目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 23
2.6.6.5 がん原性試験 25
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 25
2.6.6.7 局所刺激性試験 30
2.6.6.8 その他の毒性試験 30
2.6.6.9 考察及び結論 34
2.6.6.10 参考文献 37
2.6.7 毒性試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
A/G	アルブミン／グロブリン（albumin/globulin）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{24h}	0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 24 hours）
BCOP	ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性（bovine corneal opacity and permeability）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
DRF	用量設定（dose range finding）
EGFR	上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor）
GD	妊娠日数（gestation day）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
HNSTD	重篤な毒性が発現しない最高用量（highest non-severely toxic dose）
JNJ-73841937	ラゼルチニブの別名（lazertinib）
LLOQ	定量下限（lower limit of quantification）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCE	正染性赤血球（normochromatic erythrocyte）
NOAEL	無毒性量（no-observed-adverse-effect level）
NSCLC	非小細胞性肺癌（non-small cell lung cancer）
PCE	多染性赤血球（polychromatic erythrocyte）
SI	刺激指数（stimulation index）
STD_{10}	供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量（severely toxic dose in 10% of animals）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetics）
TKI(s)	チロシンキナーゼ阻害剤（tyrosine kinase inhibitor(s)）
TnI	トロポニン I（troponin I）
UN GHS	国連 GHS 文書（United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）
YH25448	ラゼルチニブ遊離塩基（lazertinib free base）
YH25448A	ラゼルチニブメシル酸塩（lazertinib mesylate）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ラゼルチニブ（別名，JNJ-73841937）は，上皮成長因子受容体（EGFR）に遺伝子変異を有する非小細胞性肺癌（NSCLC）の治療薬であり，成人での推奨用量を 1 日 1 回 240 mg として開発が進められている。

ラゼルチニブは，エクソン 19 の欠失及び L858R 置換の両活性化変異，並びに T790M 耐性変異を標的とする，変異体選択的かつ不可逆的作用を有する強力な第 3 世代の経口 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。

ラゼルチニブは，EGFR 及び間葉上皮転換因子（MET）の両方を標的とする二重特異性抗体であるアミバンタマブ（JNJ-61186372）との併用療法での開発が進められている。

非臨床毒性試験

開発初期に実施した非臨床試験の被験物質にはラゼルチニブ遊離塩基（YH25448，[redacted]-1480）を使用し，13 週間反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を含む開発後期の非臨床毒性試験，並びに全ての臨床試験では水溶性を高めたラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を使用した。

ラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩を経口投与した動物では，使用媒体にかかわらずいずれも同程度の曝露量を示すことが確認されている【2.6.4.3】。

全ての非臨床毒性試験は，科学的原則に従って適切に実施した。重要な非臨床安全性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP），21 連邦規則集（CFR），Part 58 及び／又は経済協力開発機構（OECD）-GLP 原則を遵守して，欧州連合加盟国，OECD 加盟国の国内 GLP モニタリングプログラムの参加試験施設，又は当該試験実施時期にデータ相互受入れ制度に完全に準拠した試験施設において実施した。毒性試験概要表では，GLP 適用状況及び試験実施施設を含む毒性試験一覧を【2.6.7.1】に，トキシコキネティクス（TK）試験一覧を【2.6.7.2】に，TK 試験成績（AUC）一覧を【2.6.7.3】に，毒性試験に使用した原薬一覧を【2.6.7.4】に示す。

NSCLC の治療を目的としたラゼルチニブ（経口投与）の非臨床毒性試験（表 2.6.6-1）は，医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)「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実施についてのガイダンス」，ICH S2(R1)「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」，ICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的曝露の評価）に関するガイダンス」，ICH S5(R3)「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」，ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」及び関連するその他のガイドラインに準拠して実施した。ラゼルチニブの一般毒性は，ラットを用いた単回投与毒性試験（経口及び静脈内），ラット及びイヌを用いた 13 週間までの反復経口投与毒性試験により評価した。遺伝毒性は，標準的な組み合わせによる *in vitro* 及び *in vivo* 試験により評価した。生殖発生毒性試験は，ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験により評価した。ラゼルチニブのがん原性試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験は，ICH S9 ガイドラインで，「進行がんの患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請には，これらの試験は必要とされない」とされていることから実施しなかった。製造工程

で生成が確認されたラゼルチニブの不純物であるラゼルチニブ　不純物A*　，及び生成が確認されていないが製造工程で[redacted]の[redacted]により生成する可能性があるラゼルチニブ　不純物B*　の安全性は，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験で評価した。光毒性については，*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験により評価した。労働者の安全性の観点から，*in vitro* 試験により皮膚感作性及び眼刺激性を評価した。

毒性試験では，低分子医薬品の非臨床安全性評価で汎用されている動物種であり（Prior 2020），ラゼルチニブの代謝及び排泄プロファイルがヒトと類似していること【2.6.4.5】から，ラット及びイヌを選択した。ラット及びイヌでは EGFR 発現組織における毒性が認められたことから，いずれも薬理学的に適切な動物種と考えられる。また，生殖発生毒性試験では，適切な動物種とされているウサギを選択した（ICH S5(R3)）。

曝露量比は，第 I/II 相試験 73851937NCS2001（5.3.4.2.1）で得られた予定臨床用量（1 日 1 回 240 mg）における定常状態のヒト曝露量（C_{max}：517.15 ng/mL 及び AUC_{24h}：6541.96 ng·h/mL）を使用して算出した。毒性試験による安全性評価が必要なヒト代謝物は認められなかったため，代謝物の毒性試験は実施しなかった［ICH M3(R2)，FDA ガイダンス（Safety Testing of Drug Metabolites. Guidance for Industry）］。

表 2.6.6-1 ラゼルチニブの毒性試験の一覧表

Type of Study	Test Article	Species	Route	Duration of Dosing	GLP	Study Number
Single-Dose Toxicity						
	YH25448	Rat	Oral	Single dose	Yes	8333717
	YH25448	Rat	IV	Single dose	Yes	G115165
Repeat-Dose Toxicity						
	YH25448	Rat	Oral	1 week	No	RDTE[redacted]112
	YH25448	Rat	Oral	2 weeks	No	8333730
	YH25448	Rat	Oral	4 weeks + 2-week recovery	Yes	8333736
	YH25448A	Rat	Oral	4 weeks	Yes	B[redacted]433 [a]
	YH25448A	Rat	Oral	13 weeks + 8-week recovery	Yes	8351378
	[redacted]-1480	Dog	Oral	1 week	No	59503-[redacted]-213
	YH25448	Dog	Oral	3 days DES, 2 weeks	Yes	8333735
	YH25448	Dog	Oral	4 weeks + 2-week recovery	Yes	8333737
	YH25448A	Dog	Oral	13 weeks + 8-week recovery	Yes	8351379
Genotoxicity						
Ames test	YH25448	Bacteria	*In vitro*	NA	Yes	G115167
Mammalian CA	YH25448	CHL	*In vitro*	NA	Yes	G115168
Micronucleus test	YH25448	Rat	Oral	2 days	Yes	8333716
Reproductive and Developmental Toxicity						
FEED toxicity	YH25448A	Rat	Oral	Male: 10 weeks, Female: 15 days	Yes	8383615
DRF EFD toxicity	YH25448A	Rat	Oral	GD 6 to 17	No	8383616
EFD toxicity	YH25448A	Rat	Oral	GD 6 to 17	Yes	8383617
DRF EFD toxicity	YH25448A	Rabbit	Oral	GD 7 to 19	No	8383618
EFD toxicity	YH25448A	Rabbit	Oral	GD 7 to 19	Yes	8383620

Type of Study	Test Article	Species	Route	Duration of Dosing	GLP	Study Number
Other Toxicity						
Impurity qualification	JNJ-73841937 (±不純物A*	Rat	Oral	4 weeks	Yes	TOX14158
Impurity qualification	JNJ-73841937 (±不純物B*	Rat	Oral	4 weeks	Yes	TOX16062
Phototoxicity	YH25448	3T3 cell	*In vitro*	NA	Yes	B[redacted]722
Phototoxicity	JNJ-73841937	Rat	Oral	6 days	Yes	TOX13829
LLNA	JNJ-73841937	Mouse	Topical	3 days	Yes	TOX13820
BCOP test	JNJ-73841937	bovine cornea	*In vitro*	4 hours	Yes	TOX13821

[a] This was a bridging study to support a formulation change from lazertinib as the free base to the mesylate salt.

BCOP = bovine corneal opacity and permeability; CA = chromosome aberration test; CHL = Chinese hamster lung; DES = dose-escalating study; DRF = dose-range finding; EFD = embryo-fetal development; FEED = fertility and early embryonic development; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]-1480 = lazertinib free base; IV = intravenous; JNJ-73841937 = lazertinib mesylate; LLNA = local lymph node assay; NA = not applicable; YH25448 = lazertinib free base; YH25448A = lazertinib mesylate

2.6.6.1.1 一般毒性

ラゼルチニブの毒性プロファイルは，ラット及びイヌを用いて評価した。ラットを用いた単回投与毒性試験により経口及び静脈内投与での毒性を評価した。ラット及びイヌを用いた 1，2，4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験を実施し，毒性を評価した。イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験では，3 日間の用量漸増相を設定した。4 週間までの反復投与毒性試験ではラゼルチニブ遊離塩基を投与し，ラットを用いた 4 週間反復投与ブリッジング試験，並びにラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験ではラゼルチニブメシル酸塩を投与した。

発現したほとんどの変化は，ラゼルチニブによる EGFR 阻害又はそれに伴う二次的変化であった。上皮系細胞を含む広範な器官・組織で軽度の上皮萎縮，変性性びらん，炎症及び壊死が認められた。ラゼルチニブ投与に関連した主な標的器官は，ラットでは眼，皮膚，肺，肝臓，腎臓，十二指腸，骨髄，精巣，卵巣及び膣，イヌでは皮膚，眼，心臓，肺，食道，空腸，腎臓及び精巣であった。GLP 適用試験における主な結果を以下に要約する。

ラゼルチニブ遊離塩基を被験物質としたラットを用いた単回経口投与毒性試験では 600 mg/kg まで良好な忍容性がみられたが，2000 mg/kg 群で状態悪化（体重減少及び一般状態不良）のため全ての動物を早期安楽死させた。剖検では死因を特定することはできなかった。病理組織学的検査は実施しなかった。ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験では，20 mg/kg 群で良好な忍容性が認められた。40 及び 80 mg/kg 群の投与液は適切な濃度に調製されていなかったため，毒性を正確に評価することはできないと考えられた。

ラゼルチニブ遊離塩基を被験物質としたラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（用量：0，25，50 及び 100/75 mg/kg/日）における供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量（STD_{10}）は 100/75 mg/kg/日，重篤な毒性が発現しない最高用量（HNSTD）は 50 mg/kg/日，無毒性量（NOAEL）は 25 mg/kg/日であった。25 mg/kg/日群では毒性変化は認められなかった。高用量（100 mg/kg/日）群の雌で皮膚病変がみられ，雌 2 例（主試験群 1 例，TK 試験群 1 例）を状態悪化により安楽死させた。同群の雌で重度の皮膚病変が認められたため，Day 21 に 100 mg/kg/日から 75 mg/kg/日に減量した。100/75 mg/kg/日群では，皮膚病変発現頻度の増加，平均体重及び摂餌量の減少がみられたが，休薬による回復が認められた。病理組織学的検査では，ラゼルチニブに関連した毒性変化が 50 mg/kg/日以上の群の十二指腸（絨毛の鈍化／融

合），100/75 mg/kg/日群の肝臓（単細胞壊死），腎臓（腎乳頭壊死）及び精巣（精細管変性）に認められた。肝臓及び腎臓への影響を示唆する臨床検査値の変動には，休薬による回復傾向又は回復が認められた。

ラゼルチニブ遊離塩基からラゼルチニブメシル酸塩への塩変更に関する検討として，ラットを用いた 4 週間反復投与ブリッジング試験を実施した。本試験の用量には，ラゼルチニブ遊離塩基を被験物質とした 4 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL（25 mg/kg/日）及び HNSTD（50 mg/kg/日）を設定した。試験の結果，ラゼルチニブメシル酸塩の毒性プロファイルはラゼルチニブ遊離塩基を投与した場合と同様であった。

