.06	0.64
ALP (U/L)	2.56	1.55	2.22	1.62	2.02	1.33	2.51	2.59*
Total Bilirubin (μmol/L)	4.8	5.3	5.9	4.9	4.6	5.3	6.5*	6.2
Organ weights (% [d]):								
Liver	14.7 g	11.0 g	-3	-4	+3	-2	+11	-2
Gross pathology:	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):	6	8	6	8	8	8	8	8
Liver (n):	6	8	0	1	8	8	8	8
Cytoplasmic vacuolation	0	0	NA	0	0	0	8	7
Hepatocellular hypertrophy	0	0	NA	0	0	0	8	8
Increased mitoses	0	0	NA	0	0	0	3	4
Thyroid (n):	6	8	6	0	8	8	8	8
Follicular hypertrophy	1	2	1	NA	3	2	8	2
Mammary gland (n):	6	8	0	0	8	0	8	8
Hyperplasia, lobular	0	0	NA	NA	0	NA	6	0
Ovary (n):	NA	8	NA	8	NA	8	NA	8
Follicular degeneration	NA	1	NA	0	NA	2	NA	8

2.6.7.7 F　　反復投与毒性試験 (0870525, cont.)

Report title: 2-week intravenous (continuous infusion) toxicity study in rats　　Study no.: 0870525

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	M: 6	F: 8	M: 6	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Adrenal (n):	6	8	0	0	8	8	8	8
Increased vacuolation, cortical	3	0	NA	NA	3	0	6	0
Vagina (n):	NA	8	NA	8	NA	8	NA	8
Mucification, epithelium	NA	1	NA	1	NA	2	NA	8

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA = not applicable, Dunnett's test: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = plasma concentration at 24 hours after onset of the infusion

c = One animal was sacrificed early due to a broken catheter.

d = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 G　反復投与毒性試験 (0670142)

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period
Study no.: [0670142]
Test article: LCI699
Species/strain: Dog/beagle
Duration of dosing: 4 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-12
Initial age: 9-11 months
Duration of postdose: 4 weeks
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage
Vehicle/formulation: Purified water, USP / solution
Special features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 10 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		1.5 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals		Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
		Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Toxicokinetics:										
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	336	282	2410	1640	35000	27600
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	136	154	868	717	6090	5560
Day 29	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	389	252	2370	1760	39200	28300
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	170	161	733	756	5640	6340
Noteworthy findings										
Died or sacrificed moribund:			0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:										
25% Feces soft			2	4	2	0	3	2	5	4
50% Feces soft			2	0	3	0	2	1	3	4
75% Feces soft			0	0	0	0	1	0	0	1
25% Diarrhea			0	0	2	0	2	0	2	1
50% Diarrhea			0	0	0	0	0	1	1	3
75% Diarrhea			0	0	0	0	1	0	0	0
Feces mucoid			2	3	1	2	3	3	5	4

2.6.7.7 G 反復投与毒性試験 (0670142, cont.)

Report title: 4-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period — Study no.: 0670142

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		1.5 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Salivation		1	1	1	0	1	0	3	2
Lacrimation		0	0	0	0	0	0	2	0
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Electrocardiography:		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%[b]):									
Adrenal		-	0.86 g	-	+32	-	+29	-	+63
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):		3	3	3	3	3	3	3	3
Adrenal									
Vacuolation, zona glomerulosa, cortex		0	0	0	2	0	1	3	2
Postdose Evaluation:		-	-	-	-	-	-	-	-

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA = not applicable

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 H　反復投与毒性試験 (0770714)

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period
Study no.: [0770714]
Test article: LCI699
Species/strain: Dog/beagle
Duration of dosing: 13 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-13
Initial age: 14-16 months
Duration of postdose: 4 weeks
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage
Vehicle/formulation: Purified water, USP / solution
Special features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 1 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.1 (Group 2)		1 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Toxicokinetics									
LCI699									
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	37.4	17.4	1090	597	33700	26500
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	26.1	16.8	463	362	6220	5970
Day 71	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	29.2	15.7	713	605	26300	20900
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	17.8	17.3	372	357	5380	5940
LCI698									
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	9.47	5.34
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.34	2.02
Day 71	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	3.97	3.01
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.71	1.70

2.6.7.7 H 反復投与毒性試験 (0770714, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period Study no.: 0770714

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)		0.1 (Group 2)		1 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals		Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
		Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Noteworthy findings										
Died or sacrificed moribund:			0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:										
Salivation			1	1	0	1	1	2	5	5
Lacrimation			0	0	0	1	2	1	0	5
Aggression			0	0	0	0	0	0	0	1
Body weight (%[b]):	Week 13		11.7 kg	6.0 kg	-3	+8	±0	+3	-6	+5
Food consumption:			-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:			-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Electrocardiography:			-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology:			-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation:			-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:										
ALT (U/L)	Week 5		-	31	-	130	-	30	-	49
AST (U/L)	Week 5		-	28	-	63	-	37	-	27
Urinalysis:			-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%[c])										
Adrenal			-	1.07 g	-	-8	-	-9	-	+66
Gross pathology:										
Adrenal										
Enlarged			0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology (n):			3	3	3	3	3	3	3	3
Adrenal										
Vacuolation zona glomerulosa			0	0	0	0	0	3	3	3

2.6.7.7 H 反復投与毒性試験 (0770714, cont.)

Report title: 13-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period Study no.: 0770714

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.1 (Group 2)		1 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Postdose Evaluation									
Clinical observations:									
Lacrimation		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Histopathology (n):		2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Adrenal									
Vacuolation zona glomerulosa		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA = not applicable

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

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 = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 I　反復投与毒性試験 (0870521)

Report title: 39-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with LCI699 in dogs with a 4-week recovery period

Study no.: [0870521]

Test article: LCI699

Species/strain: Dog/beagle

Duration of dosing: 39 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-14

Initial age: 8 to 9 months

Duration of postdose: 4weeks

GLP compliance: Yes

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

Method of administration: Oral gavage

Vehicle/formulation: Reverse osmosis water / solution

Special features: None

No Observed Adverse-Effect Level: 10 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)		0.1 (Group 2)		1 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals		Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
		Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Toxicokinetics:										
LCI699										
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	23.5	18.3	692	588	28700	31100
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	12	10.4	326	230	5070	5480
Day 267	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	35.3	15.3	822	542	22200	20300
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	16.7	6.68	268	223	3770	3850
LCI698										
Day 1	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	NC	NC	NC	NC	9.31	8.76
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.48	2.61
Day 267	AUC0-24h (ng*h/mL)		NC	NC	NC	NC	NC	NC	7.97	7.19
	Cmax (ng/mL)		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.07	2.13

2.6.7.7 I 反復投与毒性試験 (0870521, cont.)

Report title: 39-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with LCI699 in dogs with a 4-week recovery period Study no.: 0870521

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.1 (Group 2)		1 (Group 3)		10 (Group 4)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Noteworthy findings									
Died or Sacrificed Moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:		-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%[b]):	Week 1	1317 g/week	1141 g/week	+5	+17	+19	+10	-21	-26*
Ophthalmology:		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Hematology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights:		-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):		4	4	4	4	4	4	4	4
Adrenal									
Atrophy, zona glomerulosa		0	0	0	0	1	1	3	4
Increased vacuolation, zona glomerulosa		0	0	0	0	3	2	4	1
Postdose Evaluation:									
Histopathology (n):		2	2	0	0	0	0	2	2
Adrenal									
Increased vacuolation, zona glomerulosa		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NC = not calculated, NA = not applicable, Dunnett's test: * $p \leq 0.05$

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

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).

2.6.7.7 J　反復投与毒性試験 (0870526)

Report title: A 14 day intravenous infusion toxicity study in the beagle dog

Study no.: [0870526]

Test article: LCI699

Species/strain: Dog/beagle

Duration of dosing: 2 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-16

Initial age: 9 months

Duration of postdose: NA

GLP compliance: Yes

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

Method of administration: Daily 24-hour intravenous infusion

Vehicle/formulation: 0.9% saline for injection / solution

Special features: Due to a decrease in food consumption or body weight observed for two males (group 3 and group 4) and two females (group 4), a 100 mL of warm water was authorized to be mixed with the regular food until further notice day 5 (for animal nos. 303, 402 and 453) and 12 (for animal no. 452), respectively. On days 8 to 10 inclusively, 170 g of Eukanuba Nutritional Stress/Weight Gain Formula Maximum calorie was also provided to animal no. 453. On day 11 and until the end of the study, approximately 156 g of A/D prescription diet was provided to animal nos. 303, 402 and 453.

No Observed Adverse-Effect Level: 0.5 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toxicokinetics[b]:									
LCI699 (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	8.61	7.44	207	144	2640	4380
	Day 14	BLQ	BLQ	8.8	7.21	167	125	3100	4630
LCI698 (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.95	2.99
	Day 14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.77	3.06
Noteworthy findings									
Died or Sacrificed Moribund:		0	0	0	0	0	0	1[c]	0
Clinical observations (n):		3	3	3	3	3	3	3	3
Decrease in activity		0	0	0	0	0	0	2	0
Salivation		0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.7 J 反復投与毒性試験 (0870526, cont.)

Report title: A 14 day intravenous infusion toxicity study in the beagle dog Study no.: 0870526

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Cold to touch		0	0	0	0	0	1	0	0
Body weight (%[d]):		9.07 kg	7.37 kg	-3	-4	-5	-5	-8	-10
Food Consumption (%[d]):	Day 13 to 14	309.7 g/day	287.7 g/day	+2	-26	+23	-10	-7	-28
Ophthalmology:		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Electrocardiography:									
QTc (msec)		237.7	229.0	232.0	232.0	239.3	239.7	276.0	284.0***
Hematology:									
Neutrophils (10^3/µL)		7.053	5.220	5.317	6.230	5.970	7.477	3.815	6.550
Reticulocytes count (10^9/L)		69.50	31.73	59.07	63.73	59.83	61.40	49.60	33.57
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry:									
ALT (U/L)		32.7	19.7	32.7	26.7	36.0	27.7	40.5	35.3**
Urea (mg/dL)		20.77	15.67	20.77	18.00	11.87	11.60	11.95	10.97
CHOL (mg/dL)		141.3	176.7	141.3	152.7	122.0	143.0	125.5	107.7
PHOS (mg/dL)		5.383	4.850	5.417	4.750	4.910	4.473	4.080	3.743*
K (mmol/L)		4.797	4.703	4.780	4.497	4.010*	4.127*	3.280***	3.340***
Urinalysis:									
Specific gravity		1.034	1.030	1.038	1.022	1.031	1.020	1.018	1.014
Bone marrow (proliferation/maturation):		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ weights (%[e]):									
Adrenal		1.04 g	1.09 g	-14	+4	-9	-1	+22	+67
Gross pathology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (n):		3	3	3	3	3	3	2	3
Adrenal									

2.6.7.7 J 反復投与毒性試験 (0870526, cont.)

Report title: A 14 day intravenous infusion toxicity study in the beagle dog Study no.: 0870526

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		0.5 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Eosinophilic cytoplasm, zona fasciculata	0	0	3	3	3	3	2	3
Atrophy, zona glomerulosa	0	0	3	1	3	3	2	3
Vacuolation, zona glomerulosa	0	2	3	3	3	3	2	3
Hyperplasia/hypertrophy, zona fasciculate	0	0	0	0	0	1	2	3
Inflammation	0	0	0	0	0	0	1	2
Vacuolation, zona fasciculata	0	0	0	0	0	0	0	2
Necrosis: single cell	0	0	0	0	0	0	0	2

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA = not applicable, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, , *** p≤0.001

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = plasma concentration at 24 hours after onset of the infusion

c = The animal was euthanized on day 2 due to clinical sings included increase in activity level, aggressive behavior, vocalization, panting, jumping in the cage and biting down on the tether resulting in injuries to the mouth (several teeth broken).

d = 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).

e = For controls, group means are shown. For treated groups, number indicates percent difference from controls for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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 (重要な試験以外の試験)

Study type	Test system	Method of administration	Concentration	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Ames	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100	*In vitro*	30, 100, 300, 1000 µg/well	Under the testing condition and applying standard mutagenicity criteria, LCI699 did not show evidence of a mutagenic potential. The test item did not precipitate or show sign of bacteriotoxicity.	No	[0513100]	4.2.3.3.1-1
Micronucleus test	TK6 cell	*In vitro*	142.0 – 1136.0 µg/mL (3 hr, -S9) 284.0 – 2272.0 µg/mL (3 hr, +S9) 71.0 – 568.0 µg/mL (20 hr, -S9)	Cytotoxic effect of LCI699 was observed at 828.2 and 1136 µg/mL after 3 hours treatment without S9 and 2272 µg/mL after 3 hours treatment with S9. LCI699 was neither clastogenic nor aneugenic under the test conditions used.	No	[0514061]	4.2.3.3.1-3

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680235)

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

Study no.: [0680235]

Test for induction of: Reverse gene mutations

Location in CTD: 4.2.3.3.1-2

No. of independent assays: 2

GLP Compliance: Yes

Cell type: *S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102

No. of replicate cultures: 3

Metabolizing system: Aroclor 1254-induced rat liver S9, 10%

No. of cells analyzed/culture: -

Vehicles: For test article: Purified water

For positive controls: NaN3 and MMC (Water). 2NF, AAC, B[a]P and AAN (DMSO)

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Treatment: Plate incorporation or pre-incubation (1 hour at 37°C) followed by 3 days incubation

Cytotoxic effects: Evidence of toxicity in the form of a marked reduction in the number of revertant colonies was observed following 5000 µg/plate treatments of strain TA1537 in the absence and presence of S9, TA1535 in the presence of S9 and TA102 in the presence of S9.