ラゼルチニブメシル酸塩を被験物質としたラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（用量：0，12.5，25，50 mg/kg/日）における NOAEL は 25 mg/kg/日であった。50 mg/kg/日群では，ラゼルチニブに関連した 3 例の瀕死・死亡が認められた。Day 59 に雌 2 例が死亡し，Day 85 に雌 1 例を状態悪化のため安楽死させた。病理組織学的検査では，瀕死・死亡の原因は特定できなかった。50 mg/kg/日群の雌では，ラゼルチニブに関連した一般状態の変化として，流涎過多，脱毛，粗毛，鼻腔周囲の被毛の赤色化又は皮膚の赤色／褐色化がみられたが，いずれも毒性変化ではないと判断した。50 mg/kg/日群の雄及び 12.5 mg/kg/日以上の群の雌では体重増加量及び平均体重の減少が認められた。25 mg/kg/日以上の群の雌で摂餌量の減少が認められた。投与期間終了時の病理組織学的検査では，12.5 mg/kg/日以上の群の直腸で肛門周囲皮脂腺の変性／壊死，25 mg/kg/日以上の群の肺で肺胞マクロファージ浸潤，皮膚／皮下組織で肉芽腫性炎症又は毛包変性，25 mg/kg/日以上の群の雌の膣で萎縮，50 mg/kg/日群の眼で角膜萎縮，肝臓でクッパー細胞肥大／過形成，十二指腸で絨毛の鈍化／融合，下顎リンパ節でリンパ球過形成，50 mg/kg/日群の雌の卵巣で黄体減少，子宮で萎縮，50 mg/kg/日群の雌 1 例の腎臓で腎乳頭壊死が認められた。回復期間終了時の病理組織学的検査では，眼（角膜萎縮），肺（肺胞マクロファージ浸潤），直腸（肛門周囲皮脂腺の変性／壊死），下顎リンパ節（リンパ球過形成），皮膚／皮下組織（肉芽腫性炎症又は毛包変性），卵巣（黄体減少）が認められたが，発現頻度及び重症度は低下した。他の病理組織学的変化については，休薬による回復が認められた。

ラゼルチニブ遊離塩基を被験物質としたイヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験（用量：0，15，30，50 mg/kg/日）における最大耐量（MTD）は 15 mg/kg/日と考えられた。中・高用量の 30 及び 50 mg/kg/日では忍容性はみられず，30 mg/kg/日群の雌 1 例，50 mg/kg/日群の全例を Day 7 に早期安楽死させた。瀕死・死亡の原因は不明であった。瀕死例の一般状態の変化として，結膜発赤，半眼，活動性低下又は腹臥位がみられ，体重及び摂餌量の減少，主に炎症を示唆する毒性変化ではない臨床検査値の変動［フィブリノゲン及びグロブリンの増加，アルブミン及びアルブミン／グロブリン（A/G）比の減少］が認められた。これらの変化は，生存例でも同様に認められた。瀕死例の剖検では，ラゼルチニブに関連した変化として雌で眼球結膜及び眼瞼結膜の赤色化，結腸又は直腸粘膜の赤色化が認められた。生存例の剖検で異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施しなかった。

ラゼルチニブ遊離塩基を被験物質としたイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（用量：0，5，10，20 mg/kg/日）における HNSTD は，雄で 10 mg/kg/日，雌で 20 mg/kg/日であった。NOAEL を特定することはできなかった。雌では全ての用量で良好な忍容性が認められた。雄の低・中用量群では忍容性がみられたが，高用量（20 mg/kg/日）群では顕著

な体重及び摂餌量の減少が認められた。ラゼルチニブに関連した病理組織学的変化として，20 mg/kg/日群の 3 例中 2 例の雄の心臓で心筋及び血管の変性／壊死，混合細胞性炎症，線維化，血栓及び出血が認められ，心筋トロポニン I（TnI）の顕著な増加がみられた。この雄 2 例のうち瀕死により Day 23 に安楽死させた雄 1 例では，Day 22 の心電図検査で心室性期外収縮が頻回観察された。雄 2 例の心毒性の発現機序は明らかではなかったが，Week 4 の曝露量が他の動物に比較して高値であったことから高曝露が心臓の毒性変化に寄与した可能性が考えられた。心電図検査では，瀕死例で機序不明の心室性期外収縮がみられたが，生存例で異常は認められなかった。血液学的検査では，20 mg/kg/日群で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の可逆的な減少がみられた。20 mg/kg/日群の一部の個体では病理組織学的検査で炎症を伴う赤血球生成の低下がみられており，赤血球系パラメータの変動に寄与した可能性が考えられた。器官重量の変化として，10 mg/kg/日以上の群の雄で胸腺重量の減少，20 mg/kg/日群の雄で精巣，精巣上体及び前立腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では，5 mg/kg/日以上の群で角膜及び食道の上皮萎縮，精巣の精細管変性，骨髄の造血亢進及び肝臓の単核細胞浸潤，10 mg/kg/日以上の群の精巣上体で混合細胞性炎症及び内腔精子数減少，前立腺の分泌低下及び複数のリンパ系器官でリンパ球減少，20 mg/kg/日群の十二指腸で絨毛の鈍化／融合，皮膚で表皮萎縮及び腎臓で腎盂の炎症が認められ，いずれも毒性変化と考えられた。2 週間の回復期間終了時検査では，角膜，食道，十二指腸，皮膚及び腎臓の変化は回復し，骨髄，精巣，精巣上体及び前立腺の変化の回復傾向が認められた。

ラゼルチニブメシル酸塩を被験物質としたイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（用量：0，2，4，8 mg/kg/日）における NOAEL は，雌で 2 mg/kg/日，雄では特定できなかった。HNSTD は雄で 4 mg/kg/日，雌で 8 mg/kg/日であった。ラゼルチニブに関連した複数の器官における炎症による状態悪化により，8 mg/kg/日群の雄 1 例を Day 70 に安楽死させた。投与期間終了時検査又は安楽死例では，食道（上皮萎縮），肺（II 型肺胞上皮細胞過形成，炎症），腎臓（炎症）及び空腸（絨毛の鈍化／融合，びらん／潰瘍）でラゼルチニブに関連した病理組織学的変化が認められた。回復期間終了時には 8 mg/kg/日群の雌 1 例の肺でみられた炎症及び II 型肺胞上皮細胞の過形成を除き，いずれの変化においても回復が確認された。2 mg/kg/日群の雄 1 例の腎乳頭の炎症，4 mg/kg/日群の雌 1 例及び 8 mg/kg/日群の雄 1 例の肺の炎症及び過形成は毒性変化と考えられた。8 mg/kg/日群の雌 5 例中 1 例でみられた尿細管癌は自然発生性変化と判断した。一般状態及び体重にラゼルチニブに関連した影響は認められなかった。本試験では，4 週間反復投与毒性試験でみられた心電図の変化，TnI 濃度の変化及び心臓の病理組織学的変化は認められなかった。

2.6.6.1.2 生殖発生毒性

ラゼルチニブメシル酸塩の生殖発生毒性は，ラット及びウサギを用いた GLP 適用試験で評価した。ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験（用量：0，7.5，15，30 mg/kg/日）における NOAEL は，親動物の一般毒性に対しては 30 mg/kg/日，受胎能に対しては 15 mg/kg/日であった。30 mg/kg/日群まで性周期，生殖パラメータ及び精子検査で異常は認められなかった。ラゼルチニブに関連した毒性変化として，30 mg/kg/日群の雌で着床後胚損失率の増加及び生存胎児

数の減少が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（用量：0，7.5，30，60 mg/kg/日）では，母動物毒性及び発生毒性に対する NOAEL は 30 mg/kg/日であった。60 mg/kg/日では，ラゼルチニブに関連した母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）に伴う妊娠子宮重量及び胎児重量の減少が認められた。ラットの胎児検査では異常は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（用量：0，5，25，45 mg/kg/日）における NOAEL は，母動物毒性に対しては 25 mg/kg/日，発生毒性に対しては 45 mg/kg/日であった。45 mg/kg/日群では母動物毒性（死亡，体重及び摂餌量の減少）が認められた。胎児検査で尾椎の配列異常及び舌骨の未骨化の発現頻度の軽度の増加がみられたが，毒性変化ではないと考えられた。ウサギではラゼルチニブに関連した発生毒性は認められなかった。ラゼルチニブの生殖発生毒性試験の結果は，薬理作用から予測されるものであり，妊娠初期又は器官形成期における EGFR シグナル伝達の阻害により胎児が死亡する可能性が考えられる。

2.6.6.1.3 遺伝毒性

標準的組み合わせによる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験（GLP 適用）において，ラゼルチニブの遺伝毒性は認められなかった。*In vitro* 復帰突然変異試験及び染色体異常試験において，ラゼルチニブは陰性であった。ラットを用いた *in vivo* 小核試験では，ラゼルチニブを 2000 mg/kg/日までの用量で 2 日間経口投与した結果，小核誘発能は認められなかった。

2.6.6.1.4 その他の毒性試験

ラゼルチニブの不純物（不純物A*及び 不純物B* ）の安全性評価として，ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）を実施し，ラゼルチニブメシル酸塩（不純物添加及び非添加）を 25 mg/kg/日（ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の NOAEL）の用量で反復経口投与した。 不純物A* 及び 不純物B* の添加の有無にかかわらず，良好な忍容性が認められ，ラゼルチニブ投与後の変化は同様であった。

In vitro BALB/c3T3 マウス線維芽細胞光毒性試験又は 50 mg/kg/日（MTD）までの用量を投与した有色ラットを用いた 6 日間反復経口投与試験（GLP 適用）において，ラゼルチニブの光毒性は認められなかった。

労働者の安全性をサポートするために，ラゼルチニブメシル酸塩の皮膚感作性及び眼刺激性を GLP 適用試験で評価した。マウスを用いた局所リンパ節試験の結果，刺激指数（SI）は 3 以上であり，ラゼルチニブメシル酸塩は皮膚感作性物質として分類された。ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性（BCOP）試験法による眼刺激性の評価では，*in vitro* 刺激性スコア（IVIS）は $3 < \text{IVIS} \leq 55$ であり，国連 GHS 文書（UN GHS）区分によりラゼルチニブメシル酸塩は「単独では予測不能」に分類された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を経口投与又は静脈内投与し，単回投与毒性を評価した。ラゼルチニブは，経口投与では 0.5%メチルセルロース及び 50 mmol/L

クエン酸水溶液に懸濁し，静脈内投与では 50 mmol/L クエン酸含有生理食塩液に溶解し投与液として使用した。単回投与毒性試験の概要表を【2.6.7.5】に示す。

2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験（8333717，GLP）

（資料番号 4.2.3.1.1）

【方法】

1 群雌雄各 5 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），200，600 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態の観察並びに体重及び摂餌量測定を投与後 14 日間行い，Day 15 に剖検を実施した。

【結果】

2000 mg/kg 群では忍容性が認められなかった。ラゼルチニブに関連した体重及び摂餌量の顕著な減少，並びに一般状態不良（円背位，削痩，粘液便）のため，全動物を Day 8 に早期安楽死させた。さらに，一般状態の変化として，立毛，眼瞼下垂，赤色／青色化した陰茎突出及び被毛の変色が認められた。同群の剖検では，ラゼルチニブに関連した変化は胃（異常に硬い胃内容物及び前胃粘膜の大型化）でみられたのみであり，瀕死の原因を特定することはできなかった。

200 及び 600 mg/kg 群ではラゼルチニブの良好な忍容性が認められた。死亡は認められなかった。体重及び摂餌量の減少が Day 1～3 にみられたが，Day 3～14 には体重は増加し対照群と同等までに回復した。600 mg/kg 群の雄 2 例で Day 11 に立毛がみられたが，毒性変化ではないと考えた。剖検で異常は認められなかった。

以上のことから，本試験の MTD は 600 mg/kg と考えられた。

2.6.6.2.2 ラット単回静脈内投与毒性試験（G115165，GLP）

（資料番号 4.2.3.1.2）

【方法】

1 群雌雄各 5 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），20，40 及び 80 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態の観察並びに体重測定を投与後 15 日間行い，Day 15 に剖検を実施した。

【結果】

本試験で死亡はみられず，ラゼルチニブに関連した一般状態及び体重の変化はみられず，剖検で異常は認められなかった。しかし，投与液の分析において，20，40 及び 80 mg/kg 群の測定濃度は，規定濃度のそれぞれ 104.1%，56.4%及び 6.1%であることが確認され，40 及び 80 mg/kg 群の毒性については評価できないと判断した。投与液濃度の逸脱の原因は，調製時に投与液中ラゼルチニブ沈殿物を濾過・除去したためと考えられた。

以上のことから，本試験における概略の致死量は 20 mg/kg 超と考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

反復経口投与毒性について，ラット及びイヌを用いた 1，2，4 及び 13 週間反復投与毒性試験により評価した。イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験では，3 日間の用量漸増相を設定した。4 週間までの反復投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を投与し，ラットを用いた 4 週間反復投与ブリッジング試験，並びにラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験ではラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を投与した。4 及び 13 週間反復投与毒性試験は GLP 適用で実施した。なお，TK 評価については本概要にも示したが，詳細については【2.6.4.3.3】に記載した。

1 週間反復投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を N-メチル-2-ピロリドン，ポリエチレングリコール（PEG）400 及び 50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v）水溶液に懸濁又は溶解し投与液として使用した。2 及び 4 週間反復投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0.5%メチルセルロース及び 50 mmol/L クエン酸水溶液に懸濁し，ラットを用いた 4 週間ブリッジング試験及び 13 週間反復投与毒性試験では，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し，各試験の投与液として使用した。

2.6.6.3.1 ラットを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1 ラット 1 週間反復投与用量設定試験（RDTE[redacted]112，非 GLP）

（資料番号 4.2.3.2.1）

【方法】

1 群雄 5 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），62.5，125 及び 250 mg/kg/日の用量で 1 週間反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び TK 試験（サテライト群）を実施した。

【結果】

本試験では瀕死・死亡は認められなかった。一般状態の変化として，125 mg/kg/日以上の群で鼻周囲／顔面の赤色汚れ，250 mg/kg/日群で半眼，円背位，活動性低下，粘液便，下痢及び削痩が認められた。250 mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少が認められた。血液学的検査では，250 mg/kg/日群で白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び血小板数の増加（2 倍未満）が認められた。血液生化学的検査では，250 mg/kg/日群で総ビリルビン，血液尿素窒素及びクレアチニンの増加（3 倍未満）が認められた。剖検では，62.5 mg/kg/日群の腎臓で表面粗ぞう，淡色化及び弾性低下，脾臓の小型化，125 mg/kg/日群の腎臓で表面粗ぞう，淡色化及び腫大，脾臓で暗色化，250 mg/kg/日群で腎臓，脾臓，心臓及び胸腺の小型化，腎臓で表面粗ぞう及び暗色化，脾臓で表面粗ぞう，淡色化及び暗色化，肝臓で表面粗ぞう，淡色化及び暗色化，副腎の腫大が認められた。器官重量の変化として，250 mg/kg/日群で腎臓，脾臓，心臓及び胸腺重量の減少，副腎及び精巣重量の増加が認められた。

TK 試験の結果を表 2.6.6-2 に示す。

以上のとおり，62.5 及び 125 mg/kg/日群で毒性変化はみられなかったことから，本試験の MTD は 125 mg/kg/日と 250 mg/kg/日の間と考えられた。

表 2.6.6-2 ラット 1 週間反復投与用量設定試験における TK パラメータ

Parameter		Dose (mg/kg/day)		
		62.5	125	250
C_{max} (ng/mL)	Day 1	943	763	835
	Day 7	852	1450	3633
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	11250	13069	15763
	Day 7	10970	24195	68193

6 males/group
Source: 4.2.3.2.1/RDTE[redacted]112

2.6.6.3.1.2 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（8333730，非 GLP）

（資料番号 4.2.3.2.2）

【方法】

1 群雌雄各 5 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），50，100 及び 150 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び TK 試験（サテライト群）を実施した。

【結果】

150 mg/kg/日群では，体重（対照群と比較した Day 8 の体重は雄では-19.2%，雌では-20.7%）及び摂餌量（対照群と比較した Day 4～8 の摂餌量は雄では-50%，雌では-55%）のラゼルチニブに関連した顕著な減少がみられため Day 8 に安楽死させた。一般状態の変化として削痩，円背位，脱水，活動性低下，立毛，全身蒼白，半眼，水様便及び被毛の変色が認められた。
150 mg/kg/日群の TK 試験群の雌 1 例を状態悪化のため Day 7 に安楽死させ，残りの動物でも体重及び摂餌量への影響が認められたため，全動物を Day 8 に早期安楽死させた。Day 8 の臨床検査値の変動として，好中球数の増加，リンパ球数の減少，グルコースの増加がみられ，ストレス又は炎症に関連したものと考えられた。また，網状赤血球数の減少がみられ，炎症又は摂餌量減少の影響による赤血球産生の低下が示唆された。

50 及び 100 mg/kg/日群では瀕死・死亡は認められなかった。Day 1～4 に両群で体重及び摂餌量の減少がみられたが，Day 4～14 には対照群と同等までに回復又は回復傾向を示したことから，毒性変化ではないと考えられた。

血液学的検査では，50 mg/kg/日群の雌で平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の減少，好中球数の増加，100 mg/kg/日群で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット），MCV 及び MCH の減少，血小板数，白血球数，好中球数，単球数の増加，150 mg/kg/日群の雌で赤血球系パラメータの増加が認められた。血液凝固系検査では異常は認められなかった。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で総タンパク質，アルブミン及びカルシウムの減少，100 mg/kg/日以上の群で A/G 比の減少，100 mg/kg/日群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌でアルカリホスファターゼ（ALP）の減少，150 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で血液尿素窒素の増加，100 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が認められた。これらの変化は，摂餌量減少，脱

水又は肝細胞の変化に関連したものと考えられた。この他の変動として，100 mg/kg/日群で無機リン及びカリウムの増加，150 mg/kg/日群の雌でコレステロールの増加が認められた。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日群の雌で甲状腺／上皮小体重量の減少，50 mg/kg/日以上の群の雌で心臓重量の減少，100 mg/kg/日の雄で副腎重量の減少が認められた。いずれの器官においても，関連する剖検及び臨床検査値の変化は認められなかった。Day 8 に早期安楽死させた 150 mg/kg/日群では下顎腺重量の減少，雄で肝臓重量の増加，雌で甲状腺／上皮小体重量の減少が認められた。この他に雄の前立腺，雌の胸腺及び子宮重量の変動がみられたが，ストレスによる二次的変化であり，ラゼルチニブの毒性ではないと考えられた。剖検では，100 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌の一部の個体で下顎リンパ節の腫大が認められた。

TK 試験では，ラゼルチニブの曝露量は用量比例的な増加を示し，性差及び蓄積は認められなかった（表 2.6.6-3）。

以上のことから，本試験の MTD は 100 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-3 ラット 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

Parameter		Dose (mg/kg/day)								
		50			100 (MTD)			150		
		M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
C_{max} (ng/mL)	Day 1	707	753	715	1240	1080	1140	1270	1660	1470
	Day 14	759	1220	988	1440	2030	1730	-[a]	-[a]	-[a]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	10800	12700	11800	22900	22200	22500	24700	33300	29000
	Day 14	12900	22400	17700	23100	35300	29200	-[a]	-[a]	-[a]

6/sex/toxicokinetic group. In the control toxicokinetic group (3/sex), lazertinib was not detected (LLOQ = 5.0 ng/mL).
[a] 150 mg/kg/day group animals were euthanized in moribund condition on Day 7 or 8.
Source: 4.2.3.2.2/8333730

2.6.6.3.1.3 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（8333736，GLP）（資料番号 4.2.3.2.3）

【方法】

1 群雌雄各 10 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），25，50 及び 100/75 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後 2 週間の休薬により可逆性を評価した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及び TK 試験（サテライト群）を実施した。

【結果】

100 mg/kg/日群では，過誤により Day 8 に主試験群の雌 1 例の投与が行われなかった。TK 試験群の雌 1 例に体重減少がみられたため Day 11 の投与を中止した。主試験群の雌 1 例では Day 19～20 に，TK 試験群の雌 1 例では Day 19～22 に皮膚病変（痂疲，脱毛，皮膚発赤）が認められたため投与を中止した。さらに，100 mg/kg/日群の雌で重度の皮膚病変がみられたため，Day 21 から同群の用量を 75 mg/kg/日に減量した。

100 mg/kg/日群では，状態悪化のため主試験群の雌 1 例を Day 16 に安楽死させ，Day 11 の投与を中止した TK 試験群の雌 1 例を Day 12 に安楽死させた。安楽死例の一般状態の変化として，両

動物で削痩及び円背位，主試験用動物で半眼，立毛，脱水，黒色便，鼻周囲の汚れ（ポルフィリン）及び後肢痂疲，TK 試験用動物で前肢被毛変色（赤色）及び体重減少が認められた。病理組織学的検査では主試験用動物の瀕死の原因は特定できなかったが，腎臓で尿細管拡張及び腎乳頭壊死，皮膚／皮下組織で表皮肥厚，びらん／潰瘍，混合細胞性炎症，毛包変性及び浸出液，並びに卵巣の黄体減少，子宮／腟の萎縮，腟の浸出液が認められた。

その他にラゼルチニブ関連ではない 2 例の瀕死・死亡が認められた。対照群の雄 1 例が Day 28 に死亡し，25 mg/kg/日群の雄 1 例を状態悪化のため Day 7 に安楽死させた。25 mg/kg/日群の雄 1 例の一般状態の変化として，四肢の限定的使用，腹臥位及び努力呼吸がみられ，病理組織学的変化として肺の出血及び肺胞マクロファージ浸潤が認められ，全身性の衰弱が瀕死の原因と考えられた。対照群の死亡例の剖検では，前立腺硬化，腺胃粘膜の赤色化，膀胱結石がみられ，顕著な病理組織学的変化として下部尿路系（膀胱，前立腺，精嚢）の炎症が認められ，泌尿生殖器系の炎症が死因と考えられた。

ラゼルチニブに関連した生存例の一般状態の変化として，100 mg/kg/日群の雌で Day 15 から皮膚病変（痂疲及び脱毛）の発現頻度及び重症度の増加がみられた。100 mg/kg/日の雄及び 50 mg/kg/日群の雌でも皮膚病変がみられたが，低頻度であった。100 mg/kg/日群の雌の皮膚病変は毒性と考えられたため，Day 21 から同群の用量を 75 mg/kg/日に減量した。100/75 mg/kg/日の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌でラゼルチニブに関連した流涎過多がみられたが，毒性変化ではないと考えた。

25 mg/kg/日以上の群で Day 1～4 に体重の減少がみられたが，25 mg/kg/日群の雄及び 25 及び 50 mg/kg/日群の雌では Day 4～14 に対照群と同等まで回復した。100 mg/kg/日群の体重減少（対照群と比較した Day 11 の体重は雄では-18%，雌では-15.7%）には摂餌量減少との関連性がみられ，同群には Day 8 から補助飼料を供与した。他の群では摂餌量への影響は認められなかった。回復期間終了時に，100/75 mg/kg/日群の皮膚病変及び体重の回復が認められた。

眼科学的検査では異常は認められなかった。

臨床検査では，腎臓及び肝臓への影響，失血，溶血及び炎症との関連性を示唆する変動が用量依存的に認められた。血液学的検査では，100/75 mg/kg/日群の雄及び 25 mg/kg/日以上の群の雌で，赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の減少，網状赤血球数の増加，100/75 mg/kg/日群の雌で MCH 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少，50 mg/kg/日以上の群で好中球数，単球数及び血小板数の増加，100/75 mg/kg/日群で白血球数及び大型非染色細胞数の増加が認められた。血液凝固系検査では，ラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日以上の群で血液尿素窒素及びカリウムの増加，雌でクレアチニンの増加，25 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌で無機リンの増加，25 mg/kg/日以上の群で AST の増加，アルブミン及び A/G 比の減少，雌で ALT の増加，100/75 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌でグロブリンの増加，100/75 mg/kg/日群の雄でトリグリセリドの減少，50 mg/kg/日以上の群の雄及び 25 mg/kg/日以上の群の雌でカルシウムの減少が認められた。尿検査では，50 mg/kg/日以上の群で，尿量の減少及び尿比重の増加，潜血，白血球，赤血球，タンパク質及びビリルビンの発現頻度又は重症度の増加，100/75 mg/kg/日群の雄で尿 pH の減少が認められた。2 週間の回復期間終了時にはほとんどの変化で回復が確