Genotoxic effects: None

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680235, cont.)

Report title: Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no. 0680235

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):
Experiment 1 (plate incorporation):

Test article	Concentration (µg/plate)[a]	Revertant colony counts									
		TA98		TA100		TA1535		TA1537		TA102	
		-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
Water	100 µL	31	30	120	136	16	18	8	11	303	290
LCI699	1.6	24	38	124	138	17	17	9	7	312	258
	8	24	38	142	141	15	17	10	11	287	297
	40	24	42	138	132	16	16	12	13	279	276
	200	18	40	117	138	14	12	11	12	303	300
	1000	25	33	130	126	15	10	5	12	295	276
	5000	26	33	119	117	9	8	4	7	172	135
2-Nitrofluorene	5	654	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Benzo- (a) pyrene	10	NT	258	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Sodium azide	2	NT	NT	716	NT	568	NT	NT	NT	NT	NT
2-Aminoanthracene	5	NT	NT	NT	1204	NT	231	NT	118	NT	NT
2-Aminoanthracene	20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	1016
Mitomycin C	0.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	649	NT
9-Aminoacridine	50	NT	NT	NT	NT	NT	NT	130	NT	NT	NT

NT: Not tested, a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680235, cont.)

Report title: Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* Study no. 0680235

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):
Experiment 2 (pre-incubation):

Test article	Concentration (µg/plate)[a]	Revertant colony counts									
		TA98		TA100		TA1535		TA1537		TA102	
		-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
Water	100 µL	26	35	121	119	15	12	9	13	325	259
LCI699	156.25	24	34	127	133	12	17	11	17	315	263
	312.5	27	37	132	117	14	16	7	11	302	300
	625	25	32	128	112	17	14	6	14	295[b]	268
	1250	33	28	127	104	17	18	7	9	283	234
	2500	23[b]	23	120	134	10	17	6	8	250	177
	5000	19[b]	33	118	91	9	13	10	7	224	113
2-Nitrofluorene	5	783	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Benzo- (a) pyrene	5	NT	310	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Sodium azide	2	NT	NT	774	NT	571	NT	NT	NT	NT	NT
2-Aminoanthracene	2.5	NT	NT	NT	1456	NT	282	NT	161	NT	NT
2-Aminoanthracene	10	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	1675
Mitomycin C	0.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	669	NT
9-Aminoacridine	50	NT	NT	NT	NT	NT	NT	97	NT	NT	NT

NT: Not tested

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Plate counted manually

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680236)

Report title: Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes
Study no.: [0680236]
Test for induction of: Chromosome aberration
Location in CTD: 4.2.3.3.1-4
No. of independent assays: 2
GLP Compliance: Yes
Cell type: human peripheral blood lymphocytes
No. of replicate cultures: 2
Metabolizing system: Aroclor 1254-induced rat liver S9, 2%
No. of cells analyzed/culture: 100 (where appropriate)
Vehicles: For test article: Purified water For positive controls: DMSO
Dates of treatment: [redacted] 20[redacted]
Treatment: 3-hour treatment with 17-hour recovery with and without S9

Cytotoxic effects: LCI699 at 2272 µg/mL induced 46% and 0% mitotic inhibition (reduction in mitotic index) in the absence and presence of S9 respectively in experiment 1. LCI699 at 2200 µg/mL in the absence of S9 and 2272 µg/mL in the presence of S9, induced 56% and 49% mitotic inhibition respectively in experiment 2.

Genotoxic effects: LCI699 induced structural aberrations (excluding gaps) in cultured human peripheral blood lymphocytes at the concentration of 2200 and 2272 µg/mL in both the absence and presence of S9.

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680236, cont.)

Report title: Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes Study no. 0680236

Experiment 1:

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)[a]	Cytotoxicity (% of control)[b]	% Cells with Chromosome Aberrations[c]	Aberrations/Cell[c]	Total Polyploid Cells
Without Activation 3-hour treatment, 17-hour recovery	Solvent	0	100	0.50	0.005	0
	LCI699	1400	90	0.00	0.000	1
		2000	60	5.50	0.035*	1
		2272	54	15.0	0.110***	1
	4-Nitroquinoline 1-oxide	5.00	ND	49.1	0.345***	0
With Activation 3-hour treatment, 17-hour recovery	Solvent	0	100	1.00	0.010	0
	LCI699	1400	100	0.50	0.005	0
		1750	100	1.50	0.015	1
		2272	100	7.00	0.065**	0
	Cyclophosphamide	6.25	ND	59.3	0.370***	0

ND = Not determined, Fisher's exact Test: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Based on mitotic indices

c = Excluding gaps

2.6.7.8 C *In vitro* 遺伝毒性試験 (0680236, cont.)

Report title: Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes Study no. 0680236

Experiment 2:

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)[a]	Cytotoxicity (% of control)[b]	% Cells with Chromosome Aberrations[c]	Aberrations/Cell[c]	Total Polyploid Cells
Without Activation 3-hour treatment, 17-hour recovery	Solvent	0	100	1.00	0.010	1
	LCI699	1200	83	0.50	0.005	2
		2000	56	10.0	0.065**	5
		2200	44	16.5	0.095***	5
	4-Nitroquinoline 1-oxide	2.50	ND	43.9	0.264***	1
With Activation 3-hour treatment, 17-hour recovery	Solvent	0	100	0.00	0.000	0
	LCI699	1200	79	1.50	0.015	0
		2000	70	3.50	0.025*	6
		2200	60	11.5	0.085***	13
		2272	51	13.0	0.095***	4
	Cyclophosphamide	12.5	ND	54.4	0.388***	0

ND = Not determined, Fisher's exact Test: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Based on mitotic indices

c = Excluding gaps

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 (0670426)

Report title: Rat Micronucleus Test
Study no.: [0670426]
Test for induction of: Micronuclei
Location in CTD: 4.2.3.3.2-1
Treatment schedule: once orally
GLP compliance: Yes
Species/strain: rat/IGS Wistar Hannover
Sampling time: 24 and 48 hours after the last dose administration
Age: 7 weeks
Method of administration: Oral gavage
Cells evaluated: Bone marrow
Vehicle/formulation: Sterile Water for Irrigation USP/ solution
No. of cells analyzed per animal: 2000 immature erythrocytes
Date of experimental work initiation: [redacted] 20[redacted]
Special features: None
Toxic/cytotoxic effects: None
Genotoxic Effects: None
Evidence of exposure: Toxicokinetics was not evaluated in this study. Based on the toxicokinetics assessments in a 2-week oral pilot toxicity study in female rats (study no. 0560244), rats were exposed to LCI699 at all doses. The exposure levels at doses of 30, 100 and 300 mg/kg/day on day1 were 6690, 13200 and 16500 ng/mL as Cmax, and were 97400, 181000 and 364000 ng.h/mL as AUC0-24h, respectively.

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 (0670426, cont.)

Report title: Rat Micronucleus Test

Study no. 0670426

Treatment	Test Article	Dose (mg/kg)[a]	No. of animals	% IE/(IE+ME)	Incidence mie	Incidence mme
24 hour sampling time	Negative control	0	7M	41	2.6	0.0
	LCI699	30	7M	43	2.3	0.0
		100	7M	41	3.4	0.0
		200	7M	39	2.9	0.8
	Cyclophosphamide	20	5M	44	37.2**	0.0
48 hour sampling time	Negative control	0	7M	38	2.4	0.0
	LCI699	200	7M	41	1.6	0.4

M = male, IE: immature erythrocytes, ME: mature erythrocytes, ** $p \leq 0.001$ (one-sided probabilities test)

% IE/(IE+ME): Proportion of immature erythrocytes

mie: Number of Micronucleated immature erythrocytes

mme: Number of Micronucleated mature erythrocytes

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験 (0612507)

Report title: *In vivo* alkaline single cell gel electrophoresis analysis in rat liver and peripheral blood leukocytes with LCI699

Study no.: [0612507]

Test for induction of: Comet assay with hepatocytes and leukocytes

Location in CTD: 4.2.3.3.2-2

Treatment schedule: Two doses

GLP compliance: Yes

Species/strain: Rat/Wistar HanIbm: WIST (SPF)

Test article: LCI699

Age: 6-7 weeks

Sampling time: 24 hour ± 10 min and 6 hour ± 10 min after the last dose administration

Cells evaluated: liver or leukocytes

Method of administration: Oral gavage

No. of cells analyzed per animal: 100 cells per animal

Vehicle/formulation: 0.5% sodium carboxymethylcellulose/aqueous solution

Special features: None

Date of experimental work initiation [redacted] 20[redacted]

Toxic/cytotoxic effects: In the first pre-experiment, two of the four animals treated with 200 mg/kg died. In the second pre-experiment two males and two females were treated with two doses of 104.8 mg/kg and these animals showed toxic reactions as follows; reduction of spontaneous activity, eyelid closure, ruffled fur and bleeding nose. In the main experiment, reduction of spontaneous activity and ruffled fur were observed at ≥ 52.4 mg/kg. Abdominal position, eyelid closure, apathy, tremor and bleeding nose were observed at 104.8 mg/kg.

Genotoxic Effects: None

Evidence of exposure: Mean values of hepatocyte viability in males and females from controls were 84.2 and 77.5%, respectively. Mean values of hepatocyte viability in males at the doses of 26.2, 52.4 and 104.8 mg/kg were 81.3, 59.0 and 62.0%, respectively. Mean values of hepatocyte viability in females at the dose of 26.2, 52.4 and 104.8 mg/kg were 73.0, 71.2 and 69.6%, respectively.

2.6.7.9 B *In vivo* 遺伝毒性試験 (0612507, cont.)

Report title: *In vivo* alkaline single cell gel electrophoresis analysis in rat liver and peripheral blood leukocytes with LCI699 Study no. 0612507

Comet assay with hepatocytes after treatment with LCI699

Test Article	Dose (mg/kg)[a]	Mean OTM ± SD 5Males	Mean OTM ± SD 5 Females	Mean OTM ± SD 10 Animals
Negative control (vehicle)	0	0.151 ± 0.048	0.063 ± 0.036	0.107 ± 0.061
LCI699	26.2	0.112 ± 0.053	0.063 ± 0.022	0.088 ± 0.046
	52.4	0.151 ± 0.049	0.093 ± 0.049	0.122 ± 0.055
	104.8	0.095 ± 0.019	0.067 ± 0.037	0.081 ± 0.031
Methyl methanesulfonate	25.0	0.998 ± 0.374*	1.879 ± 0.573*	1.439 ± 0.651*

*: statistically significant, OTM: Olive Tail Moment

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

Comet assay with leukocytes after treatment with LCI699

Test Article	Dose (mg/kg)[a]	Mean OTM ± SD 5Males	Mean OTM ± SD 5 Females	Mean OTM ± SD 10 Animals
Negative control (vehicle)	0	0.046 ± 0.007	0.040 ± 0.010	0.043 ± 0.009
LCI699	26.2	0.060 ± 0.013	0.042 ± 0.010	0.051 ± 0.015
	52.4	0.045 ± 0.017	0.043 ± 0.014	0.044 ± 0.015
	104.8	0.037 ± 0.008	0.041 ± 0.010	0.039 ± 0.009
Methyl methanesulfonate	25.0	0.766 ± 0.221*	0.803 ± 0.035*	0.784 ± 0.150*

*: statistically significant, OTM: Olive Tail Moment

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10 A がん原性試験 (1270062)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice
Study no.: [1270062]
Species/strain: Mouse, Crl:CD1(ICR)BR
Duration of dosing: 103 weeks for females[a],104 weeks for the males
Location in CTD: 4.2.3.4.1-1
Initial age: 6 weeks
Method of administration: Oral gavage
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/formulation: Ultra Pure Water/solution
Treatment of controls: Oral gavage
Special features: Two animals per sex/group were added to the toxicokinetic subgroup and were used as replacements in the event of an early death/euthanasia.
Basis for high-dose selection: Based on a 13-week oral gavage dose range-finding toxicity study in the mouse (study no. 0770695).