認されたが，100/75 mg/kg/日群では炎症に関連して好中球数，単球数及び血小板数の増加，アルブミン及び A/G 比の減少，グロブリンの増加が認められた。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日以上の群の雌で心臓，卵巣及び子宮重量の減少，肝臓重量の増加，100/75 mg/kg/日群の雄で脾臓重量の増加，精巣上体及び前立腺重量の減少，100/75 mg/kg/日の雌で腎臓及び唾液腺重量の増加が認められた。心臓，脾臓，肝臓，唾液腺及び前立腺重量の変動に関連した病理組織学的変化は認められなかった。回復期間終了時には，100/75 mg/kg/日の雌で脾臓重量の増加がみられたが，他の変化では回復が認められた。剖検では，50 mg/kg/日以上の群で下顎リンパ節の腫大，皮膚／皮下組織の痂疲が認められた。回復期間終了時には，100/75 mg/kg/日群で下顎リンパ節の腫大が認められた。病理組織学的検査では，100/75 mg/kg/日群の肝臓で髄外造血亢進，腎臓で尿細管拡張，骨髄（大腿骨・胸骨）造血亢進，100/75 mg/kg/日群の雄の肝臓で単細胞壊死，精巣で精細管変性，雌の腎臓で腎乳頭壊死，100/75 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌の大腿骨で骨端軟骨肥大，50 mg/kg/日以上の群の皮膚／皮下組織で毛包変性，表皮肥厚，びらん／潰瘍，表皮表面浸出液及び混合細胞性炎症，眼で角膜萎縮，十二指腸で絨毛の鈍化／融合，下顎リンパ節でリンパ球過形成，雄の肝臓でクッパー細胞肥大，精巣上体で管腔内細胞残屑，雌の卵巣で黄体減少，子宮／腟の萎縮が認められた。50 mg/kg/日以上の群の十二指腸の絨毛の鈍化／融合，100/75 mg/kg/日群の雄の肝臓の単細胞壊死，精巣の精細管変性，雌の腎臓の腎乳頭壊死は毒性変化と考えられた。回復期間終了時の病理組織学的検査では，肝臓（クッパー細胞肥大，肝細胞壊死及び空胞化），眼（角膜萎縮），皮膚／皮下組織（毛包変性，表皮肥厚，表皮表面滲出液，混合細胞性炎症及び線維化），骨髄（大腿骨・胸骨，造血亢進），十二指腸（絨毛の鈍化／融合），精巣（精細管変性），精巣上体（管腔内細胞残屑，精子数減少），下顎リンパ節（リンパ球過形成）に変化がみられたが，いずれの変化においても休薬による回復傾向が認められた。

TK 試験では，Day 1 は 25～100 mg/kg/日の範囲で（C_{max} は用量比を下回る増加，AUC_{24h} はおおむね用量比例的増加），Day 28 は 25～75 mg/kg/日の範囲で（25～50 mg/kg/日では用量比を上回る増加，50～75 mg/kg/日はおおむね用量比例的増加）用量増加に伴う曝露量の増加が認められた。曝露量に性差及び蓄積性は認められなかった（表 2.6.6-4）。

以上のとおり，ラットにラゼルチニブを 0，25，50 及び 100/75 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した結果，25 mg/kg/日群では投与に関連した毒性所見は認められなかった。50 mg/kg/日以上の群では，臨床検査値の可逆的変化を伴う肝臓（単細胞壊死）及び腎臓（乳頭壊死）の病理組織学的変化，並びに十二指腸（絨毛の鈍化／融合）及び精巣（精細管変性）で病理組織学的変化が認められ，これらは毒性と考えられた。100 mg/kg/日群ではラゼルチニブに関連した死亡が 2 例認められため，Day 21 から同群の用量を 75 mg/kg/日に減量した。100/75 mg/kg/日群では，可逆的な皮膚病変の発現頻度の増加，並びに体重及び摂餌量の減少が認められた。したがって，本試験の STD_{10} は 100/75 mg/kg/日，HNSTD は 50 mg/kg/日，NOAEL は 25 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-4 ラット 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

		Dose (mg/kg/day)								
		25 (NOAEL)			50 (HNSTD)			100/75[a] (STD_{10})		
Parameter		M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
C_{max} (ng/mL)	Day 1	591	726	654	984	785	833	1270	1080	1120
	Day 28	345	477	396	1290	1290	1240	1410	1800[b]	1560[b]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	7070	9330	8200	13700	14800	14200	23000	23300	23200
	Day 28	4500	6670	5580	20200	21900	21000	24900	33200[b]	29100[b]

6/sex/toxicokinetic group combined values. In the control toxicokinetic group (3/sex), lazertinib was not detected (LLOQ = 5.0 ng/mL).
[a] Dose reduced from 100 to 75 mg/kg/day starting on Day 21.
[b] Combined values for 6 males and 5 females (1 female in moribund condition euthanized on Day 12).
Source: 4.2.3.2.3/8333736

2.6.6.3.1.4 ラット 4 週間反復経口投与ブリッジング試験（B[redacted]433，GLP）

（資料番号 4.2.3.2.4）

【方法】

本試験は，被験物質の塩違いによる毒性プロファイルの差異について検討することを目的として実施した。1 群雌雄各 6 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），25 及び 50 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。本試験の用量は，先に実施したラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を使用した 4 週間反復投与毒性試験における NOAEL（25 mg/kg/日）及び HNSTD（50 mg/kg/日）を基に設定した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

【結果】

本試験では，瀕死・死亡は認められなかった。一般状態の変化として，50 mg/kg/日群の雄 1 例で一過性の不整呼吸が認められたが，発現頻度は低く毒性学的意義はないものと考えられた。対照群と比較して，50 mg/kg/日群の雌で Day 8 及び Day 11 に体重減少（対照群と比較してそれぞれ-6.9%及び-6.6%），Week 1 に摂餌量の減少が認められた。眼科学的検査ではラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。

血液学的検査では，50 mg/kg/日の雌で，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット及びリンパ球数の減少，網状赤血球数，白血球数及び好中球数の増加が認められた。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日群で ALT 及び AST の増加（2 倍未満）が認められた。尿検査ではラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。

剖検では，ラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。病理組織学的検査では，50 mg/kg/日群の肝臓で小葉中心性クッパー細胞肥大，雄 1 例の肝臓で小葉中心性単細胞壊死，雌の皮膚で毛包変性及び肉芽腫性炎症，卵巣で黄体減少及び閉鎖卵胞増加，腟で腟上皮の粘液細胞化／萎縮が認められた。

以上のとおり，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，25 及び 50 mg/kg/日の用量でラットに 4 週間反復経口投与した結果，25 mg/kg/日群では投与に関連した毒性変化は認められなかった。50 mg/kg/日群の雌で摂餌量減少によると考えられる有意な体重減少が一過性にみられ，雌雄で赤血球パラメータの有意な減少，白血球数及び好中球数の増加が認められた。肝臓（クッパー細胞肥大／ALT 及び AST の増加を伴う単細胞壊死），皮膚（毛包変性及び肉芽腫性炎症）及び卵巣（黄体

減少，閉鎖卵胞増加）及び腟（上皮の粘液細胞化／萎縮）の病理組織学的変化は毒性と考えられた。したがって，ラゼルチニブメシル酸塩を被験物質とした本試験の NOAEL は 25 mg/kg/日，MTD は 50 mg/kg/日と考えられ，ラゼルチニブ遊離塩基を被験物質とした 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.3）との差異は認められなかった。

2.6.6.3.1.5 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（8351378，GLP）（資料番号 4.2.3.2.5）

【方法】

1 群雌雄各 10 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），12.5，25 及び 50 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 5 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後 8 週間の休薬により可逆性を評価した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及び TK 試験（サテライト群）を実施した。

【結果】

本試験では，50 mg/kg/日群の雌 3 例に瀕死・死亡が認められた。同群では Day 59 に雌 2 例の死亡が確認され，Day 85 に雌 1 例を状態悪化のため安楽死させた。一般状態の変化として，削痩，眼窩周囲の腫脹，流涎過多，鼻周囲皮膚褐色化，脱毛，粗毛及び眼窩周囲被毛赤色化が認められた。瀕死動物の臨床検査値の変動から，炎症，肝臓又は腎臓の変化が示唆された。病理組織学的検査では，瀕死・死亡の原因は特定できなかった。これらの動物では，生存例と同様の病理組織学的変化（下顎リンパ節のリンパ球過形成，肛門周囲皮脂腺の変性／壊死，毛包の肉芽腫性炎症又は変性及び腎臓の腎乳頭壊死）が認められた。瀕死・死亡例のみの変化として，胸腺のリンパ球壊死，骨髄（大腿骨・胸骨）造血亢進，眼の角膜びらん／潰瘍，並びに眼瞼の滲出液を伴う表皮びらん／潰瘍又は過形成及び慢性活動性炎症が認められた。

生存例の一般状態の変化として，50 mg/kg/日群で流涎過多，脱毛，痂疲，粗毛，50 mg/kg/日群の雌で鼻周囲被毛赤色化，鼻周囲皮膚の褐色又は赤色化が認められた。50 mg/kg/日群の雄及び 12.5 mg/kg/日以上の群の雌で体重増加量の減少，25 mg/kg/日以上の群の雌で摂餌量減少が認められた。回復期間終了時には，粗毛及び脱毛が観察されたが，体重及び摂餌量の影響は回復した。眼科学的検査では，ラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。

血液学的検査では，50 mg/kg/日群で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の減少，25 mg/kg/日以上の群の雄で好中球数及び網状赤血球数の増加，50 mg/kg/日群の雄及び 25 mg/kg/日以上の群の雌で，白血球数，好中球数，単球数及び好塩基球数の増加，50 mg/kg/日群の雄でリンパ球数及び非染色大型細胞数の増加並びに MCH の減少，雌で非染色大型細胞数の増加，25 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌で血小板数の増加が認められた。血液凝固系検査では，50 mg/kg/日群でフィブリノゲンの増加がみられた。血液生化学的検査では，25 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌でアルブミンの減少及びグロブリンの増加，25 mg/kg/日以上の群で A/G 比の減少，50 mg/kg/日の雌でカルシウムの減少，12.5 mg/kg/日以上の群の雄で ALT 及び AST の増加，25 mg/kg/日以上の群の雌で AST の増加，50 mg/kg/日群の

雄及び 25 mg/kg/日以上の群の雌で血液尿素窒素の増加，50 mg/kg/日群でリンの増加，12.5 mg/kg/日以上の群でカリウムの増加が認められた。尿検査では，25 mg/kg/日群の雌で尿比重及び尿中タンパク質の増加，50 mg/kg/日群の雄で尿潜血及び尿中赤血球の増加，12.5 mg/kg/日以上の群の雄及び 25 mg/kg/日群の雌でビリルビンの増加が認められた。回復期間終了時の臨床検査値の変動として，好中球数，単球数（雄），非染色大型細胞数（雄）及び血小板数（雌）の増加，グロブリン（雄）及び AST（雌）の増加，A/G 比（雄）の減少が認められた。再生反応（網状赤血球数の増加，MCH の減少）を伴う赤血球系パラメータの減少（50 mg/kg/日群）の発現機序は明らかではなかったが，50 mg/kg/日群の雄で尿潜血，12.5 mg/kg/日以上の群の雄及び 25 mg/kg/日群の雌で尿中ビリルビンの増加が認められていることから，失血又は溶血が原因である可能性が示唆された。

器官重量の変化として，50 mg/kg/日群の雌で子宮重量の減少が認められた。剖検では，50 mg/kg/日群で下顎リンパ節の腫大が認められた。病理組織学的検査では，12.5 mg/kg/日以上の群の直腸で肛門周囲皮脂腺の変性／壊死，25 mg/kg/日以上の群の肺で肺胞マクロファージ浸潤，皮膚／皮下組織で肉芽腫性炎症又は毛包変性，25 mg/kg/日以上の群の雌で膣の萎縮，50 mg/kg/日群の眼で角膜萎縮，肝臓でクッパー細胞肥大／過形成，十二指腸で絨毛の鈍化／融合，下顎リンパ節でリンパ球過形成，50 mg/kg/日群の雌の卵巣で黄体減少及び子宮の萎縮，50 mg/kg/日群の雌 1 例の腎臓で腎乳頭壊死が認められた。回復期間終了時の病理組織学的検査では，眼（角膜萎縮），肺（肺胞マクロファージ浸潤），直腸（肛門周囲皮脂腺の変性／壊死），下顎リンパ節（リンパ球過形成），皮膚／皮下組織（肉芽腫性炎症又は毛包変性），卵巣（黄体減少）に変化が認められたが，発現頻度及び重篤度は低下した。