Daily dose (mg/kg)[b]		0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals		M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Toxicokinetics									
LCI699 (ng/mL)									
Week 4	1 hours	BLQ	BLQ	563	542	2650	2270	13400	9680
	3 hours	BLQ	BLQ	172	115	1560	985	8730	7500
Week 26	1 hours	BLQ	BLQ	640	504	3080	2890	12100	9410
	3 hours	BLQ	BLQ	159	181	1600	1780	8080	8190
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		40	50	45	40	37	41	53	48
Terminal sacrifice:		30	20[a]	25	30[a]	33	29[a]	17	22[a]
Survival (%)		43	29	36	43	47	41	24	31
Clinical observations:		-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight:		-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption:		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Histopathology - LCI699-related neoplastic Lesions:								
Liver (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Hepatocellular adenoma	13	2	15	1	29[#]	1	27[#]	2
Single	11	2	13	1	13	1	13	2
Multiple	2	0	2	0	16	0	14	0
Hepatocellular carcinoma	3	0	8	0	7	1	18[#]	0
Single	3	0	6	0	5	1	14	0
Multiple	0	0	2	0	2	0	4	0
Combined incidence: Adenoma/carcinoma	16	2	23	1	36[#]	2	45[#]	2
Histopathology - Neoplastic Lesions:								
Adipose Tissue (n):	2	7	5	5	5	4	8	2
Lymphoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	1	0
Lipoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Hemangioma	1	0	1	0	1	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Adrenal (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Pheochromocytoma, Benign	0	1	0	1	1	0	2	0
Cortical Adenoma	3	0	3	0	1	0	1	1
Pheochromocytoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Lymphoma, Malignant	5	9	3	7	2	8	5	12
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Adenoma Subcapsular, Type B Cell	1	1	0	0	1	0	1	0

2.6.7.10 A がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice
Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Adenoma Subcapsular, Type A Cell	0	0	0	3	1	0	1	1
Adenoma Subcapsular, Mixed Cells	1	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma Subcapsular, Mixed Cells	0	0	0	0	1	0	0	0
Carcinoma Subcapsular, Type B Cell	2	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Artery, Aorta (n):	70	70	70	69	70	70	69	67
Lymphoma, Malignant	0	2	2	2	0	6	0	2
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Body Cavity, Abdominal (n):	12	38	20	34	19	31	22	35
Lymphoma, Malignant	7	22	7	17	7	20	8	22
Histiocytic Sarcoma	0	3	2	2	1	1	0	2
Squamous Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Leiomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Interstitial (Leydig) Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Body Cavity, Cranial (n):	0	0	0	0	2	0	0	0
Lymphoma, Malignant	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA
Body Cavity, Nasal (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	5	7	2	5	4	6	5	9

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Meningioma, Malignant	1	1	0	0	0	1	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Ependymoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Body Cavity, Pelvic (n):	2	0	3	0	1	0	9	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Body Cavity, Thoracic (n):	20	29	20	29	19	31	14	23
Lymphoma, Malignant	7	17	6	14	5	18	7	17
Osteosarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	5	1	5	0	6	0	1	0
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	2	2	3	0	0	0	1
Fibrosarcoma	1	1	0	0	0	0	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	1	0	0
Hemangioma	0	1	0	0	0	0	0	0
Bone (n):	0	1	0	0	0	1	0	0
Osteoma	NA	1	NA	NA	NA	1	NA	NA
Bone Marrow (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	7	15	9	13	6	15	9	14
Hemangiosarcoma	1	0	1	0	1	2	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	1	1	1	0	2	0	2
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Hemangioma	0	1	0	0	0	0	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Mast Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	0	2	0
Bone, Femur (n):	70	69	70	70	70	70	70	69
Osteoma	0	1	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	0	3	1	2	1	1	1	2
Brain (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Astrocytoma, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Meningioma, Malignant	2	1	0	0	0	1	0	0
Lymphoma, Malignant	6	9	3	9	5	11	4	10
Histiocytic Sarcoma	0	3	1	2	1	1	0	1
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Ependymoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Bulbourethral (n):	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Lymphoma, Malignant	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cervix (n):	NA	68	NA	66	NA	66	NA	70
Histiocytic Sarcoma	NA	2	NA	0	NA	1	NA	1
Lymphoma, Malignant	NA	9	NA	7	NA	9	NA	10
Hyperplasia; Epithelial	NA	2	NA	2	NA	0	NA	1
Clitoral (n):	NA	68	NA	68	NA	67	NA	66
Lymphoma, Malignant	NA	11	NA	3	NA	7	NA	3
Epididymis (n):	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA
Mesothelioma, Malignant	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Histiocytic Sarcoma	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Lymphoma, Malignant	7	NA	4	NA	5	NA	7	NA
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Esophagus (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	2	2	0	0	0	2	0	3
Perforation	0	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Eye (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	5	12	5	9	4	8	5	10
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Gallbladder (n):	64	68	62	67	65	70	60	67
Lymphoma, Malignant	3	10	4	8	3	7	4	5
Adenoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Gut-Associated Lymphoid Tissue (n):	68	63	66	68	64	65	57	60
Lymphoma, Malignant	4	4	3	5	5	7	4	11
Harderian gland (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Adenoma	11	3	7	3	12	7	12	3
Adenocarcinoma	0	0	0	1	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	5	13	6	8	4	10	4	7
Histiocytic Sarcoma	0	1	0	1	0	1	0	1
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Head (n):	0	0	0	1	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Heart (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Mesothelioma, Malignant;	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10 A がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice — Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Atriocaval								
Mesothelioma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	7	14	3	11	3	16	5	14
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	2	3	2	0	1	0	1
Bronchioloalveolar Carcinoma	2	1	2	0	2	0	1	0
Hemolymphoreticular Tissue (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Histiocytic Sarcoma	0	4	6	4	3	3	1	2
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	8	22	10	20	8	25	11	24
Mast Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	0	2	0
Kidney (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	3	2	2	0	2	0	2
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	7	18	7	13	6	19	7	18
Mesothelioma, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Tubular Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Tubular Cell Adenoma	1	0	0	0	2	0	0	0
Lacrimal gland (n):	69	67	70	68	70	69	70	69
Cyst	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, Malignant	4	10	5	7	5	9	4	8
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Large Intestine, Cecum (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Leiomyoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Lymphoma, Malignant	6	6	3	5	5	4	1	5
Large Intestine, Colon (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	0	2	2	5	0	6	1	6
Large Intestine, Rectum (n):	69	69	70	70	70	70	70	68
Lymphoma, Malignant	2	3	2	3	1	7	2	4
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Larynx (n):	69	69	70	70	69	69	70	66
Lymphoma, Malignant	6	11	4	8	4	11	5	11
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Liver (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	7	19	8	15	7	20	8	20
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	4	0	0	0	3	0	2	0
Histiocytic Sarcoma	0	4	6	2	3	2	1	2
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Mast Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangioma	0	0	0	1	0	2	0	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Lung (n):	70	69	70	70	70	70	70	70
Hemangioma	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	3	2	2	1	2	1	2
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	1	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	19	6	19	8	17	7	15	7
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar Adenoma	25	11	16	8	23	10	15	10
Lymphoma, Malignant	6	19	8	14	7	22	7	18
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma; Adenosquamous	0	0	0	0	1	0	0	0
Osteosarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma	1	2	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular Carcinoma	0	0	0	0	0	0	1	0
Leiomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph Node (n):	19	23	22	29	22	25	18	25
Lymphoma, Malignant	5	8	5	9	4	13	3	14
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic Sarcoma	0	1	2	2	0	0	1	1
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	2	0	1	0	2	0	0	0
Mast Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Lymph Node, Mandibular (n):	67	68	70	65	67	70	66	69
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	8	16	7	13	7	17	8	20
Histiocytic Sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	1
Lymph Node, Mesenteric (n):	70	70	70	70	69	68	70	69
Lymphoma, Malignant	7	19	7	14	8	18	8	19
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Hemangioma	0	0	1	0	0	0	0	0
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	2	0	0	0	0	0	1
Mammary gland (n):	15	67	10	70	8	67	11	69
Adenocarcinoma	0	2	0	0	0	0	0	3
Lymphoma, Malignant	0	2	0	0	0	0	0	1
Muscle, Diaphragm (n):	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
Muscle, Skeletal (n):	70	70	70	70	69	70	70	69
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	4	12	3	7	2	7	4	10
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	2	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Leiomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Nerve, Optic (n):	60	62	57	59	60	63	56	57
Meningioma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Lymphoma, Malignant	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Nerve, Sciatic (n):	69	68	70	68	68	70	70	69
Lymphoma, Malignant	2	11	3	9	4	6	4	8
Ovary (n):	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70
Cystadenoma	NA	2	NA	2	NA	3	NA	2
Cystadenocarcinoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Choriocarcinoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Granulosa Cell Tumor, Benign	NA	0	NA	1	NA	2	NA	0
Granulosa Cell Tumor, Malignant	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Lymphoma, Malignant	NA	15	NA	16	NA	8	NA	13
Luteoma	NA	6	NA	2	NA	4	NA	8
Hemangiosarcoma	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
Histiocytic Sarcoma	NA	3	NA	1	NA	2	NA	2
Leiomyosarcoma, Mesovarian	NA	2	NA	0	NA	0	NA	1
Hemangioma	NA	0	NA	2	NA	0	NA	1
Mixed Sex Cord Stromal Tumor, Benign	NA	0	NA	2	NA	2	NA	0
Tubulostromal Adenoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	2
Sertoli Cell Tumor, Benign	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Oviduct (n):	NA	67	NA	64	NA	66	NA	61

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Histiocytic Sarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Lymphoma, Malignant	NA	1	NA	4	NA	4	NA	5
Pancreas (n):	70	69	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	6	14	6	11	7	15	5	17
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	2	0	0	1	1	0	2
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Mesothelioma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Adenoma, Islet of Langerhans	0	1	0	0	0	2	0	1
Leiomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Parathyroid (n):	65	56	67	60	64	64	64	64
Lymphoma, Malignant	0	3	0	0	0	2	2	3
Pituitary (n):	65	67	70	68	67	69	67	68
Lymphoma, Malignant	2	6	3	3	4	7	3	7
Meningioma, Malignant	1	0	0	0	0	1	0	0
Adenoma, Pars Distalis	0	1	0	2	0	4	0	1
Adenoma, Pars Intermedia	0	0	0	0	1	1	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Prostate (n):	69	NA	70	NA	70	NA	70	NA
Adenoma	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA
Leukemia, Granulocytic	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Lymphoma, Malignant	5	NA	7	NA	7	NA	6	NA
Hemangiosarcoma	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Preputial gland (n):	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Lymphoma, Malignant	5	NA	2	NA	3	NA	6	NA
Histiocytic Sarcoma	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Hemangioma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Salivary, Mandibular (n):	70	70	70	67	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	6	9	3	7	5	7	5	11
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Salivary, Parotid (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	4	9	4	6	6	6	4	10
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Salivary, Sublingual (n):	68	64	68	67	66	67	68	65
Lymphoma, Malignant	3	6	2	4	3	2	1	7
Seminal Vesicle (n):	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA
Adenoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Mesothelioma, Malignant	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Leukemia, Granulocytic	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Lymphoma, Malignant	5	NA	6	NA	5	NA	7	NA
Hemangiosarcoma	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Skin (n):	70	70	70	70	70	70	69	70
Papilloma	0	0	0	0	1	0	0	1
Basal Cell Tumor, Malignant	0	0	0	1	0	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	1	2	0	1	0	0	1	0
Lymphoma, Malignant	2	5	1	2	1	3	3	5
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Mast Cell Tumor, Benign	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Keratoacanthoma	0	1	0	0	0	0	1	0
Hemangiosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Small Intestine, Duodenum (n):	69	70	70	70	70	70	70	69
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Lymphoma, Malignant	4	1	4	3	2	4	0	4
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	1	0	0	0	0
Small Intestine, Jejunum (n):	69	69	70	70	70	70	69	67
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Lymphoma, Malignant	4	2	2	3	2	4	2	7
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Small Intestine, Ileum (n):	70	70	69	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	2	1	2	3	2	4	1	6
Spinal Cord, Cervical (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	2	6	2	4	2	6	1	4
Histiocytic Sarcoma	0	1	1	0	0	1	0	0
Spinal Cord, Lumbar (n):	70	70	70	70	69	70	70	70
Astrocytoma, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Ganglioneuroma	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, Malignant	3	7	2	6	3	8	2	6
Histiocytic Sarcoma	0	2	0	1	1	1	0	1
Spinal Cord, Thoracic (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Astrocytoma, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, Malignant	3	3	2	3	2	5	1	4
Histiocytic Sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	0
Spleen (n):	70	70	70	70	70	70	70	70

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	2	0
Hemangiosarcoma	2	2	2	0	0	0	1	0
Lymphoma, Malignant	8	21	9	17	8	25	9	23
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	0	0	0	1	0
Mast Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Stomach (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Adenoma	1	0	1	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, Malignant	5	14	4	10	5	11	6	11
Squamous Cell Carcinoma	0	0	1	0	0	0	1	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	1	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	2
Subcutis (n):	11	26	8	27	17	14	11	24
Lymphoma, Malignant	4	13	3	10	3	8	4	15
Osteosarcoma	1	0	0	1	0	0	0	0
Fibrosarcoma	1	3	3	2	4	0	4	2
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	1	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	0	0	0	0	2	0	0	0
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibrous Histiocytoma, Malignant	2	0	0	0	1	0	0	0
Tail (n):	2	1	3	2	1	0	1	1
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	NA	0	0
Fibrous Histiocytoma, Benign	0	0	1	0	0	NA	0	0