TK 試験では，ラゼルチニブの曝露量のおおむね用量比例的増加が認められた。曝露量に性差は認められなかった。50 mg/kg/日群では曝露量の蓄積（約 2 倍）が認められた（表 2.6.6-5）。

以上のとおり，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，12.5，25 及び 50 mg/kg/日の用量でラットに 13 週間反復経口投与した結果，50 mg/kg/日群の雌 3 例に瀕死・死亡が認められた。ラゼルチニブに関連した病理組織学的変化が，12.5 mg/kg/日以上の群の直腸（肛門周囲皮脂腺の変性/壊死），25 mg/kg/日以上の群の肺（肺胞マクロファージ浸潤），皮膚／皮下（肉芽腫性炎症又は毛包変性）及び膣（萎縮），50 mg/kg/日群の眼（角膜萎縮），肝臓（クッパー細胞肥大／過形成），十二指腸（絨毛の鈍化／融合），下顎リンパ節（リンパ球過形成），腎臓（乳頭壊死），卵巣（黄体減少）及び子宮（萎縮）で認められた。回復期間終了時には，これらの変化の回復又は回復傾向が認められた。25 mg/kg/日群の変化の重症度を考慮して，本試験の NOAEL は 25 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-5 ラット 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

Parameter		Dose (mg/kg/day)								
		12.5			25 (NOAEL)			50		
		M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
C_{max} (ng/mL)	Day 1	319	413	343	618	575	585	869	962	829
	Day 86	449	730	590	835	1210	1010	1570	1990	1700
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	3910	5220	4560	7800	9150	8480	11800	17000	14400
	Day 86	5980	9280	7630	11600	17500	14500	26400	33800	30100

6/sex/toxicokinetic group combined values. In the control toxicokinetic group (3/sex), lazertinib was not detected (LLOQ = 5.0 ng/mL).
Source: 4.2.3.2.5/8351378

2.6.6.3.2　イヌを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1　イヌ 1 週間反復投与用量設定試験（59503-[redacted]-213，非 GLP）

（資料番号 4.2.3.2.6）

【方法】

1 群雄 3 例のビーグル犬に，ラゼルチニブ遊離塩基（[redacted]-1480）を 15 及び 30 mg/kg/日の用量で 1 週間反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査及び TK 試験を実施した。

【結果】

本試験では死亡はみられず，高用量（30 mg/kg/日）群においても良好な忍容性が認められた。一般状態の変化として，15 及び 30 mg/kg/日群で軟便，嘔吐，桃色／赤色結膜がみられた。対照群を設定していないため明確な判断はできないが，用量依存性が認められなかったことからラゼルチニブに関連した変化ではないと考えられた。いずれの用量においても体重減少傾向が認められた。ラゼルチニブに関連した摂餌量の変化は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では，毒性学的意義のある変化は認められなかった。

TK 試験では，Day 1 は用量比を下回る曝露量の増加を示したが，Day 7 は 15～30 mg/kg/日の範囲で用量比例的な曝露量の増加が認められた。曝露量の蓄積率は，C_{max} では 1.07～1.80，AUC_{24h} では 1.52～2.06 であった（表 2.6.6-6）。

以上のとおり，本試験では 30 mg/kg/日群においても良好な忍容性が認められた。

表 2.6.6-6 イヌ 1 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

Parameter		Dose (mg/kg/day)	
		15	30
C_{max} (ng/mL)	Day 1	3033	3887
	Day 7	3253	7000
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	26310	32699
	Day 7	39896	67501

3 males/group
Source: 4.2.3.2.6/5903-[redacted]-213

2.6.6.3.2.2 イヌ用量漸増試験及び 2 週間反復経口投与毒性試験（8333735，GLP）

（資料番号 4.2.3.2.7）

【方法】

本試験では，用量漸増試験（第 I 相）及び 14 日間反復投与毒性試験（第 II 相）を実施した。第 I 相では，雌雄各 1 例のビーグル犬に，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を Day 1～3 に 30 mg/kg/日，Day 4～6 に 60 mg/kg/日及び Day 8 に 90 mg/kg/日の用量でそれぞれ経口投与した。第 II 相では，1 群雌雄各 2 例のビーグル犬に，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），15，30 及び 50 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査（第 II 相），血液凝固系検査（第 II 相），血液生化学的検査（第 II 相），剖検，器官重量測定及び TK 試験（第 II 相）を実施した。

【結果】

本試験の第 I 相及び第 II 相で瀕死・死亡が認められたが，剖検により原因は特定できなかった。第 I 相では，雄で 60 mg/kg/日，雌で 90 mg/kg/日の用量における忍容性はみられず，それぞれ Day 5 及び Day 9 に安楽死させた。一般状態の変化として，活動性低下，半眼，透明から乳白色の眼脂及び腹臥位が認められた。雌雄で体重減少がみられたが，軽微な変化であることから毒性ではないと判断した。雌雄ともに摂餌量の減少が認められた。

第 II 相では，30 mg/kg/日以上の群で忍容性がみられず，30 mg/kg/日群の雌 1 例及び 50 mg/kg/日群の全例を Day 7 に早期安楽死させた。一般状態の変化として，結膜の発赤，半眼，活動性低下及び腹臥位が認められた。生存例の一般状態の変化として，15 mg/kg/日群の雄 1 例で透明眼脂，30 mg/kg/日群の雄 2 例で水様便，雄 1 例で褐色眼脂及び半眼，雌 1 例で黄色眼脂が認められた。15 mg/kg/日群の雄 1 例を除き，15 mg/kg/日以上の群の全動物で Day 1～7 に体重減少が認められた。30 mg/kg/日群の雄 1 例で投与前値と比較して-1.2 kg の体重減少がみられ，この変化は毒性と考えられた。Day 2 から 15 mg/kg/日以上の群の全動物で摂餌量減少が認められた。

血液学的検査（第 II 相）では，15 mg/kg/日群の雄 1 例及び 30 mg/kg/日群の雄 1 例で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット），網状赤血球数及び白血球数の減少が認められた。血液凝固系検査では，15 又は 30 mg/kg/日群でフィブリノゲンの増加が認められた。血液生化学的検査では，15 mg/kg/日以上の群でアルブミン及び A/G 比の減少，グロブリンの増加が認められた。これらの臨床検査値の変化は炎症に関連したものと考えられたが，いずれも軽度から中等度で，統計学的有意差のない，用量依存性の認められない少数例における変化であることから毒性ではないと判断した。

第 I 相の剖検で異常は認められなかった。第 II 相の安楽死動物の剖検では，30 mg/kg/日以上の群の雌で結膜の赤色化，結腸又は直腸の赤色化が認められた。生存例の剖検で異常は認められなかった。

TK 試験（第 II 相）では，用量増加に伴う曝露量の増加（Day 1 では 15～30 mg/kg/日の用量範囲で用量比を下回る増加，30～50 mg/kg/日の用量範囲では用量比を上回る増加）が認められた。曝露量に性差はみられず，Day 14 の蓄積率は C_{max} で 1.04～2.23，AUC_{24h} で 1.40～2.25 であった（表 2.6.6-7）。

以上のとおり，用量漸増相（第 I 相）では，ラゼルチニブを雄に 30 mg/kg/日，雌に 30 及び 60 mg/kg/日の用量で 3 日間経口投与したときの忍容性は良好であった。雄の 60 mg/kg/日及び雌

の 90 mg/kg/日では忍容性が認められなかったため，両動物をそれぞれ Day 5 及び Day 9 に安楽死させた。14 日間反復投与相（第 II 相）では，15 mg/kg/日群は良好な忍容性を示したが，30 及び 50 mg/kg/日群では忍容性が認められず，50 mg/kg/日群の全例及び 30 mg/kg/日群の雌 1 例を Day 7 に早期安楽死させた。全てのラゼルチニブ投与群で体重及び摂餌量の減少がみられ，一般状態の変化として結膜の発赤，半眼，活動性低下及び腹臥位などが認められた。臨床検査値の変化は主に炎症に関連したものと考えられたが，いずれも統計学的有意差は認められず，用量依存性のない少数例における軽度から中等度の変化であることから毒性ではないと判断した。したがって，本試験（第 II 相）の MTD は 15 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-7 イヌ 2 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

		Dose (mg/kg/day)								
		15 (MTD)			30			50		
Parameter		**M**	**F**	**M+F**	**M**	**F**	**M+F**	**M**	**F**	**M+F**
C_{max} (ng/mL)	Day 1	1730	2430	2080	2170	1720	1950	4600	5130	4860
	Day 14	2580	1430	2000	5600	2510	4570 [a]	-[b]	-[b]	-[b]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	19700	17600	18700	27700	22700	25200	62100	75500	68800
	Day 14	31700	20600	26200	67700	42800	59400 [a]	- [b]	- [b]	- [b]

2/sex/group unless noted.
[a] 2 males and 1 female (1 female euthanized on Day 7)
[b] All animals euthanized on Day 7.
Source: 4.2.3.2.7/8333735

2.6.6.3.2.3 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（8333737，GLP）

（資料番号 4.2.3.2.8）

【方法】

1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 0（媒体），5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。さらに，対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後 2 週間の休薬により可逆性を評価した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，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，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及び TK 試験を実施した。

【結果】

本試験では，20 mg/kg/日群の雄 1 例を瀕死のため Day 23 に早期安楽死させた。当該動物の一般状態の変化として，活動性低下，身震い，脱水，体温上昇及び腹臥位がみられ，Day 22 の心電図検査で心室性期外収縮が頻回認められたが，原因は不明であった。この動物では TnI の顕著な増加がみられ，病理組織学的検査で心筋の変性及び壊死が認められたことから，心臓への影響が瀕死の原因と考えられた。その他の病理組織学的変化として，複数の器官（脳，精巣上体，腎臓，脊髄，膀胱）における血管／血管周囲の炎症，骨髄，胸骨及び精巣上体の変性／壊死並びに大動脈の混合細胞性炎症が認められた。臨床検査では，主に炎症反応を示唆する変動が認められた。

生存例の一般状態の変化として，20 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日群の雌で流涎過多，20 mg/kg/日群の雄及び 5 又は 10 mg/kg/日群の雌で投与時に異常発声，10 又は 20 mg/kg/日群の雌で水様便の発現頻度の増加がみられたが，いずれも軽度であることから毒性変化ではないと考え

られた。20 mg/kg/日群で体重減少が認められ，雄で顕著であった。雄の体重減少は毒性変化と考えた。20 mg/kg/日群の雄では摂餌量の減少が認められた。眼科学的検査及び心電図検査で異常は認められなかった。

血液学的検査では，20 mg/kg/日群で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の減少が認められた。血液凝固系検査では，20 mg/kg/日群の雄でフィブリノゲンの増加が認められた。血液生化学的検査では，5 mg/kg/日以上の群でアルブミンの減少，雄でグロブリンの増加，雌で総タンパク質の減少，5 mg/kg/日以上の群の雄及び 20 mg/kg/日群の雌で A/G 比の減少，20 mg/kg/日群でカルシウムの減少が認められた。さらに，20 mg/kg/日群の雄 1 例で TnI，AST，ALT の増加が認められた。尿検査で異常は認められなかった。

器官重量の変化として，10 mg/kg/日以上の群の雄で胸腺重量の減少，20 mg/kg/日群の雄で精巣，精巣上体及び前立腺重量の減少が認められた。剖検では，20 mg/kg/日群の雄 1 例で心臓の赤色化が認められた。病理組織学的検査では，5 mg/kg/日以上の群の眼で角膜上皮萎縮，食道で上皮萎縮，骨髄（大腿骨・胸骨）で造血亢進，肝臓で単核細胞浸潤の発現頻度及び重症度増加，雄の精巣で精細管変性，10 mg/kg/日以上の群のリンパ系組織［下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，腸管関連リンパ組織（GALT）／パイエル板，胸腺］でリンパ球減少，雄の精巣上体で混合細胞性炎症，管腔内細胞残屑及び精子数減少，前立腺の分泌低下，20 mg/kg/日群の十二指腸で絨毛の鈍化／融合及び上皮過形成，皮膚／皮下組織で表皮萎縮，雌の腎臓で腎盂の炎症，雄 2 例（瀕死例及び生存例各 1 例）の心臓で心筋の変性／壊死，血管の変性／壊死及び炎症，混合細胞性炎症，線維化，血栓及び出血が認められた。心毒性が認められた生存例の雄 1 例における Week 4 の曝露量は他の動物に比較して高値を示したことから，高曝露量が心毒性の一因である可能性が考えられた。Week 4 の 20 mg/kg/日群の他の雄 3 例の平均 AUC_{24h} は 26633 ng·h/mL，雌の平均 AUC_{24h} は 14900 ng·h/mL であり，心毒性がみられた雄の AUC_{24h} は 46000 ng·h/mL であった。回復期間終了時には骨髄造血亢進（大腿骨：雄 1 例，胸骨：雌 1 例），精巣の精細管変性（雄 1 例），精巣上体の管腔内細胞残屑（雄 2 例）及び精子数減少（雄 1 例），並びに前立腺の分泌低下（雄 1 例）がみられたが，重症度の低下が認められ，回復傾向が示唆された。

TK 試験では，C_{max} が 10～20 mg/kg/日の用量範囲で用量比を下回る増加を示したことを除き，おおむね用量比例的な曝露量の増加が認められた。曝露量に性差はみられず，蓄積性も認められなかった（表 2.6.6-8）。

以上のとおり，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量でイヌに 4 週間反復経口投与した結果，5 及び 10 mg/kg/日群の雌雄，並びに 20 mg/kg/日群の雌で忍容性が認められた。しかし，20 mg/kg/日群の雄では忍容性は認められず，顕著な体重及び摂餌量の減少がみられ，雄 1 例を早期安楽死させた。早期安楽死例では TnI の顕著な増加がみられ，病理組織学的検査で心筋の変性及び壊死が認められた。5 mg/kg/日以上の群で食道及び角膜の上皮萎縮，雄で精巣の精細管変性，20 mg/kg/日群で心筋の変性／壊死がみられ，これらは毒性変化と考えられた。したがって，本試験では NOAEL を特定することはできなかったが，HNSTD は雄で 10 mg/kg/日，雌で 20 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-8 イヌ 4 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

Parameter		Dose (mg/kg/day)								
		5			10 (HNSTD for males)			20 (HNSTD for females)		
		M	F	M+F	M	F	M+F	M	F	M+F
C_{max} (ng/mL)	Day 1	734	1010	870	1450	1390	1420	1520	1790	1650
	Week 4	716	625	671	1180	829	1000	2400	1280	1780
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	5690	8530	7110	15000	14700	14800	22700	18200	20400
	Week 4	7940	6400	7170	11700	9690	10700	31500 [a]	14900	22300 [a]

3/sex/group at 5 and 10 mg/kg/day and 5/sex/group at 20 mg/kg/day, unless noted.
NOAEL was not established.
[a] 4 males and 5 females (1 male euthanized on Day 23).
Source: 4.2.3.2.8/8333737

2.6.6.3.2.4 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（8351379，GLP）

（資料番号 4.2.3.2.9）

【方法】

1 群雌雄各 3 例のビーグル犬に，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），2，4 及び 8 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した。さらに，対照群及び高用量群には 1 群雌雄各 2 例の回復性試験群を設定し，投与期間終了後 8 週間の休薬により可逆性を評価した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，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，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及び TK 試験を実施した。

【結果】

本試験では，8 mg/kg/日群の雄 1 例を Day 70 に，雌 1 例を Day 25 に瀕死のため安楽死させた。一般状態の変化として，雄では削痩，円背位，横臥位，筋委縮（頚部・肩筋肉）がみられ，顕著な体重減少が認められた。病理組織学的検査の結果から肺及びリンパ節の炎症が瀕死の原因と考えられた。一方，雌の一般状態不良の原因は，足の爛れ及び異常歩行を誘発する遺伝的な足の多汗によるものと考えられた（Carrier 2011）。この動物では，Day 22 に右前後肢の限定的使用及び汗様分泌物が認められた。臨床検査では炎症を示唆するタンパク質の変化，並びに白血球数，好中球数，単球数及び非染色大型細胞数の増加が認められた。

生存例の体重及び摂餌量への影響はみられず，眼科学的検査で異常は認められなかった。8 mg/kg/日群で水様便が観察されたが，軽度の変化であり，回復期間には認められなかった。

Day 88 の心電図検査ではラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。不整脈及び異常波形はみられず，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTc 間隔，RR 間隔及び心拍数の変化は認められなかった。TnI の変動及び心臓の病理組織学的変化は認められなかった。本試験では 8 mg/kg/日までの用量の長期間投与においても，イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 20 mg/kg/日群で確認された心毒性は認められなかった。

血液学的検査では，Day 25 に 8 mg/kg/日群の雄で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の減少がみられたが，Day 92 には変化は認められなかった。血液生化学的検査では，Day 25 又は 92 に 4 mg/kg/日以上の群の雄及び 8 mg/kg/日群の雌でアルブミン及び A/G 比の減少，グロブリンの増加，Day 92 に 8 mg/kg/日群の雄でカルシウムの減少が認められた。TnI にラゼルチニブに関連した変化は認められなかった。血液凝固系検査及び尿検査では異常は認められなかった。

器官重量及び剖検ではラゼルチニブに関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査では，2 mg/kg/日群の雄 1 例の腎臓で腎乳頭の炎症，4 mg/kg/日以上の群の雄の食道で上皮萎縮，8 mg/kg/日群の膵臓でチモーゲン顆粒の減少，8 mg/kg/日群の雄 1 例及び 4 mg/kg/日群の雌 1 例の肺で慢性活動性炎症及び II 型肺胞上皮細胞過形成，8 mg/kg/日群の雄の肝臓で白血球増加，8 mg/kg/日群の雌の肺で慢性炎症，空腸で絨毛鈍化／融合及びびらん／潰瘍がみられ，さらに雌 1 例の腎臓で尿細管癌が認められた。腎尿細管癌はイヌでは一般的な原発性腎臓腫瘍であり，2 歳未満のイヌでも発現（Maxie 2007）し，研究施設における若齢ビーグル犬の自然発生病変として報告されており（Hottendorf 1974），偶発的変化と考えられた。回復期間終了時の検査では，8 mg/kg/日群の雌 1 例の肺でみられた炎症及び II 型肺胞上皮細胞の過形成を除き，いずれの変化においても回復が確認された。

TK 試験では，用量比例的な曝露量の増加がみられ，曝露量に性差及び蓄積性は認められなかった（表 2.6.6-9）。

以上のとおり，イヌにラゼルチニブを 0，2，4 及び 8 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した結果，8 mg/kg/日の雄 1 例を状態悪化のため Day 70 に安楽死させた。2 mg/kg/日群の雄の腎臓で慢性活動性炎症，4 mg/kg/日以上の群の雌で肺の炎症及び肺胞の過形成が認められたことから，本試験の NOAEL は雄では特定できず，雌は 2 mg/kg/日であり，HNSTD は雄で 4 mg/kg/日，雌で 8 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-9 イヌ 13 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

		Dose (mg/kg/day)								
		2 (NOAEL in females)			4 (HNSTD for males)			8 (HNSTD for females)		
Parameter		**M**	**F**	**M+F**	**M**	**F**	**M+F**	**M**	**F**	**M+F**
C_{max} (ng/mL)	Day 1	540	376	458	654	625	640	1350	805	1080
	Week 13	280	219	249	520	520	520	975	897	936
AUC_{24h} (ng·h/mL)	Day 1	2960	2180	2570	4610	4310	4460	10300	9330	9840
	Week 13	3380	2400	2890	5780	5500	5640	14600	11700	13100

3/sex/group at 2 and 4 mg/kg/day; 5/sex/group on Day 1 and 4/sex/group for Week at 8 mg/kg/day due to early sacrifice of 1 male and 1 female (Days 70 and 25, respectively).
Source: 4.2.3.2.9/8351379

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）の遺伝毒性について，標準的組合せによる *in vitro* 及び *in vivo* 試験（GLP 適用）により評価した。

2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（G115167，GLP）

（資料番号 4.2.3.3.1.1）

【方法】

ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）の突然変異誘発性を，4 系統のヒスチジン要求性ネズミチフス菌株（TA98，TA100，TA1535 及び TA1537）及びトリプトファン要求性大腸菌株（WP2*uvr*A）を用いたプレート法による復帰突然変異試験により評価した。ラゼルチニブは

2.5，8，23，70 及び 200 μg/plate の濃度で，代謝活性化系存在下及び非存在下で各細胞を処理した。代謝活性化系には，実験 1 では Aroclor 1254 誘発ラット肝臓ホモジネート S9 画分，実験 2 ではヒト肝臓ホモジネート S9 画分を使用した。用量設定試験（50～2000 μg/plate）では，いずれの菌株においても突然変異誘発性は認められなかったが，50 μg/plate 以上の濃度で被験物質の沈殿が，500 μg/plate 以上の濃度で細胞毒性が確認されたことから，本試験の最高濃度には 200 μg/plate を設定した。陰性対照（ジメチルスルホキシド，DMSO）及び陽性対照（sodium azide，2 nitrofluorene，9 aminoacridine，4 nitroquinoline N-oxide，2-aminoanthracene，benzo[a]pyrene，6 aminochrysene）についても同様に評価した。処理時間は 48 時間とした。

【結果】

本試験では，いずれの菌株においても代謝活性化系存在下及び非存在下で復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照では，対照群に比較して明らかな復帰突然変異コロニー数の増加が認められ，本試験における実験系の妥当性が確認された。

以上のとおり，4 系統のヒスチジン要求性ネズミチフス菌株及びトリプトファン要求性大腸菌株を，代謝活性化系存在下及び非存在下で，ラゼルチニブの 200 μg/plate までの濃度で処理した結果，復帰突然変異誘発性を示唆する反応は認められなかった。したがって，本試験条件下においてラゼルチニブは非変異原性物質と考えられた。

2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

2.6.6.4.2.1 チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験（G115168，GLP）

（資料番号 4.2.3.3.1.2）

【方法】

ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）の染色体の構造異常及び数的異常誘発性を，代謝活性化系存在下及び非存在下で，チャイニーズハムスター肺細胞（CHL）を用いた染色体異常試験により評価した。ラゼルチニブによる処理濃度及び処理時間は，短時間処理では代謝活性化系存在下で 5～16 μg/mL，非存在下で 0.5～4 μg/mL の濃度範囲で 6 時間処理及び 18 時間培養，連続処理では代謝活性化系非存在下で 0.25～2.5 μg/mL の濃度範囲で 22 時間処理及び 2 時間培養とした。最高濃度は用量設定試験の結果から約 50%の細胞増殖抑制濃度を設定した。代謝活性化系には Aroclor 1254 誘発ラット肝臓ホモジネート S9 画分を使用した。陰性対照（DMSO）及び陽性対照（シクロホスファミド一水和物及びメタンスルホン酸エチル）についても同様に評価した。

【結果】

ラゼルチニブ処理群ではいずれの濃度においても，代謝活性化系存在下及び非存在下で，構造異常又は数的異常を有する分裂中期細胞数の増加は認められなかった。最高濃度では細胞毒性（相対的細胞集団倍加：50%）が認められた。陽性対照群では統計学的に有意（$p<0.01$）な構造異常又は数的異常を有する分裂中期細胞数の増加が認められ，実験系の妥当性が確認された。

以上のとおり，代謝活性化系存在下及び非存在下において，ラゼルチニブの非細胞毒性濃度で CHL を処理した結果，ラゼルチニブの染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.4.3 哺乳類動物系での *in vivo* 試験

2.6.6.4.3.1 ラット小核試験（8333716，GLP）

（資料番号 4.2.3.3.2.1）

【方法】

Sprague-Dawley ラットを用いた小核試験により，骨髄中の多染性赤血球（PCE）におけるラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）の小核誘発性を評価した。1 群雄 6 例のラットに，ラゼルチニブ遊離塩基を，0（媒体），500，1000 及び 2000 mg/kg/日の用量で 2 日間反復経口投与した。最高用量は，ICH S2(R1)ガイドラインで推奨される限界用量である 2000 mg/kg/日を設定した。1 群雌雄各 3 例のラットを用いた用量設定試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 1000 及び 2000 mg/kg/日の用量で 2 日間経口投与した結果，投与後の一般状態の変化（活動性低下，眼脂及び流涎過多）に雌雄差がみられなかったことから，本試験では雄のみを使用した。媒体には逆浸透水で調製した 0.5%メチルセルロース及び 50 mmol/L クエン酸水溶液を pH 3.0～3.2 に調整して使用した。2 回目投与の 24 時間後に骨髄試料を採取し，骨髄塗抹標本を作製した。また，陽性対照群として 1 群雄 3 例の Sprague-Dawley ラットに，シクロスファミドを 60.0 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与 24 時間後に骨髄試料を採取し，骨髄標本を作製した。