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Fibrous Histiocytoma, Malignant	1	1	0	0	0	NA	0	0
Osteofibroma	0	0	0	1	0	NA	0	0
Testis (n):	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA
Interstitial (Leydig) Cell Adenoma	2	NA	2	NA	0	NA	1	NA
Interstitial (Leydig) Cell Carcinoma	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Schwannoma, Malignant	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Lymphoma, Malignant	4	NA	0	NA	1	NA	3	NA
Adenoma; Rete Testis	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Thymus (n):	66	65	65	66	68	66	63	65
Lymphoma, Malignant	6	20	9	15	8	23	8	22
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	2	0	0	0	2
Mesothelioma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Thyroid (n):	68	70	70	70	70	70	70	68
Follicular cell adenoma	1	1	1	1	2	2	0	0
Lymphoma, Malignant	3	7	1	7	4	7	3	8
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Trachea (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	3	10	3	7	4	6	6	10
Tongue (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Lymphoma, Malignant	3	8	3	6	4	8	3	5
Papilloma	0	0	0	0	0	0	0	1
Urinary Bladder (n):	70	70	69	69	70	70	69	70
Lymphoma, Malignant	7	17	5	12	7	18	6	16

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Leukemia, Granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0
Ureter (n):	68	67	65	69	69	69	69	70
Lymphoma, Malignant	0	2	0	0	0	3	1	5
Uterus (n):	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70
Histiocytic Sarcoma	NA	3	NA	2	NA	3	NA	1
Leiomyoma	NA	1	NA	1	NA	0	NA	4
Leiomyosarcoma	NA	1	NA	2	NA	1	NA	2
Endometrial Stromal Polyp	NA	4	NA	4	NA	6	NA	1
Schwannoma, Malignant	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1
Adenoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
Adenocarcinoma	NA	0	NA	2	NA	1	NA	0
Lymphoma, Malignant	NA	16	NA	13	NA	13	NA	16
Hemangioma	NA	3	NA	4	NA	4	NA	2
Hemangiosarcoma	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0
Hyperplasia; Stromal	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Vas Deferens (n):	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA
Lymphoma, Malignant	NA	NA	NA	NA	1	NA	1	NA
Vagina (n):	NA	68	NA	65	NA	68	NA	70
Lymphoma, Malignant	NA	13	NA	7	NA	11	NA	12
Histiocytic Sarcoma	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
Vessel, Blood (n):	8	18	7	23	8	15	12	12
Lymphoma, Malignant	1	0	0	0	0	1	0	0
Gross pathology:								
Liver (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Enlargement	7	13	10	12	9	15	15	14

2.6.7.10 A がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice
Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Focus pale	10	12	17	8	18	10	17	13
Focus raised/nodule/mass[c]	24	17	33	13	45	8	48	10
Histopathology - Non- Neoplastic Lesions:								
Liver (n):	70	70	70	70	70	70	70	70
Focus of cellular alteration: basophilic	2	0	2	0	6	0	7	0
Minimal	1	0	1	0	0	0	2	0
Mild	1	0	1	0	4	0	5	0
Moderate	0	0	0	0	2	0	0	0
Focus of cellular alteration: clear cell	2	0	3	1	9	0	6	0
Minimal	0	0	2	1	4	0	3	0
Mild	1	0	0	0	1	0	2	0
Moderate	1	0	1	0	3	0	1	0
Marked	0	0	0	0	1	0	0	0
Focus of cellular alteration: eosinophilic	1	1	3	1	6	1	11	0
Minimal	1	0	1	1	2	1	4	0
Mild	0	1	2	0	2	0	6	0
Moderate	0	0	0	0	2	0	1	0
Hepatocellular hypertrophy	7	12	18	16	42	17	36	21
Minimal	0	1	0	0	3	2	3	1
Mild	4	9	4	10	22	14	14	7
Moderate	3	1	14	6	12	1	17	13
Marked	0	1	0	0	5	0	2	1
Hyperplasia: bile duct	0	0	0	0	3	0	4	1

2.6.7.10 A　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Minimal	0	0	0	0	2	0	3	0
Mild	0	0	0	0	1	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammation	9	8	17	12	28	15	16	11
Minimal	8	8	13	11	19	13	10	8
Mild	1	0	4	1	8	2	5	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	1	0	0	1
Necrosis single cell	13	18	28	19	24	11	36	17
Minimal	8	12	17	16	16	8	25	13
Mild	5	5	11	3	8	3	11	4
Moderate	0	1	0	0	0	0	0	0
Pigmentation	19	39	29	47	39	34	40	38
Minimal	10	35	21	38	24	21	19	25
Mild	8	4	6	8	14	11	14	12
Moderate	1	0	2	1	1	2	7	1
Reactive sinusoidal lining cells	6	7	14	14	13	6	22	12
Minimal	0	1	2	6	0	1	6	2
Mild	6	5	11	8	11	5	13	9
Moderate	0	1	1	0	2	0	3	1
Vacuolation hepatocellular	24	9	15	12	11	11	10	20
Minimal	13	0	5	2	6	3	1	4
Mild	8	7	7	5	4	6	5	9
Moderate	3	2	3	4	1	2	4	7
Marked	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10 A　　がん原性試験 (1270062, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in mice　　Study no.: 1270062

Daily dose (mg/kg)[b]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70	M:70	F:70
Pituitary (n):	65	67	70	68	67	69	67	68
Hyperplasia: pars distalis	0	4	2	6	7	3	9	3
Minimal	0	2	2	1	5	3	3	1
Mild	0	2	0	4	2	0	4	2
Moderate	0	0	0	1	0	0	2	0
Thyroid (n):	68	70	70	70	70	70	70	68
Hyperplasia: follicular cell	0	7	1	3	3	9	3	9
Minimal	0	5	0	3	1	8	0	5
Mild	0	2	1	0	1	0	2	1
Moderate	0	0	0	0	1	1	1	2
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA= not applicable, Peto's one-sided trend test: # $p \leq 0.05$

a = Dosing was shortened due to significant lowered survival rate in control group

b = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

c = Combined incidence

2.6.7.10 B　がん原性試験 (1270061)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats
Study no.: [1270061]
Species/strain: Rat, Wistar Hannover Crl:WI (Han)
Duration of dosing: 104 weeks
Location in CTD: 4.2.3.4.1-2
Initial age: 6 weeks
Method of administration: Oral gavage
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/formulation: Ultra Pure Water/solution
Treatment of controls: Oral gavage
Special features: Five animals/sex/group served as toxicokinetic animals.
Basis for high-dose selection: Based on a 13 week oral gavage toxicity study in rats (study no. 0770713).

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals		M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Toxicokinetics									
LCI699 (ng/mL)									
Week 4	1 hours	BLQ	BLQ	986	1420	3360	3290	7220	7630
	3 hours	BLQ	BLQ	761	889	2860	3640	7740	7250
Week 26	1 hours	BLQ	BLQ	1290	1790	4180	3900	8070	9070
	3 hours	BLQ	BLQ	1050	1160	4310	3390	9170	8940
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		16	12	15	7	12	14	13	15
Terminal sacrifice:		34	38	35	43	38	36	37	35
Survival (%)		68	76	70	86	76	72	74	70
Clinical observations:									
Salivation (n):		0	0	0	0	1	4	15	25
Fur Wet (n):		3	0	1	1	3	0	12	10
Body weight (%[b]):		659.9 g	-	-8	-	-10*	-	-16***	-

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Body weight gains (%[b]): Week -1 to 104	526 g/105week	-	-9	-	-11*	-	-20***	-
Food Consumption:	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology - LCI699-related Neoplastic Lesions:								
Liver (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Hepatocellular adenoma	0	3	1	0	7[#]	0	5	16[#]
Hepatocellular carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	6[#]
Thyroid (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Follicular cell adenoma	4	0	2	1	9	2	16[#]	2
Follicular cell carcinoma	0	0	0	1	3	0	2	0
Histopathology - Neoplastic Lesions:								
Abdomen (n):	0	1	0	0	1	3	0	0
Lymphoma, Malignant	NA	0	NA	NA	1	1	NA	NA
Schwannoma, Malignant	NA	0	NA	NA	0	1	NA	NA
Endometrial Adenocarcinoma	NA	1	NA	NA	0	1	NA	NA
Adipose Tissue (n):	4	3	2	5	2	3	1	1
Lipoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Body Cavity, Nasal (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	1	0	0	1	1	0	0	1
Schwannoma, Malignant	0	0	0	1	0	0	0	0
Chondroma	0	0	0	0	0	0	1	0
Sebaceous Cell Adenoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Papilloma; Squamous Cell, Periodontal	0	0	0	0	0	0	1	0
Adrenal (n):	50	50	50	50	50	50	50	50

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Pheochromocytoma, Benign	1	0	0	0	0	1	2	0
Cortical Adenoma	0	0	1	2	3	1	0	3
Lymphoma, Malignant	1	0	0	0	0	1	0	1
Body Cavity, Oral (n):	1	0	0	0	0	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone Marrow, Femur (n):	50	49	49	50	49	50	50	49
Lymphoma, Malignant	2	0	1	1	1	0	0	1
Bone Marrow, Sternum (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	2	0	1	1	1	0	0	1
Brain (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Astrocytoma, Malignant	1	1	0	0	1	0	0	1
Granular Cell Tumor, Benign	0	0	1	1	0	0	0	0
Granular Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Oligodendroglioma, Malignant	0	1	0	0	0	0	0	0
Mixed Glioma, Malignant	1	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	1	0	0	0	1	0	0	0
Carcinoma; Pituitary Gland	0	1	0	0	0	0	0	0
Cervix (n):	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50
Granular Cell Tumor, Benign	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Clitoral (n):	NA	50	NA	50	NA	49	NA	50
Lymphoma, Malignant	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Epididymis (n):	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Lymphoma, Malignant	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Esophagus (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Schwannoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Eye (n):	50	50	50	50	50	49	50	50
Lymphoma, Malignant	0	0	0	1	1	0	0	0
Harderian gland (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	0	0	0	1	0	1	0	0
Gut-Associated Lymphoid Tissue (n):	50	50	50	50	49	50	50	49
Lymphoma, Malignant	0	0	0	1	0	0	0	0
Heart (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Schwannoma, Benign	1	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, Malignant	0	0	1	0	0	1	0	0
Lymphoma, Malignant	1	0	1	1	0	1	0	0
Hemolymphoreticular Tissue (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	1	0	0	0	0
Lymphoma, Malignant	3	0	1	1	2	1	3	1
Kidney (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	1	0	0	1	1	1	0	0
Larynx (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	0	0	0	1	0	0	0	0
Large Intestine, Rectum (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Schwannoma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Liver (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	2	0	1	1	1	1	1	1
Hepatocholangiocellular Adenoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lung (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar Adenoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Lymphoma, Malignant	2	0	1	1	0	1	0	0
Schwannoma, Malignant	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Endometrial Adenocarcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymph Node (n):	13	18	19	20	14	17	20	15
Lymphoma, Malignant	2	0	0	1	1	1	1	0
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0
C-Cell Carcinoma	0	1	1	0	0	0	0	0
Lymph Node, Mandibular (n):	50	50	50	50	50	49	50	50
Lymphoma, Malignant	2	0	0	1	1	1	1	0
Sinus Histiocytosis	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph Node, Mediastinal (n):	0	1	0	0	0	0	0	0
Endometrial Adenocarcinoma	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lymph Node, Mesenteric (n):	50	50	50	50	50	50	49	49
Lymphoma, Malignant	1	0	0	1	1	1	1	0
Hemangioma	2	1	4	1	2	0	1	0
Hemangiosarcoma	0	0	3	0	1	0	0	0
Mammary gland (n):	39	48	35	50	38	49	42	50
Fibroadenoma	0	5	0	7	0	5	0	2
Adenoma	0	2	0	1	0	1	0	0
Adenocarcinoma	0	0	0	1	0	0	0	1

2.6.7.10 B　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Mixed Tumor, Benign	0	0	0	0	0	1	0	0
Meninges (n):	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
Muscle, Skeletal (n):	50	50	50	50	49	50	50	50
Fibroma	0	0	0	0	1	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Ovary (n):	NA	50	NA	50	NA	50	NA	49
Cystadenoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Tubulostromal Adenoma	NA	2	NA	0	NA	4	NA	1
Luteoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Lymphoma, Malignant	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Pancreas (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Lymphoma, Malignant	1	0	0	0	1	0	0	0
Islet Cell Adenoma	2	0	1	0	3	0	0	0
Parathyroid (n):	46	46	50	49	45	49	44	50
Adenoma	1	0	0	0	0	1	0	1
Pituitary (n):	48	50	50	50	50	50	50	50
Adenoma	11	22	19	13	18	13	15	19
Carcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, Malignant	0	0	0	0	1	0	0	0
Prostate (n):	50	NA	50	NA	50	NA	49	NA
Carcinoma	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Lymphoma, Malignant	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Salivary, Parotid (n):	50	50	50	50	50	50	50	50

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Mixed Tumor, Benign	0	0	0	0	0	0	0	1
Site, Uncertain Primary (n):	0	0	0	1	0	0	0	0
Adenocarcinoma	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Skin (n):	50	49	48	50	50	50	50	50
Papilloma	0	0	2	0	1	0	0	0
Hair Follicle Tumor, Benign	0	0	0	0	0	0	1	1
Fibrosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Fibroma	0	0	0	0	1	0	0	0
Basal Cell Tumor, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Basal Cell Tumor, Benign	1	0	0	0	0	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	1	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, Malignant	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratoacanthoma	2	0	0	0	4	0	2	0
Schwannoma, Benign	0	0	0	0	1	0	0	0
Granular Cell Tumor, Benign	0	0	0	1	0	0	0	0
Small Intestine, Ileum (n):	50	50	50	50	50	50	49	49
Lymphoma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Small Intestine, Jejunum (n):	50	50	49	50	50	50	50	49
Adenoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma	1	0	0	1	0	0	0	0
Leiomyoma	0	0	0	1	1	0	0	0
Schwannoma, Malignant	0	0	0	0	2	0	0	0
Lymphoma, Malignant	1	0	0	0	1	0	1	0
Sarcoma; Cystic	0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen (n):	50	50	50	50	49	50	50	49

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lymphoma, Malignant	2	0	1	1	1	0	1	1
Histiocytic Sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Subcutis (n):	5	2	5	1	3	2	1	0
Histiocytic Sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	NA
Lipoma	2	1	2	0	1	0	1	NA
Fibrosarcoma	1	0	0	1	0	1	0	NA
Hemangioma	1	0	0	0	0	0	0	NA
Fibroma	1	1	1	0	1	0	0	NA
Schwannoma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	NA
Granular Cell Tumor, Benign	0	0	0	0	1	0	0	NA
Testis (n):	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Interstitial (Leydig) Cell Adenoma	1	NA	1	NA	1	NA	2	NA
Lymphoma, Malignant	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Thorax (n):	1	0	1	0	1	0	0	0
Lymphoma, Malignant	0	NA	0	NA	1	NA	NA	NA
Schwannoma, Malignant	0	NA	1	NA	0	NA	NA	NA
Lipoma	1	NA	0	NA	0	NA	NA	NA
Thymus (n):	50	50	49	50	50	48	50	50
Lymphoma, Malignant	1	0	0	1	1	0	2	1
Thymoma, Malignant	0	1	1	0	0	2	0	1
Thymoma, Benign	3	4	1	1	2	2	1	1
Thyroid (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
C-Cell Carcinoma	0	1	1	0	1	0	0	0
C-Cell Adenoma	4	6	2	1	2	1	4	1
Trachea (n):	50	50	50	50	50	50	50	50

2.6.7.10 B　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Lymphoma, Malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Ureter (n):	50	50	50	50	50	50	47	50
Lymphoma, Malignant	0	0	0	1	0	0	0	0
Urinary Bladder (n):	50	50	50	50	50	48	49	50
Endometrial Adenocarcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Uterus (n):	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50
Schwannoma, Malignant	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Endometrial Adenoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Endometrial Adenocarcinoma	NA	2	NA	0	NA	1	NA	0
Vagina (n):	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50
Lymphoma, Malignant	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Zymbals gland (n):	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous Cell Carcinoma	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
Gross pathology:								
Liver (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Enlargement	5	0	3	0	7	2	11	3
Focus, pale	20	13	20	13	24	22	30	26
Focus, raised	1	0	2	3	7	7	11	15
Discoloration, pale	4	2	4	1	1	2	8	2
Mass	1	0	2	3	1	1	1	12
Thyroid gland (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Enlargement	6	2	4	1	8	2	15	3
Mass	1	1	1	0	3	0	4	0
Focus, dark	1	0	1	0	1	1	4	0
Focus, raised	0	1	0	0	0	0	3	1

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Testis (n):	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Enlargement	1	NA	10	NA	11	NA	10	NA
Fluid accumulation, pale	3	NA	9	NA	13	NA	12	NA
Focus, pale	1	NA	1	NA	2	NA	6	NA
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions:								
Liver (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Focus of cellular alteration, mixed cell	10	12	35	16	30	31	30	30
Minimal	10	12	31	16	26	24	28	15
Mild	0	0	4	0	4	7	2	13
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	2
Focus of cellular alteration, eosinophilic	2	9	11	5	13	5	29	18
Minimal	2	8	11	5	13	5	22	14
Mild	0	1	0	0	0	0	6	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1
Hepatocellular vacuolation	7	3	28	2	45	38	49	49
Minimal	4	3	22	2	16	24	5	16
Mild	2	0	4	0	22	11	19	18
Moderate	1	0	2	0	7	3	19	15
Marked	0	0	0	0	0	0	6	0
Hepatocellular hypertrophy	0	0	15	7	44	33	49	46
Minimal	0	0	12	7	29	28	12	13
Mild	0	0	3	0	14	5	30	31
Moderate	0	0	0	0	1	0	7	2
Cystic degeneration	0	0	4	0	10	0	12	0
Minimal	0	0	3	0	6	0	6	0

2.6.7.10 B　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Mild	0	0	1	0	3	0	5	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	1	0
Thyroid (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Hyperplasia, follicular cell	6	1	3	5	6	2	3	8
Minimal	3	0	3	2	2	1	1	5
Mild	2	1	0	3	3	1	2	3
Moderate	1	0	0	0	1	0	0	0
Cyst, follicular	3	1	4	1	3	3	11	2
Minimal	3	1	4	1	3	2	9	1
Mild	0	0	0	0	0	1	2	1
Hypertrophy, follicular	0	0	5	0	3	0	7	0
Minimal	0	0	5	0	3	0	7	0
Testis (n):	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Degeneration/atrophy, tubular	4	NA	10	NA	15	NA	17	NA
Minimal	2	NA	7	NA	9	NA	10	NA
Mild	0	NA	1	NA	4	NA	4	NA
Moderate	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA
Marked	2	NA	1	NA	1	NA	2	NA
Edema, interstitial	12	NA	16	NA	22	NA	21	NA
Minimal	6	NA	6	NA	7	NA	8	NA
Mild	3	NA	6	NA	5	NA	3	NA
Moderate	3	NA	1	NA	7	NA	8	NA
Marked	0	NA	2	NA	3	NA	2	NA
Severe	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Polyarteritis	1	NA	0	NA	7	NA	9	NA

2.6.7.10 B　　がん原性試験 (1270061, cont.)

Report title: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats　　Study no.: 1270061

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)		3 (Group 2)		10 (Group 3)		30 (Group 4)	
Number of animals	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50
Minimal	0	NA	0	NA	3	NA	4	NA
Mild	1	NA	0	NA	2	NA	3	NA
Moderate	0	NA	0	NA	2	NA	2	NA
Pancreas (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Polyarteritis	0	0	0	1	3	0	8	0
Minimal	0	0	0	1	2	0	1	0
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Marked	0	0	0	0	0	0	5	0
Severe	0	0	0	0	1	0	0	0
Kidney (n):	50	50	50	50	50	50	50	50
Chronic progressive nephropathy	33	14	29	18	33	24	37	31
Minimal	26	14	24	17	25	20	28	27
Mild	3	0	4	1	6	4	5	3
Moderate	3	0	1	0	2	0	2	1
Marked	1	0	0	0	0	0	2	0

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA= not applicable, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001, Peto's one-sided trend test: # p≤0.05

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

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).

2.6.7.11 生殖発生毒性試験(重要な試験以外の試験)

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg) [a]	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rabbit/New Zealand White, Hra:(NZW)SPF	Oral gavage (Purified Water, USP / solution)	GD7-20	0, 5, 25, 40, 50, 100	6F: 0, 5, 25 and 40 mg/kg group 3F: 50 and 100 mg/kg group	≥ 25 mg/kg/day: Decreased/soft and/or no stool, ↓ BW, ↓ FC, ↑ resorptions, ↓ numbers of viable fetuses, ↑ post-implantation loss ≥ 40 mg/kg/day: Red stains in pan, indicative of the ↑ resorption rates 40 mg/kg/day: Two animals were sacrificed early due to abortion NOEL: 5 mg/kg/day for both maternal and fetal	[0670245]	4.2.3.5.2-3

F = female; NOEL = No observed effect level, GD = Gestation day, ↓ = decrease; ↑ = increase

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (0770785)

Report title: An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in rats
Study no. [0770785]
Fertility and early embryonic development to implantation
Species/strain: Rat/Wistar Hannover, Crl:WI (Han)
Duration of dosing: Males: 28 days premating through 2 week mating periods
Females: 2 weeks premating through GD6
Location in CTD: 4.2.3.5.1-1
Initial age: 11 weeks
Day of C-section: [redacted] 20[redacted]
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage
Vehicle/formulation: Purified water, USP/solution
Special features: None
No observed adverse effect level: F0 males: 50 mg/kg/day F0 females: 5 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)
Males	No. evaluated:		25	25	25	25
	No. died or sacrificed moribund:		0	0	0	0
	Clinical observations:					
	Salivation		0	0	0	14
	Body weight (%[b]):	Day 8	384 g	±0	-1	-4
	Body weight gains (%[b]):	Day 1 to 4	8 g/3days	-25	-13	-125[++]
		Day 4 to 8	13 g/4days	+8	-15	-31[++]
	Food consumption (%[b]):	Day 1 to 8	27 g/day	±0	-4	-7[++]
	Necropsy observations:		-	-	-	-
	Precoital interval:		3.0	2.2	2.6	2.6
	No. of males that mated:		25	25	25	25

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (0770785, cont.)

Report title: An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in rats — Study no. 0770785

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)
Males	No. of males producing a pregnant female:		21	23	23	22
(cont.)	Mating index (%[c]):		92.0	96.0	100	92.0
	Fecundity index (%[d]):		91.3	95.8	92.0	95.7
	Fertility index (%[e]):		84.0	92.0	92.0	88.0
	Testis weight (%[b]):		4.03 g	-2	-1	1
	Epididymal weight (%[b]):		1.59 g	-1	-4	-8*
	Sperm count (x10^6/g testis):		102.5	86.1	95.1	82.8
	Sperm motility (%):		94.3	95.0	91.9	90.8
Females	No. evaluated:		25	25	25	25
	No. of females pregnant:		22	21	24	6*
	No. died or sacrificed moribund:		1	0	0	0
	Clinical observations:					
	Salivation		0	0	1	14
	Premating body weight (%[b]):	Day 15	218 g	±0	+2	$+6^{++}$
	Gestation body weight:		-	-	-	-
	Gestation body weight gains (%[b]):	GD9 to 13	21 g/4days	-10	-10	-57^{++}
	Premating food consumption (%[b]):	Day 8 to 15	18 g/day	±0	+6	$+11^{++}$
	Gestation food consumption:		-	-	-	-
	Necropsy observations:		-	-	-	-
	Estrous cyclicity evaluations (n):		25	25	25	25
	Abnormal cycles[f]:		1	1	1	25
	Shortened		0	0	1	0
	Extended		0	0	0	2
	Prolonged		1	1	0	22
	Acyclic		0	0	0	1
	Number of females pregnant at necropsy:		22	21	24	6**

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (0770785, cont.)

Report title: An oral (gavage) fertility and early embryonic development study in rats — Study no. 0770785

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)
Females	Precoital interval:	2.5	2.5	3.4	5.2
(cont.)	Mating index (%[c]):	92.0	96.0	100	52.0*
	Fecundity index (%[d]):	91.3	87.5	96.0	46.2*
	Fertility index (%[e]):	88.0	84.0	96.0	24.0**
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	0	1
	Mean no. corpora lutea:	13.3	13.5	14.2	10.5**
	Mean no. implantations:	11.7	11.3	12.1	2.7**
	Mean% preimplantation loss:	12.1	16.5	15.0	74.6
	Mean no. live conceptuses:	10.9	10.6	11.0	2.0**
	Mean no. resorptions:	0.9	0.7	1.1	0.7
	No. dead conceptuses:	0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss:	7.3	6.3	9.3	25.0

- = no noteworthy findings, Duncan's multiple range test, + p≤0.05, ++ p≤0.01, Dunnett's t-test: * p≤0.05, ** p≤0.01.

a = Salt/base ratio for LCI699 is 1.431.

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

c = No. of females mating/No. of females placed for mating x 100.

d = No. of pregnant females/No. of mated females x 100.

e = No. of pregnant females/No. of females placed for mating x 100.

f = Values are the incidences of the most severe abnormality noted during the period of observation.