小核発現頻度は，各個体につき 4000 個以上の PCE を測定し，小核を有する PCE 数を計数して確定した。各個体につき 500 個以上の赤血球を観察し，PCE 及び正染性赤血球（NCE）数を測定して NCE に対する PCE の比（PCE/NCE 比）を算出した。

【結果】

本試験では，2000 mg/kg/日群においても統計学的に有意な小核を有する PCE の増加は認められなかった。さらに，ラゼルチニブによる PCE/NCE 比の低下はみられず，細胞毒性は認められなかった。陽性対照群では，統計学的に有意な小核を有する PCE の増加がみられ，実験系の妥当性が確認された。

以上のとおり，ラゼルチニブを 2000 mg/kg/日までの用量でラットに 2 日間経口投与した小核試験において，ラゼルチニブの染色体異常誘発性は認められなかった。したがって，ラゼルチニブは非染色体異常誘発物質と考えられた。

2.6.6.5 がん原性試験

ICH S9 ガイドラインにおいて，「進行がんの患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請には，がん原性試験は必要とされない」とされていることから，ラゼルチニブのがん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験について，ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験により評価した。いずれの試験においても，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を，0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し経口投与した。

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（8383615，GLP）

（資料番号 4.2.3.5.1.1）

【方法】

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，1 群雌雄各 22 例の Sprague-Dawley ラットに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），7.5，15 及び 30 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回反復経口投与した。投与期間は，雄では交配前 29 日間，交配中及び剖検前日までの 10 週間，雌では交配前 15 日間，交配中及び妊娠 7 日までとした。交尾が確認された雌は妊娠 13 日に帝王切開した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，性周期，生殖能力，剖検，器官重量測定，妊娠 13 日の子宮内検査及び精子検査を実施した。

【結果】

本試験では，ラゼルチニブに関連した瀕死・死亡は認められなかった。対照群の雄 1 例で交配後 Day 25 に瀕死が認められたため安楽死させた。一般状態の変化として，痂疲を伴う右眼の腫大及び左耳介の爛れがみられたが，体重及び摂餌量への影響は認められなかった。15 mg/kg/日群の雄 1 例が交配中の Day 7 に死亡した。一般状態の変化として交配前の Day 10 に接触に対する易刺激性がみられ，剖検では胸腔内の赤色液及び肺の暗赤色化が認められたことから，投与過誤による死亡と考えられた。30 mg/kg/日群の雄 1 例を交配中の Day 10 に瀕死により安楽死させた。一般状態の変化として，努力呼吸，円背位，削痩，活動性低下，冷触感，被毛の変色，粗毛，蒼白及び鼻周囲痂疲，並びに体重減少（交配前 Day 21 から交配中 Day 10 に-13.2%）がみられ，剖検では腹腔内赤色液貯留，肝臓の暗赤色化及び表面粗ぞう，脾臓の腫大及び硬化，肛門周囲皮膚の灰色化，並びに腸間膜リンパ節の変色が認められた。高用量群の 1 例のみに発現した変化であり，他の動物で死亡又は同様の剖検所見が認められなかったことから偶発的変化と考えられた。

本試験では，高用量（30 mg/kg/日）群においてもおおむね良好な忍容性が認められた。30 mg/kg/日群では，ラゼルチニブに関連した一般状態の変化として，雄では粗毛，痂疲及び脱毛，雌では痂疲が認められたが，いずれも毒性変化ではないと考えられた。雄の交配前及び交配後，雌の交配前に体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

30 mg/kg/日群においても，性周期，生殖パラメータ，器官重量，剖検及び精子検査（運動性及び精子数）に毒性変化は認められなかった。30 mg/kg/日群では，早期吸収胚の増加による着床後胚損失率の増加（対照群 4.6%に比較して 17.0%，試験施設の背景値：1.8%～6.4%），妊娠 13 日に生存胎児数の減少（対照群 15 に比較して 12，試験施設の背景値：13.3～15.8）が認められた。いずれも試験施設の背景値の範囲外であったことから，30 mg/kg/日群における胚・胎児の生存に対するラゼルチニブの影響は毒性と考えられた。

以上のとおり，高用量（30 mg/kg/日）群においても，死亡発現状況，一般状態，体重及び摂餌量に毒性変化が認められなかったことから，親動物の一般毒性に対する NOAEL は 30 mg/kg/日と考えられた。30 mg/kg/日群で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められたことから，受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は 15 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラットを用いた試験

(1) ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（8383616, 8383616-HCD, 非 GLP）

（資料番号 4.2.3.5.2.1）

【方法】

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験では，1 群雌 6 例の Sprague-Dawley 妊娠ラットに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），7.5，30 及び 75 mg/kg/日の用量で，胎児の器官形成期（妊娠 6～17 日）に反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態の観察，体重及び摂餌量測定を行い，妊娠 21 日に帝王切開し，子宮内検査及び胎児検査を実施した。胎児検査では，性別判定，体重測定及び外表検査を行った。

【結果】

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，75 mg/kg/日群で脱毛，粗毛，被毛の変色，鱗状皮膚，痂疲及び削痩が認められた。7.5 mg/kg/日以上の群で，体重増加量，体重及び摂餌量の用量依存的な減少が認められた。7.5 及び 30 mg/kg/日群の変化は軽度から中等度であり毒性変化ではないと考えられたが，75 mg/kg/日群の変化は顕著であり毒性変化と判断した。対照群と比較して 75 mg/kg/日群の妊娠 18 日の体重は-14.5%，妊娠 6～18 日の摂餌量は-35.9%であった。

剖検で異常は認められなかった。胎児発生への影響として，75 mg/kg/日群で着床後胚損失率の増加，妊娠子宮重量の減少を伴う胎児体重の減少が認められた。胎児の外表検査では，いずれの群においても異常は認められなかった。

以上のとおり，本試験では高用量（75 mg/kg/日）群で顕著な母動物毒性が認められた。母動物で一般状態の変化，並びに体重増加量，体重及び摂餌量の減少がみられ，ラゼルチニブの毒性と考えられた。胚・胎児発生への影響として，75 mg/kg/日群で妊娠子宮重量の減少，着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少が認められた。投与期間中の母動物の摂餌量減少に伴う体重減少が，胎児体重の減少を誘発した可能性が考えられた（Nitzsche 2017）。なお，ラゼルチニブの薬理作用である EGFR 阻害により，胎児体重の減少が発現した可能性は否定できなかった。

(2) ラット胚・胎児発生に関する試験（8383617，GLP）

（資料番号 4.2.3.5.2.2）

【方法】

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，1 群雌 22 例の Sprague-Dawley 妊娠ラットに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），7.5，30 及び 60 mg/kg/日の用量で，胎児の器官形成期（妊娠 6～17 日）に反復経口投与した。用量設定試験において，7.5 及び 30 mg/kg/日群では異常はみられなかったが，75 mg/kg/日群では顕著な母動物毒性が認められたことから，本試験の高用量には軽微な母動物毒性が発現すると考えられる 60 mg/kg/日を設定した。

本試験では，死亡発現状況及び一般状態の観察，体重及び摂餌量測定を行い，妊娠 21 日に帝王切開し，子宮内検査及び胎児検査を実施した。胎児検査では，性別判定，体重測定及び胎児検

査（外表，内臓及び骨格）を実施した。さらに，TK 試験用サテライト群（対照群は 3 例，ラゼルチニブ群は 1 群 6 例）を設定し，妊娠 17 日に採血して評価した。

【結果】

本試験では，ラゼルチニブに関連した死亡は認められなかった。30 mg/kg/日群の雌 1 例を投与過誤により妊娠 17 日に安楽死させた。

一般状態の変化として，30 mg/kg/日以上の群で粗毛及び痂疲がみられたが，毒性変化ではないと考えられた。30 mg/kg/日以上の群で用量依存的な体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。60 mg/kg/日群では，投与期間中（妊娠 6～17 日）に持続的な摂餌量の減少がみられ，その結果，体重増加量及び体重の減少が認められことから，これらの変化は毒性変化と判断した。対照群と比較して，60 mg/kg/日群の妊娠 18 日の体重は-12.9%，妊娠 6～18 日の摂餌量は-24.4%であった。

60 mg/kg/日群では妊娠子宮重量及びカーカス重量の減少に関連して，胎児体重の減少（対照群に比較して-7.4%）が認められた。これらは，ラゼルチニブに関連した変化であり，重症度を考慮して毒性と判断した。60 mg/kg/日群においても，胎児の生存率及び形態にラゼルチニブに関連した影響は認められなかった。

TK 試験では，おおむね用量比例的な曝露量の増加が認められた（表 2.6.6-10）。

以上のとおり，高用量（60 mg/kg/日）群の母動物で，毒性変化と考えられる体重増加量，体重及び摂餌量の顕著な減少が認められた。胚・胎児発生への影響として，母動物毒性に伴う胎児体重及び妊娠子宮重量の減少が認められた。したがって，本試験の母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL はいずれも 30 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-10 ラット胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

		Dose (mg/kg/day)		
Parameter		**7.5**	**30 (Maternal and Fetal Toxicity NOAEL)**	**60**
C_{max} (ng/mL)	GD 17	230	713	1790
AUC_{24h} (ng·h/mL)	GD 17	2980	11100	28000

6 females/group
Source: 4.2.3.5.2.2/8383617

2.6.6.6.2.2 ウサギを用いた試験

(1) ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（8383618，非 GLP）

（資料番号 4.2.3.5.2.3）

【方法】

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験では，1 群雌 6 例のニュージーランドホワイト（NZW）妊娠ウサギに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），5，25，50 及び 75 mg/kg/日の用量で，胎児の器官形成期（妊娠 7～19 日）に反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定を行い，妊娠 29 日に帝王切開し，子宮内検査及び胎児検査を実施した。胎児検査では，体重測定及び外表検査を行った。

【結果】

本試験では 50 及び 75 mg/kg/日群で瀕死・死亡が認められた。75 mg/kg/日群の母動物は，ラゼルチニブに関連した摂餌量減少に伴う体重減少（対照群に比較して約-8.6%）が認められたため，妊娠 13 日に安楽死させた。50 mg/kg/日群の雌 1 例を妊娠 13 日に瀕死により安楽死させた。この動物では，摂餌量減少に伴う糞量減少／無糞がみられ，妊娠 13 日には体重減少（妊娠 7 日に比較して約-8%）が認められた。5 及び 25 mg/kg/日群の母動物では死亡は認められなかった。

50 mg/kg/日群の生存例の一般状態の変化として糞量減少及び削痩がみられ，体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。5 及び 25 mg/kg/日群では，一般状態，体重及び摂餌量に毒性学的意義のある変化は認められなかった。

剖検，子宮内検査及び胎児検査では，50 mg/kg/日までの群において，ラゼルチニブに関連した異常は認められなかった。

以上のとおり，50 mg/kg/日以上の群で母動物毒性がみられ，50 mg/kg/日群の雌 1 例及び 75 mg/kg/日群の全母動物を早期安楽死させた。5 及び 25 mg/kg/日群では明らかな母動物毒性はみられず，良好な忍容性が認められた。50 mg/kg/日群においても，胎児への影響は認められなかった。

(2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（8383620，GLP）

（資料番号 4.2.3.5.2.4）

【方法】

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，1 群雌 23 例の NZW 妊娠ウサギに，ラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を 0（媒体），5，25 及び 45 mg/kg/日の用量で，胎児の器官形成期（妊娠 7～19 日）に反復経口投与した。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定を行い，妊娠 29 日に帝王切開し，子宮内検査及び胎児検査を実施した。胎児検査では，性別判定，体重測定及び胎児検査（外表，内臓，骨格）を行った。さらに，妊娠 19 日に採血して TK を評価した。