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 (0770784)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats
Study no.:[0770784]
Effect on embryo-fetal development
Species/strain: Rat/Wistar Hannover, Crl:WI(Han)
Duration of dosing: GD 6-17
Location in CTD: 4.2.3.5.2-1
Initial age: 10 weeks at arrival
Day of C-section: GD 21 for main study animals; GD 18 for toxicokinetic satellite animals
GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Method of administration: Oral gavage
Vehicle/formulation: Purified water, USP / solution
Special features: toxicokinetics
No observed adverse effect level: F_0 females: 0.5 mg/kg/day F_1 litters: 5 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)
Dams	Toxicokinetics:				
	LCI699 GD 17				
	AUC0-24h (ng*h/mL)	BLQ	749	12800	118000
	Cmax (ng/mL)	BLQ	172	1920	11000
	LCI698 GD 17				
	AUC0-24h (ng*h/mL)	BLQ	BLQ	2.53	94.0
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	0.738	7.11
	No. pregnant:	24	25	24	24
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	0
	No. aborted:	0	0	0	0
	No. with total resorption of litter:	0	0	0	6

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (0770784, cont.)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats — Study no.: 0770784

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)
Dams (cont.)	Clinical observations:					
	Salivation		0	0	0	13
	Red vaginal discharge		0	0	0	8
	Red stains in pan		0	0	0	4
	Pale appearance		0	0	0	3
	Decreased stool		0	0	0	2
	No stool		0	0	0	1
	Body weight (%[b]):	Day 21	326 g	+1	-3	-8**
	Body weight gains (%[b]):	Day 18 to 21	37 g/3days	+5	-14	-78**
	Food consumption (%[b]):	Day 18 to 21	24 g/day	+4	±0	-21**
	Necropsy observations:					
	Excessive fluid		0	0	1	13
	Gravid uterine weight (%[b]):		68.2 g	+6	-9	-11
	Mean no. corpora lutea:		11.6	11.4	10.9	11.4
	Mean no. implantations:		10.0	10.6	8.9	9.8
	Mean% preimplantation loss:		13.3	7.3	18.4	13.9
Litters	No. litters evaluated:		24	24	24	18
	Mean no. live fetuses:		9.4	10.0	8.0	3.9**
	Mean no. resorptions:		0.6	0.6	0.8	5.9**
	Mean no. early resorption:		0.6	0.6	0.7	2.5**
	Mean no. late resorption:		0.0	0.0	0.1	3.4**
	No. of litters with dead fetuses:		0	0	0	0
	No. dead fetuses:		0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss:		6.2	5.5	9.4	60.0
	Mean fetal body weight (%[b]) sexes combined:		5.2 g	+2	-2	-15**
	Mean fetal body weight (%[b]) male:		5.3 g	+2	±0	-17**

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験 (0770784, cont.)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats Study no.: 0770784

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)
Litters (cont.)	Mean fetal body weight (%[b]) female:	5.1 g	±0	-2	-16**
	Fetal sex ratios (% males):	48.2	51.7	49.7	52.1
	Fetal malformations:				
	Gross external malformations [litters (fetuses)]:				
	Shortened snout	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
	Protruding tongue	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
	Malrotated limbs	0(0)	0(0)	0(0)	2(2)
	Visceral malformations:	-	-	-	-
	Skeletal malformations:	-	-	-	-
	Fetal variations:				
	Gross external variations [litters (fetuses)]:	-	-	-	-
	Visceral variations:				
	Irregular lung surfaces	0(0)	0(0)	0(0)	1(3£)
	Skeletal variations [litters (fetuses)]:				
	Incomplete ossification of the supraoccipital	3(3)	1(1)	4(5)	9£(17££)
	Misshapen sternebra	5(6)	8(8)	5(5)	10£(19££)
	Incomplete ossification of sternebra	2(2)	0(0)	5(6)	12££(25££)
	Bipartite ossification of sternebra	1(1)	0(0)	1(1)	8££(10££)
	Fused sternebra	0(0)	0(0)	0(0)	3(3£)
	Supernumerary shortened ribs	19(41)	16(35)	16(35)	15(34££)
	Supernumerary full ribs	0(0)	2(3)	1(1)	3(4££)

- = No noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA= not applicable, GD = gestation day, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, Fisher's exact test: £ p≤0.05, ££ p≤0.01.

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

2.6.7.13 A　生殖発生毒性試験 (0770784, cont.)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats　Study no.: 0770784

Daily dose (mg/kg)[a]	0 (Control – Group 1)	0.5 (Group 2)	5 (Group 3)	50 (Group 4)

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).

2.6.7.13 B　生殖発生毒性試験 (1170415)

Report title: LCI699/LCI698: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats　Study no.: [1170415]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rat/Wistar Han rats (Crl:WI[Han])　Duration of dosing: GD6-17　Location in CTD: 4.2.3.5.2-2

Initial age: 11 to 12 weeks　Day of C-section: GD21　GLP compliance: Yes

Date of first dose [redacted] 20[redacted]　Method of administration: Oral gavage　Vehicle/formulation: Ultra pure water/solution

Special features: The objectives were to investigate and compare the adverse effects of LCI699 and LCI698, a known enantiomer impurity, on pregnant female rats and the development of the embryo and fetus. The increase of the LCI698 impurity did not result in increased maternal toxicity, nor in an increase in embryolethality, fetotoxicity or teratogenicity. The administration of LCI698 resulted in no maternal toxicity, fetotoxicity or teratogenicity. LCI699 with LCI698 resulted in the number of early and late resorptions was increased compared to controls. Therefore, the maternal and fetal effects observed were attributed to LCI699.

The toxicokinetic characteristics of LCI699 and/or LCI698 in pregnant rats were determined.

No observed adverse effect level:　Not established

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	50 (LCI699 with 0.07% LCI698) (Group 2)	50 (LCI699 with <0.006% LCI698) (Group 3)	0.03 (LCI698) (Group 4)
Dams	Toxicokinetics:				
	LCI699 GD 17				
	AUC0-24h (ng*h/mL)	BLQ	133000	143000	NA
	Cmax (ng/mL)	BLQ	13400	14400	NA
	LCI698 GD 17				
	AUC0-24h (ng*h/mL)	BLQ	148	BLQ	43.5
	Cmax (ng/mL)	BLQ	11.4	BLQ	6.54
	No. pregnant:	24	24	23	24
	No. died or sacrificed moribund:	0	3[b]	1[b]	0
	No. with total resorption of litter:	0	3	5	0
	Clinical observations:				
	Vagina Discharge Liquid	0	12	12	1

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170415, cont.)

Report title: LCI699/LCI698: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats — Study no.: 1170415

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	50 (LCI699 with 0.07% LCI698) (Group 2)	50 (LCI699 with <0.006% LCI698) (Group 3)	0.03 (LCI698) (Group 4)
Dams (cont.)	Skin Pallor	0	4	4	0	Skin Pallor
	Body weight (%[c]):	GD 20	316.8 g	-5*	±0	+1
	Body weight gains (%[c]):	GD 6 to 20	83.7 g/14days	-20$	-5	±0
	Food consumption (%[c]):	GD 6 to 20	302.1 g/day	-21***	-20***	-1
	Necropsy observations:					
	Adrenal					
	Enlargement		0	6	1	0
	Carcass					
	Discoloration		0	7	4	0
	Spleen					
	Enlargement		0	4	3	0
	Firm		0	1	0	0
	Uterus					
	Dark clear fluid		0	3	0	0
	Dark opaque fluid		0	3	1	0
	Dark material		0	0	2	0
	Thickening		0	3	4	0
	Vagina					
	Dark clear fluid		0	1	0	0
	Dark opaque fluid		0	1	0	0
	Dark material		0	1	1	0
	Liver					
	Pale and/or dark		0	2	2	0
	Thymus					

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170415, cont.)

Report title: LCI699/LCI698: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats — Study no.: 1170415

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	50 (LCI699 with 0.07% LCI698) (Group 2)	50 (LCI699 with <0.006% LCI698) (Group 3)	0.03 (LCI698) (Group 4)
Dams (cont.)	Dark areas/discoloration/foci	1	8	3	1
	Gravid uterine weight (%[c]):	77.5 g	NA (-29)[d]	NA (+1)[d]	-2
	Mean no. corpora lutea:	13.1	12.8 (12.6)[d]	14.0 (14.2)[d]	13.4
	Mean no. implantations:	11.6	10.3 (10.1)[d]	12.5 (12.7)[d]	11.8
	Mean% preimplantation loss:	11.4	19.8 (20.7)[d]	10.7 (10.4)[d]	12.0
Litters	No. litters evaluated:	24	21	22	24
	Mean no. live fetuses:	11.0	3.2$$$ (3.8$$$)[d]	4.4$$$ (5.6$$$)[d]	9.9
	Mean no. resorptions:	0.5	7.0$$$ (6.3$$$)[d]	8.1$$$ (7.1$$$)[d]	2.0
	Mean no. early resorption:	0.5	3.6$$$ (2.7$$)[d]	3.5$$$ (2.5$$$)[d]	1.5$
	Mean no. late resorption:	0.1	3.5$$$ (3.6$$$)[d]	4.6$$$ (4.6$$$)[d]	0.5
	No. of litters with dead fetuses:	0	1	0	0
	No. dead fetuses:	0	1	0	0
	Mean% postimplantation loss:	5.3	69.7$$$ (64.6$$$)[d]	66.4$$$ (56.5$$$)[d]	18.6
	Mean fetal body weight (%[c]) sexes combined:	5.2 g	-17$$$	-16$$$	-1
	Mean fetal body weight (%[c]) males:	5.3 g	-19$$$	-16$$$	±0
	Mean fetal body weight (%[c]) female:	5.1 g	-13$$$	-14$$	-2
	Fetal sex ratios (% males):	41.2	NA (49.8)[d]	NA (49.2)[d]	51.5
	No. litters with live fetuses:	24	18	17	24
	Fetal malformations:				
	Gross external malformations [litters (fetuses)]:				
	Subcutaneous edema over entire body (anasarca)	0 (0)	2 (2[£])	3 (3[£])	0 (0)
	Area(s) of subcutaneous edema	0 (0)	4[£] (7[£££])	2 (3[£])	0 (0)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 (1170415, cont.)

Report title: LCI699/LCI698: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats — Study no.: 1170415

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	50 (LCI699 with 0.07% LCI698) (Group 2)	50 (LCI699 with <0.006% LCI698) (Group 3)	0.03 (LCI698) (Group 4)
Litters (cont.)	Visceral malformations [litters (fetuses)]:				
	Heart misshapen (cardiomegaly) (VIS)	0 (0)	0 (0)	5$^{££}$ (6$^{£££}$)	0 (0)
	Skeletal malformations:	-	-	-	-
	Fetal variations:				
	Gross external variations:	-	-	-	-
	Visceral variations:	-	-	-	-
	Skeletal variations [litters (fetuses)]:				
	Sternebrae 1 to 4 (unossified/incomplete/ irregular ossification/semi-bipartite/bipartite) [e]	1 (1)	4 (4$^{££}$)	8$^{££}$ (15$^{£££}$)	1 (1)
	Sternebra 5 and Xiphisternum (unossified/incomplete/irregular ossification/ semi-bipartite/bipartite) [e]	13 (23)	11 (17$^{£££}$)	14$^{£}$ (30$^{£££}$)	8 (16)

- = No noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA= not applicable, GD = gestation day, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01; *** p≤0.001, Dunn test: $ p≤0.05, $$ p≤0.01, $$$ p≤0.001, Fisher's exact test: £ p≤0.05, ££ p≤0.01, £££ p≤0.01.

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Skin pallor was observed in one animal for group 2; no adverse clinical signs were observed in two animals for group 2 prior to dead. Pale carcass, dark fluid in the uterus and/or vagina were observed in two animals for group 2. Red liquid vaginal discharge was observed in one animal for group 3.

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 = Including animal with total resorption / (Excluding animal with total resorption)

e = Not included in the calculations of total skeletal variants

2.6.7.13 C　生殖発生毒性試験 (0670281)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits　Study no.:[0670281]

Effect on embryo-fetal development

Species/strain: Rabbit/New Zealand White, Hra:(NZW)SPF　Duration of dosing: GD 7-20　Location in CTD: 4.2.3.5.2-4

Initial age: 23 to 31 weeks　Day of C-section: GD 29 for main study animals; GD 21 for toxicokinetic satellite animals　GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]　Method of administration: Oral gavage　Vehicle/formulation: Purified water, USP/solution

Special features: toxicokinetics

No observed effect level:　F_0 females: 3 mg/kg/day　F_1 litters: 3 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	3 (Group 2)	10 (Group 3)	30 (Group 4)
Dams	Toxicokinetics:					
	LCI699	GD 20				
	AUC0-24h (ng*h/mL)		BLQ	850	11800	77300
	Cmax (ng/mL)		BLQ	481	3170	9060
	LCI698	GD 20				
	AUC0-24h (ng*h/mL)		BLQ	0.861	8.08	84.8
	Cmax (ng/mL)		BLQ	0.574	3.102	11.77
	No. pregnant:		20	20	20	20
	No. died or sacrificed moribund:		0	0	0	0
	No. aborted :		0	0	0	0
	No. with total resorption of litter:		0	0	2	6

2.6.7.13 C 生殖発生毒性試験 (0670281, cont.)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits — Study no.: 0670281

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	3 (Group 2)	10 (Group 3)	30 (Group 4)
Dams(cont.)	Clinical observations:					
	Decreased stool		10	11	17	19
	No stool		1	0	1	6
	Red stains in pan		0	0	2	6
	Body weight (%[b]):	GD 21	3609 g	±0	-2	-10**
	Food consumption (%[b]):	GD 20 to 21	146 g/day	+2	+1	-29**
	Necropsy observations:		-	-	-	-
	Gravid uterine weight (%[b]):		523.0 g	-3	-17	-51**
	Mean no. corpora lutea:		10.3	10.4	9.9	9.9
	Mean no. implantations:		9.4	9.1	8.3	8.4
	Mean% preimplantation loss:		8.8	12.6	15.7	15.2
Litters	No. litters evaluated:		20	20	18	14
	Mean no. live fetuses:		9.1	8.6	7.4	4.2**
	Mean no. resorptions (total):		0.2	0.4	0.9	4.2**
	Mean no. early resorption:		0.1	0.3	0.9	4.2**
	Mean no. late resorption:		0.1	0.2	0.1	0.1
	No. of litters with dead fetuses:		0	0	0	0
	No. dead fetuses:		0	0	0	0
	Mean% postimplantation loss:		2.1	5.0	10.8	50.0
	Mean fetal body weight (%[b]) sexes combined:		39.9 g	+2	+4	+7
	Fetal sex ratios (% males):		53.0	47.7	45.3	47.6
	Fetal malformations:					
	Gross external malformations:		-	-	-	-
	Visceral malformations [litters (fetuses)]:					
	Anorchia		0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
	Skeletal malformations:		-	-	-	-

2.6.7.13 C　生殖発生毒性試験 (0670281, cont.)

Report title: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits　Study no.: 0670281

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	3 (Group 2)	10 (Group 3)	30 (Group 4)
Litters (cont.)	Fetal variations:				
	Gross external variations:	-	-	-	-
	Visceral variations:	-	-	-	-
	Skeletal variations [litters (fetuses)]:				
	Bipartite ossification of sternebra	1(1)	1(1)	2(2)	3(6^{ff})
	Fused sternebra	3(3)	2(2)	1(1)	5(6^{ff})

- = No noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, GD = gestation day, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, Fisher's exact test: £ p≤0.05, ££ p≤0.01.

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

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).

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797)

Report title: An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats
Study no. [1470797]

Effects on pre-and postnatal development, including maternal function

Species/strain: Rat/Wistar Hannover Crl:WI (Han)
Duration of dosing: F_0 females: GD6 to LD20
Location in CTD: 4.2.3.5.3-1

Initial age: 79 to 82 days
Method of administration: Oral gavage
GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/formulation: Ultra pure water / solution

Special features: The dose of 20 mg/kg/day was not tolerated and resulted in mortality at the end of gestation/at parturition, effects on clinical condition indicative of dystocia and delays in the start of parturition which necessitated the early termination of the group. LCI699-related effects on the postnatal survival or development the F1 generation pups at 20 mg/kg/day could not be evaluated due to the early termination of the dams.

No observed adverse effect level: F_0 females: 5 mg/kg F_1 males: 5 mg/kg F_1 females: 5 mg/kg

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	5 (Group 3)	20 (Group 4)[b]
F0 females	No. evaluated:	24	24	24	24
	No. pregnant:	24	24	24	23
	No. died or sacrificed moribund:	0	0	0	5
	No. aborted or with total resorption of litter:	0	0	0	0
	Clinical observations (Generation):				
	Hypersensitivity	1	1	2	1
	Vagina discharge liquid	0	0	1	12
	Vagina discharge mucoid	0	0	0	3
	Vulva discharge liquid	0	0	0	1

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797, cont.)

Report title: An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats — Study no. 1470797

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	5 (Group 3)	20 (Group 4)[b]
F0 females	Fur staining black		0	0	0	1
(cont.)	Fur staining red		2	2	2	7
	Skin pallor		0	0	0	17
	Skin blue		0	0	0	1
	Decreased activity		0	0	0	3
	Cold to touch		0	0	0	4
	Suspected dehydrated		0	0	0	6
	Partly closed eyes		0	0	0	4
	Pale eyeballs		0	0	0	4
	Prostration		0	0	0	2
	Weakness		0	0	0	1
	Hunched posture		0	0	0	1
	Erected fur		0	0	0	11
	Clinical observations (Lactation):					
	Vagina discharge liquid		4	2	2	0
	Gestation body weight gains (%[e]):	GD6 to GD21	97.5 g/15days	+3	+10	-9
	Lactation body weight gains (%[e]):	LD0 to LD21	41.8 g/22days	-6	-3	NA
	Gestation food consumption (%[e]):	GD18 to GD20	22.5 g/day	-1	-8	-23
	Lactation food consumption (%[e]):	LD11 to LD14	62.9 g/day	±0	+2	NA
	Necropsy observations:					
	Uterus					

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797, cont.)

Report title: An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats — Study no. 1470797

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	5 (Group 3)	20 (Group 4)[b]
F0 females (cont.)	Enlargement[c]	0	0	0	17
	Discoloration, mottled[c]	0	0	0	17
	Discoloration, pale[c]	0	0	0	4
	Focus, pale[c]	0	0	0	1
	Material accumulation, dark[d]	0	0	0	3
	Fluid accumulation, dark[d]	0	0	0	6
	Vagina				
	Fluid accumulation, dark	0	0	0	4
	Material accumulation, dark	0	0	0	7
	Liver				
	Discoloration, pale	0	0	0	6
	Whole animal				
	Discoloration, pale	0	0	0	6
	Parturition Index (%):	100	100	100	13
	Mean duration of gestation (days):	21.5	21.6	21.8	23.3
	Live Birth Index (%):	100.00	99.65	98.99	28.10
	Abnormal parturition:				
	Dystocia	0	0	0	4
F_1 litters (Preweaning)	No. litters evaluated:	24	24	24	3
	Mean no. of implantations:	10.1	10.9	11.6$	11.1
	Mean no. pups/litter:	9.8	10.3	10.7	6.9
	Mean no. liveborn pups/litter:	9.8	10.3	10.6	1.7
	Mean no. stillborn pups/litter:	0.0	0.0	0.1	2.5
	Mean no. found dead pups/litter:	0.0	0.0	0.0	2.7
	No. of litters with stillborn pups:	0	1	2	2

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797, cont.)

Report title: An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats — Study no. 1470797

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	5 (Group 3)	20 (Group 4)[b]
F_1 litters (Preweaning)	Postnatal survival to day 4 pp (precull) (%):		9.8	10.3	10.4	NA
	Postnatal survival to day 4 pp (postcull) (%):		7.8	7.9	7.9	NA
	Postnatal survival to weaning (%):		7.8	7.9	7.9	NA
	No. of total litter losses:		0	0	0	NA
	Mean no. litter size:	Day 21 pp	7.8	7.9	7.9	NA
	Pup clinical observations:		-	-	-	NA
	Developmental parameters:		-	-	-	NA
	Mean pup body weight (%[b]):	Day 21 pp	52.2 g	±0	-2	NA
	Pup sex ratios (% males):		53.5	53.5	53.6	NA
	Pup necropsy observations:		-	-	-	NA
F_1 males (Postweaning)	No. evaluated postweaning:		24	24	23	NA
	No. died or sacrificed moribund:		0	0	0	NA
	Clinical observations:		-	-	-	NA
	Body weight (%[e]):	Day 119 pp	455.2 g	±0	-8***	NA
	Food consumption (%[e]):	Day 77 to 84 pp	24.8 g/day	+2	-6	NA
	Necropsy observations:		-	-	-	NA
	Preputial separation (day pp):		42.6	42.4	42.2	NA
	Visual function:					
	Pupillary closure (%)		100.0	100.0	100.0	NA
	Sensory function:		-	-	-	NA
	Motor activity:		-	-	-	NA
	Auditory startle habituation:		-	-	-	NA
	Learning and memory:		-	-	-	NA
	No. placed for mating:		24	24	23	NA

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797, cont.)

Report title: An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats — Study no. 1470797

Daily dose (mg/kg)[a]			0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	5 (Group 3)	20 (Group 4)[b]
F_1 females	Mean no. days prior to mating:		2.9	2.0$	2.4	NA
(Postweaning)	No. of males that mated:		23	24	23	NA
	No. of fertile males:		22	23	22	NA
	No. evaluated postweaning:		24	24	24	NA
	No. died or sacrificed moribund:		0	0	0	NA
	Clinical observations:		-	-	-	NA
	Premating body weight (%[e]):	Day 87 pp	226.3 g	-1	-2	NA
	Gestation body weight (%[e]):	GD 14	273.6 g	-1	-1	NA
	Premating food consumption (%[e]):	Day 77 to 84 pp	15.9 g/day	-4	±0	NA
	Gestation food consumption (%[e]):	GD 11 to 14	19.5 g/day	+1	+6	NA
	Necropsy observations:		-	-	-	NA
	Mean age of vaginal patency (day pp):		31.2	30.7	31.1	NA
	Visual function:					
	Pupillary closure (%):		100.0	100.0	100.0	NA
	Sensory function:		-	-	-	NA
	Motor activity:		-	-	-	NA
	Auditory startle habituation:		-	-	-	NA
	Learning and memory:		-	-	-	NA
	Estrous cycles[f]:		2.5	2.5	2.5	NA
	Average estrous cycle length (days)		4.25	4.15	4.39	NA
	Mean no. days prior to mating:		2.9	2.0$	2.4	NA
	No. of females sperm positive:		23	24	23	NA
	No. of pregnant females:		22	23	22	NA
	Mean no. corpora lutea:		14.3	13.3	12.6	NA

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1470797, cont.)

Report title: An oral (gavage) pre and postnatal developmental toxicity study in the rats — Study no. 1470797

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)	1 (Group 2)	5 (Group 3)	20 (Group 4)[b]
F_1 females	Mean no. implantations:	13.5	12.4$	11.3$$	NA
(Postweaning)	Mean% preimplantation loss:	5.16	6.71	12.98	NA
(cont.)	Mean no. resorptions:	0.7	1.1	0.5	NA
	No. dead conceptuses:	0	0	0	NA
	Mean% postimplantation loss:	5.45	8.63	5.63	NA

- = No noteworthy findings, NA= not applicable, GD = Gestation day, LD = Lactation day; pp = post partum, Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001, Dunn's test: $ p≤0.05; $$ p≤0.01.

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Group terminated between GD21 and GD24 or on Day 0pp.

c = Findings noted in placentas.

d = Findings noted in the uterus

e = 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).

f = Includes actual cycles seen in estrous and the "unseen" cycles determined

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15 A 新生児を用いた試験 (1570247)

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg) [a]	Gender and no. per group	NOAEL (mg/kg) [b]	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/Wistar Hannover (Crl:WI [Han])	Oral gavage (Ultra Pure Water/solution)	4 weeks (days 28 to 55 pp)	0, 20, 50, 150	6M/6F	Not established	No mortality. ≥20 mg/kg/day: ↑ lymphocytes (F), ↑ NEUT (F), ↑ monocytes (F), ↑ WBC (F), ↑ Urea (F), ↑ creatinine (F), ↑ Liver weight (F) ≥50 mg/kg/day: salivation, ↓ BW gain (F), ↓ CHOL (M), ↑ Urea (M), ↑ creatinine (M), ↑ CO2 (F), ↓ TRIG (M), ↑ Adrenal weight (F), ↑ Liver weight (M), ↑ Kidney weight (F) 150 mg/kg/day: ↓ BW gain (M), ↓ BW (M), ↓ FC (transient), ↑ lymphocytes (M), ↑ NEUT (M), ↑ monocytes (M), ↑ WBC (M), ↓ platelet counts, ↑ fibrinogen, ↑ ALT, ↑ ALP, ↓ K (F), ↓ Cl (F), ↑ Adrenal weight (M), ↑ Kidney weight (M), Adrenal: enlargement, discoloration; dark, Liver: enlargement Maximum tolerated dose: 150 mg/kg/day	[1570247]	4.2.3.5.4-1

F = female, M = male, ↓ = decrease, ↑ = increase, pp = post partum

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = No observed adverse-effect level

2.6.7.15 B　新生児を用いた試験 (1570248)

Report title: A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period

Study no.: [1570248]

Test article: LCI699

Species/strain: Rat/Wistar Hannover Crl:WI (Han)

Duration of dosing: 4 weeks (days 28 to 55 pp)

Location in CTD: 4.2.3.5.4-2

Initial age: Day 28 pp

Duration of postdose: 6 weeks or 10 weeks (reproductive subset males)

GLP compliance: Yes

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

Method of administration: Oral gavage

Vehicle/formulation: Ultra pure water / solution

Special features: None

No Observed Adverse-Effect Level: 5 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals[b]	Pathology subset	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	Reproduction subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Behavioral subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Toxicokinetics:									
LCI699									
Day28 pp	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	589	637	6000	9960	184000	197000
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	210	252	1400	1540	12300	14500
Day55 pp	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	1100	1530	8220	12500	119000	153000
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	272	352	1670	2110	11800	13200
LCI698									
Day28 pp	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	NR	NR	NR	20.2	134	1290
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	NC	0.972	5.35	6.76	53.8	95.2
Day55 pp	AUC0-24h (ng*h/mL)	NC	NC	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Cmax (ng/mL)	BLQ	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC	NC

2.6.7.15 B　新生児を用いた試験 (1570248, cont.)

Report title: A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period　Study no.: 1570248

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals[b]	Pathology subset	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	Reproduction subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Behavioral subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Noteworthy findings									
Died or sacrificed moribund:		1[c]	1[c]	0	0	0	0	0	0
Clinical observations:									
Salivation		0	0	0	0	0	0	9	19
Fur Wet		0	0	0	0	0	0	29	39
Body weight (%[d]):	Day 56 pp	251.8 g	165.0 g	-4*	-2	-6***	±0	-9***	+8$$$
Body weight gains (%[d]):	Day 28 pp to 56 pp	169.8 g/4week	89.6 g/4week	-5*	±0	-8***	+1	-12***	+16$$$
Food consumption (%[d]):	Day 28 pp to 56 pp	513.2 g/4week	365.3 g/4week	-5	-3	-7	+1	-5	+9
Long bone growth (mm):		43.38	39.69	42.83	39.78	42.57	39.23	42.44	39.31
Preputial separation (day):		42.6	NA	42.6	NA	43.4	NA	47.2$$$	NA
Vaginal opening (day):		NA	31.1	NA	31.0	NA	30.7	NA	33.2$$$
Behavioral performance:									
Motor activity									
Ambulation		207.28	204.86	226.10	207.68	195.11	228.53	217.94	242.62
Fine movement		67.82	78.50	71.39	75.48	66.37	79.02	70.68	83.58
Auditory startle habituation		178.06	76.54	166.91	76.36	179.36	63.53	160.16	73.54
Cincinnati water maze		-	-	-	-	-	-	-	-
Parental performance:									
Number evaluated		19	19	20	20	20	20	20	20
No. of males/females that mated		19	19	18	18	19	19	18	18
No. Pregnant / Producing a pregnancy		19	19	17	17	18	18	18	18

2.6.7.15 B　新生児を用いた試験 (1570248, cont.)

Report title: A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period　Study no.: 1570248

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals[b]	Pathology subset	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	Reproduction subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Behavioral subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Estrous cycles[e] (day)		NA	3.5	NA	3.5	NA	3.7	NA	4.2
Estrous cycles[f] (cycle)		NA	3.2	NA	3.2	NA	3.4	NA	3.4
Average estrous cycle length (day)		NA	4.09	NA	4.35	NA	4.04	NA	4.25
Mean no. days prior to mating		NA	2.9	NA	2.8	NA	2.4	NA	2.5
Mating index (%)		100.0	NA	90.0	NA	95.0	NA	90.0	NA
Fertility index (%)		NA	100.0	NA	85.0	NA	90.0	NA	90.0
Conception rate (%)		NA	100.0	NA	94.4	NA	94.7	NA	100.0
Mean no. corpora lutea		NA	13.0	NA	12.9	NA	13.4	NA	13.4
Mean no. implantations		NA	11.9	NA	12.1	NA	12.1	NA	12.2
Mean% preimplantation loss		NA	8.13	NA	6.20	NA	10.49	NA	9.71
Mean no. live conceptuses		NA	11.1	NA	11.5	NA	11.7	NA	11.7
Mean no. resorptions		NA	0.8	NA	0.6	NA	0.4	NA	0.5
No. dead conceptuses		NA	0.8	NA	0.6	NA	0.4	NA	0.5
Mean% postimplantation loss		NA	7.17	NA	5.20	NA	2.72	NA	4.86
Hematology (n):		11	11	11	12	11	12	11	12
Lymphocytes (10^9/μL)		3.773	2.709	4.125	2.720	3.879	3.113	4.699	3.657
WBC (10^9/μL)		4.369	3.278	4.714	3.180	4.554	3.603	5.419	4.308
Reticulocyte (10^3/μL)		242.45	135.96	256.45	149.45	269.73	138.55	266.43	191.98***
Coagulation:		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry (n):		12	12	12	12	12	12	12	12
CO2 (mmol/L)		21.21	21.10	22.68	21.98	22.38	21.82	22.77	24.76***
Magnesium (mmol/L)		0.899	0.895	0.883	0.889	0.992	0.923	0.917	1.028**
Chloride (mmol/L)		102.2	101.6	101.8	102.9	101.2	102.8	100.1*	98.6**

2.6.7.15 B 新生児を用いた試験 (1570248, cont.)

Report title: A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period Study no.: 1570248

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals[b]	Pathology subset	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	Reproduction subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Behavioral subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Potassium (mmol/L)		4.87	4.21	4.73	4.18	4.83	4.28	4.51	3.90
Urinalysis:		-	-	-	-	-	-	-	-
Biomarkers (estradiol and testosterone):		-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%[d]):									
Adrenal glands		-	0.06237 g	-	-1	-	+4	-	+40***
Ovary		NA	0.1099 g	NA	-2	NA	+6	NA	+24**
Uterus		NA	0.5244 g	NA	-24	NA	-8	NA	-40$$
Liver		7.9672 g	5.1223 g	-6	-4	-2	±0	+10	+38***
Prostate		0.3698 g	NA	+1	NA	+6	NA	-31***	NA
Kidney		-	1.2691 g	-	-1	-	+3	-	+17$$
Gross pathology:									
Adrenal glands (n)		12	12	12	12	12	12	12	12
Enlargement		0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology (n):									
Liver (n)		12	12	12	12	12	12	12	12
Hepatocellular hypertrophy		0	0	0	0	0	0	12	12
Hepatocellular vacuolation		0	0	0	0	0	0	8	12
Adrenal (n)		12	12	12	12	12	12	12	12
Hypertrophy, cortical		0	0	0	0	0	0	0	8
Vacuolation, cortical		2	0	0	0	0	0	8	3
Ovary (n)		NA	12	NA	12	NA	12	NA	12
Follicular degeneration		NA	0	NA	0	NA	0	NA	11
Uterus (n)		NA	12	NA	12	NA	12	NA	12

2.6.7.15 B　新生児を用いた試験 (1570248, cont.)

Report title: A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period　Study no.: 1570248

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals[b]	Pathology subset	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	Reproduction subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Behavioral subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Atrophy		NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Cervix (n)		NA	12	NA	12	NA	12	NA	12
Mucification		NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Vagina (n)		NA	12	NA	12	NA	11	NA	12
Mucification		NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Postdose Evaluation:									
Organ weights (%[d]):									
Adrenal gland		-	0.07231 g	-	+8	-	-2	-	+17*
Gross pathology:									
Adrenal glands (n)		10	10	10	10	10	10	10	10
Enlargement		0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology:									
Liver (n)		10	10	10	10	10	10	10	10
Hepatocellular vacuolation		0	0	0	0	0	0	1	0

- = no noteworthy findings, BLQ = below lower limit of quantification, NA = not applicable, NC = not calculated, NR = Not recorded, pp = post partum,
Dunnett's test: * p≤0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001, Dunn's test: $ p≤0.05, $$ p≤0.01, $$$ p≤0.001

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Animals in each dose group were assigned to the pathology, reproduction and behavioral subsets and the following parameters were evaluated: mortality/moribundity, clinical signs, body weights, long bone growth (behavioral subset), food consumption, sexual maturation (reproduction and behavioral subset), behavioral performance (behavioral subset), reproductive performance (reproductive subset), clinical pathology (pathology subset and reproduction subset), biomarkers (reproduction and behavioral subset), toxicokinetics, gross pathology, organ weights and histopathology (pathology and behavioral subset).

c = Unscheduled deaths due to poor condition or observations related to a suspected accidental trauma and therefore, were not related to LCI699.

d = 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).

2.6.7.15 B　　新生児を用いた試験 (1570248, cont.)

Report title: A 4-week oral gavage study in the juvenile rat with a 6-week recovery period　　Study no.: 1570248

Daily dose (mg/kg)[a]		0 (Control – Group 1)		1 (Group 2)		5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Number of animals[b]	Pathology subset	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	Reproduction subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
	Behavioral subset	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20

e = Includes only the days in estrous

f = Includes actual cycles seen in estrous and the “unseen” cycles determined

2.6.7.16 A　皮膚感作性試験 (LLNA TIER I)

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Concentration (%)	Gender, no./group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Mouse, Balb/c strain, inbred, SPF	Topically to the dorsum of both ears	3 days	LCI699-D11(=AZA): 0, 0.25, 2.5, 25% (w/w), 25 µL/ear	6F	LCI699-D11 exceeded the ear weight at 25%, the lymph node weight at 2.5% and 25% and the lymph node cell count at all concentrations with statistical significance when compared to vehicle and showed a clear dose response. LCI699-D11 appeared to be a strong sensitizer, since the lymph node cell count index exceeded the threshold of 1.3 at 0.25%. LCI699-D11 showed weak irritating potential.	[0506124]	4.2.3.6-1

F = female

2.6.7.16 B　局所刺激性試験

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Concentration	Gender, no./group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rabbit, New Zealand White, SPF	Topically to the dorsal area	4 hours	LCI699-D11(=AZA): 0.5 grams moistened with 0.5 mL water	3M	No skin irritation observed at 1, 24, 48 and 72 hours after exposure	[0506123]	4.2.3.6-2

M = male

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-光毒性試験

Method	Concentration	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
UV/vis absorption spectrum	1000 µM LCI699 in PBS and/or DMSO	LCI699 does not absorb significantly light within the UV-A and visible light range. Within the UV-B range a slight increase of absorption is only detectable below 300 nm. Photochemical activation by sunlight (290 to 700 nm) is unlikely.	No	[0617504]	4.2.3.7.7-1

2.6.7.17 B　その他の毒性試験–毒性の発現機序に関する検討試験（肝臓）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat/IGS Wistar Hannover; Crl: WI(Glx/BRL/Han)IGS BR	Oral gavage (Purified water, USP / solution)	4 weeks	0, 1, 5, 50	10M/10F	Gene expression profiling of liver from rats treated with LCI699 for 4 weeks revealed a strong induction of genes involved in all three phases of xenobiotic metabolism, including prominent increases in transcripts encoding *Cyp2b1/Cyp2b2* and UDP-glucuronosyltransferase (UDP-GT) transcripts which are known targets of constitutive androstane receptor (CAR) activators.	No	[1520459][b]	4.2.3.7.3-1

F = female, M = male

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Gene expression profiling was performed on liver samples from a 4-week oral (gavage) toxicity study in rats (Study 0670141).

2.6.7.17 C　その他の毒性試験–毒性の発現機序に関する検討試験（肝臓）

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat/IGS Wistar Hannover; Crl: WI(Glx/BRL/Han)IGS BR	Oral gavage (Purified water, USP / solution)	4 weeks	0, 1, 5, 50	10M/10F	Treatment with LCI699 induced a clear CAR mode of action associated liver gene expression signature that is comparable to liver gene expression profiling data from phenobarbital-treated rats. Data also suggest that LCI699 did not induce AhR-mediated pathway and Cyp1a1/1a2 can be up-regulated via pathways that are independent of AhR-mediated pathway.	No	[1520459a][b]	4.2.3.7.3-2

F = female, M = male

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Gene expression profiling was performed on liver samples from a 4-week oral (gavage) toxicity study in rats (Study 0670141).

2.6.7.17 D　その他の毒性試験–*in silico* 不純物の安全性評価

Study type	Compound	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
in silico	impurity E*	Likelihood to be mutagenic: Low Proposed action: Treat as nonmutagenic impurity Class: 5 Comment: No structural concern identified	No	[1419328]	4.2.3.7.6-1
in silico	impurity D*	Likelihood to be mutagenic: Low Proposed action: Treat as nonmutagenic impurity Class: 5 Comment: No structural concern identified	No	[1419395]	4.2.3.7.6-2
in silico	impurity F*	Likelihood to be mutagenic: Low Proposed action: Treat as nonmutagenic impurity Class: 5 Comment: No structural concern identified except Case Ultra GT1_A7B database. However, positive prediction is based on two active molecules in the database only, one of which is suspected to be active based on an aromatic nitro moiety. Since negative prediction is obtained from three other systems/databases, the molecule is not expected to be active in the Ames test	No	[1419395]	4.2.3.7.6-2
in silico	impurity A*	D5 (NAP impurity A*) were shown to be mutagenic.	No	[1870337]	4.2.3.7.6-7

2.6.7.17 E　その他の毒性試験–*in vitro* 不純物の安全性評価

Study type	Test system	Method of administration	Concentration	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Ames	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102	*in vitro*	LCI699[a] 5 – 5000 µg/plate	Under the testing condition and applying standard mutagenicity criteria, the test item did not show evidence of a mutagenic potential. Cytotoxicity in the form of a marked reduction in the number of revertants was observed at 5000 µg/plate in strains TA1535 and TA97a in presence of S-9 only.	Yes	[1470352]	4.2.3.7.6-3
	Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102	*in vitro*	TOX2/LCI699[b] 5 – 5000 µg/plate	Under the testing condition and applying standard mutagenicity criteria, the test item did not show evidence of a mutagenic potential. Cytotoxicity in the form of a slight thinning of the background bacterial lawn was observed at 5000 µg/plate in strain TA102 in the presence of S-9 only.	Yes	[1470805]	4.2.3.7.6-4

a = Spiked impurity D* ([redacted]%) and impurity E* ([redacted]%) of LCI699

b = TOX2/LCI699; Spiked impurity F* ([redacted]%) of LCI699

2.6.7.17 F　その他の毒性試験–*in vivo* 不純物の安全性評価

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)[a]	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat/Wistar Hannover, Crl:WI (Han)	Oral gavage (Ultra pure water / solution)	4 weeks	LCI699 with spiked impurity[b]: 0, 5 and 50 LCI699: 50	10M/10F	The toxicity profile was similar between group of LCI699 with or without spiked impurities. Micronucleus: No statistically significant difference between the mean micronucleus frequencies in the treated groups and the control group was seen.	Yes	[1470353]	4.2.3.7.6-5
Rat/Wistar Hannover, Crl:WI (Han)	Oral gavage (Ultra pure water / solution)	4 weeks	TOX2/LCI699[c]: 0, 5 and 50 LCI699: 50	10M/10F	The toxicity profile was similar between groups of LCI699 with or without impurity at the same dose level. The findings observed during this study were similar to those observed in the previous toxicity study with LCI699. Micronucleus: No statistically significant difference between the mean micronucleus frequencies in the treated groups and the control group was seen.	Yes	[1470796]	4.2.3.7.6-6

F = female, M = male

a = Shown as free base. Salt/base ratio is 1.431.

b = Spiked impurity D* ([redacted]%) and impurity E* ([redacted]%) of LCI699

c = TOX2/LCI699; Spiked impurity F* ([redacted]%) of LCI699