【結果】

本試験では，45 mg/kg/日群でラゼルチニブに関連した母動物毒性が認められた。妊娠 17 又は 18 日に雌 4 例を安楽死させ，妊娠 17 日に 1 例の死亡が確認された。これらの母動物で妊娠 12 日から顕著な摂餌量減少（10 g/日未満）及び体重減少（妊娠 7 日と比較して約-12%～-15%）が認められた。妊娠 26 日に 25 mg/kg/日群の雌 1 例が死亡した。死亡前の一般状態の変化として，努力呼吸，赤／黄色鼻分泌物，左耳介腫脹，皮膚変色，削痩及び糞量減少がみられ，体重増加量及び摂餌量の減少が散見された。剖検では，肺の全葉に隆起部及び胸腺の変色が認められた。同群の死亡は 1 例であり，25 mg/kg/日以上の群の他の動物で同様の一般状態の変化及び剖検所見が認められていないことから，ラゼルチニブに関連した死亡ではないと考えられた。

生存例の一般状態の変化として，25 mg/kg/日以上の群で糞量減少のみが認められた。45 mg/kg/日群では，体重及び摂餌量の減少が認められた。

胎児の発生及び生存に対するラゼルチニブの影響はみられず，胎児検査で異常は認められなかった。45 mg/kg/日群の胎児で尾椎の配列異常及び舌骨の未骨化の発現頻度の増加が認められ

た。尾椎の配列異常は，対照群ではみられなかったのに対し，45 mg/kg/日群の母動物 2 例，胎児 2 例で第 14 尾椎の異常又は第 1 及び 13 尾椎の複合異常が認められた（発現頻度は胎児：1.35%，母動物：13%）。本試験における発現頻度は，試験施設の背景値（胎児：0.56%，母動物：6%）の範囲外であったが，対照群との比較において統計学的有意差はみられず，この他にラゼルチニブに関連した骨格異常が認められなかった。舌骨の未骨化は，対照群では母動物 2 例，胎児 2 例にみられたのに対し，45 mg/kg/日群では母動物 3 例，胎児 4 例に認められた（発現頻度は胎児：2.19%，母動物：20%）。45 mg/kg/日群の発現頻度は，試験施設の背景値（胎児：5.92%，母動物：18%）の範囲外であったが，対照群との比較において統計学的有意差はみられず，ラゼルチニブに関連した骨化進行度の低下が認められなかった。これらのことから，尾椎の配列異常及び舌骨の未骨化の発現頻度の増加の毒性学的意義は低いものと判断した。なお，骨化遅延は一過性であり，一般に出生後早期に消失する。胎児発生の異常を示す変化ではないとされ，毒性変化ではないと考えられている（DeSesso 2018）。

TK 試験では，おおむね用量比を上回る曝露量の増加が認められた（表 2.6.6-11）。

以上のとおり，45 mg/kg/日群で毒性と考えられる体重及び摂餌量の減少が発現し，妊娠 17 又は 18 日に関連する瀕死・死亡が雌 5 例に認められた。高用量（45 mg/kg/日）群においても，胎児の生存率，発育及び形態に対するラゼルチニブの影響は認められなかった。したがって，本試験の NOAEL は，母動物の一般毒性に対しては 25 mg/kg/日，胎児の発生に対しては 45 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6-11 ウサギ胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

Parameter		Dose (mg/kg/day)		
		5	25 (Maternal Toxicity NOAEL)	45 (Fetal Toxicity NOAEL)
C_{max} (ng/mL)	GD 19	27.9	249	505
AUC_{24h} (ng·h/mL)	GD 19	108	1000	3240

3 females/group
Source: 4.2.3.5.2.4/8383620

2.6.6.7 局所刺激性試験

ラゼルチニブの予定臨床投与経路は経口投与であるため，局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

その他の毒性試験についての概要表は【2.6.7.17】に示す。

2.6.6.8.1 不純物の安全性評価

2 試験のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施し，不純物の安全性について評価した。最初の試験では分解不純物であるラゼルチニブの 不純物A* を評価した。次の試験では，製造中の[redacted]が[redacted]した場合の安全性を確認するために，ラゼルチニブの 不純物B* を評価した【3.2.S.3.2】。

不純物の安全性評価では，ラゼルチニブメシル酸塩を，脱イオン水で調製した 0.5%メチルセルロース水溶液に溶解又は懸濁した投与液を経口投与した。

2.6.6.8.1.1 ラゼルチニブ 不純物A* の安全性評価（TOX14158，GLP）

（資料番号 4.2.3.7.6.1）

【方法】

本試験では，1 群雄 10 例の Sprague-Dawley ラットに， 不純物A* 添加又は非添加のラゼルチニブメシル酸塩を 0（媒体）及び 25 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。 不純物A* 添加ラゼルチニブにおける 不純物A* 濃度は [redacted]%であり，不純物用量は [redacted] mg/kg/日であった【3.2.S.3.2-1.4】。本試験では，死亡発現状況及び一般状態観察，体重及び摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及び TK 試験を実施した。

【結果】

本試験で死亡はみられず，投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。投薬群では，Day 1～8 に一過性の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。不純物添加群及び非添加群の体重増加量及び体重に差は認められなかった。

血液学的検査では，不純物添加群で好中球数の増加が認められた。血液凝固系検査では，不純物非添加群でフィブリノゲンの増加が認められた。血液生化学的検査では，不純物添加群及び非添加群でアルブミンの減少，非添加群でグロブリン及びコレステロールの増加，A/G 比及びカルシウムの減少がみられ，添加群でトリグリセリドの減少が認められた。いずれも軽微な変化であり，関連する病理組織学的変化がみられないことから，毒性変化ではないと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

TK 試験では， 不純物A* 添加の有無にかかわらずラゼルチニブの曝露量は同様であった（Day 28 の C_{max} は不純物添加群：468 ng/mL，非添加群：562 ng/mL，AUC_{24h} は不純物添加群：8070 ng·h/mL，非添加群：9410 ng·h/mL）。

以上のとおり，本試験では， 不純物A* 添加の有無にかかわらず良好な忍容性が認められ，不純物に起因した明らかな毒性プロファイルの違いは認められなかった。

2.6.6.8.1.2 ラゼルチニブ 不純物B* の安全性評価（TOX16062，GLP）

（資料番号 4.2.3.7.6.2）

【方法】

本試験では，1 群雌雄各 10 例の Sprague-Dawley ラットに， 不純物B* 添加又は非添加のラゼルチニブメシル酸塩を 0（媒体）及び 25 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与した。 不純物B* 添加ラゼルチニブにおける 不純物B* 濃度は [redacted]%であり，不純物用量は [redacted] mg/kg/日であった。本試験では，死亡発現状況及び一般状態の観察，体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及び TK 試験を実施した。

【結果】

本試験で死亡はみられず，ラゼルチニブに関連した一般状態の変化は認められなかった。ラゼルチニブ投与群では，Day 1～4 に体重増加量の減少が認められたが，Day 4～28 に回復した。摂餌量の減少が不純物添加群では Day 1～8 に，非添加群では Day 1～11 に認められた。眼科学的検査で異常は認められなかった。

血液学的検査では，不純物添加群の雌及び非添加群の雌雄で好中球数及び単球数の増加が認められた。血液凝固系検査では，不純物添加群及び非添加群の雌でフィブリノゲンの増加が認められた。血液生化学的検査では，不純物添加群及び非添加群で AST の増加，不純物添加群の雌及び非添加群の雌雄で ALT の増加，不純物添加群の雄及び非添加群の雄で総ビリルビンの増加及び ALP の減少，不純物添加群の雌でコレステロールの増加，不純物添加群及び非添加群の雌でトリグリセリド，アルブミン，A/G 比，カルシウムの減少が認められた。尿検査では，不純物添加群及び非添加群で pH の減少，不純物添加群及び非添加群の雌で尿量の減少及び尿比重の増加が認められた。これらの臨床検査値の変動は，いずれも軽微から軽度の変化であり，関連する病理組織学的変化がみられないことから，毒性変化ではないと判断した。

剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

TK 試験では，　不純物B*　添加の有無にかかわらずラゼルチニブの曝露量は同様であり，性差は認められなかった（Day 28 の C_{max} は不純物添加群：554 ng/mL，非添加群：462 ng/mL，AUC_{24h} は不純物添加群：9520 ng·h/mL，非添加群：7890 ng·h/mL，雌雄合算平均値）。

以上のとおり，本試験では，　不純物B*　添加の有無にかかわらず良好な忍容性が認められ，不純物に起因した明らかな毒性プロファイルの違いは認められなかった。

2.6.6.8.2　光毒性試験

ラゼルチニブは 290～700 nm の波長内で光吸収を示したため，*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験を実施した。

2.6.6.8.2.1　*In vitro* 光毒性試験（B[redacted]722，GLP）

（資料番号 4.2.3.7.7.1）

【方法】

BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞を用いたニュートラルレッド（NR）取り込み *in vitro* 光毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448）を 7.81～1000 μg/mL（限界濃度）までの濃度範囲でマウス 3T3 線維芽細胞を 1 時間処理した後，紫外線照射群では紫外線 A（UVA，5 J/cm^2）を 50 分間照射し，非照射群は暗所に静置した。その後，NR を抽出し 540 nm で吸光度を測定した。

【結果】

本試験では，ラゼルチニブの光毒性を示唆する反応は認められなかった。実験 1 及び 2 における光毒性係数（PIF）はいずれも 1，平均光作用（MPE）はそれぞれ-0.031 及び 0.006 であり，「光毒性なし」の判定基準（PIF < 2，MPE < 0.1）を満たすものであった。陽性対照（クロルプロマジン）では，疑似太陽光の照射により光毒性が惹起され，試験の妥当性が確認された。

以上のことから，本試験条件下においてラゼルチニブに光毒性はないものと考えられた。

2.6.6.8.2.2 *In vivo* 光毒性試験（TOX13829，GLP）

（資料番号 4.2.3.7.7.2）

【方法】

In vivo 光毒性試験では，1 群雌 5 例の Long-Evans 有色ラットにラゼルチニブメシル酸塩を 0（媒体），25，50 及び 75 mg/kg/日の用量で 6 日間反復経口投与し，最終投与の約 4 時間後に 42 分間の紫外線照射（UVA：10 J/cm^2 及び UVB：145 mJ/cm^2）を実施した。Day 5 の投与 4 時間後に採血し，血漿中薬物濃度を測定した。

【結果】

ラゼルチニブ投与群では，紫外線照射前の Day 6 から用量依存的な皮膚反応が認められた。高用量（75 mg/kg/日）群の皮膚反応は顕著であり，背側皮膚で落屑（グレード 1：ごく軽度の鱗屑，グレード 2：明瞭な鱗屑），赤色変色及び痂疲が認められた。重篤な皮膚反応が持続したため，同群の全例は紫外線照射を行わずに安楽死させた。

本試験条件下において，25 及び 50 mg/kg/日群では紫外線照射による皮膚反応は惹起されず，光毒性を示唆する眼科学的変化及び眼の病理組織学的変化は認められなかった。

以上のことから，光毒性に対する NOAEL は 50 mg/kg/日と考えられた。同群の平均血漿中薬物濃度は 1594 ng/mL であった。

2.6.6.8.3 皮膚感作性及び眼刺激性試験

労働者の安全性サポートを目的として，ラゼルチニブメシル酸塩の皮膚感作性及び眼刺激性を評価した。

2.6.6.8.3.1 マウス局所リンパ節アッセイ（TOX13820，GLP）

（資料番号 4.2.3.7.7.3）

【方法】

CBA/J 雌マウスを用いた局所リンパ節アッセイにより，ラゼルチニブの皮膚感作性を評価した。1 群雌 5 例の雌マウスに，DMSO に溶解したラゼルチニブを 0%（媒体），2%，10%及び 30%の濃度で，耳介腹側表面に 3 日間反復塗布した。最終投与 3 日後に ^{3}H-メチルチミジンを静脈内投与し，投与 5 時間後，耳介リンパ節細胞数を計測し SI を算出した。SI が 3 以上を「皮膚感作性物質の可能性あり」と判定した。

【結果】

試験の結果，2%，10%及び 30%群のマウスにおける SI は，それぞれ 1.6，8.8 及び 11.6 であり，ラゼルチニブの SI は 3 以上と推定された。SI に濃度依存性が認められることから，SI = 3 となるラゼルチニブの推定濃度は 3.6%と算出された。

以上のことから，ラゼルチニブは皮膚感作物質に分類された。

2.6.6.8.3.2 *In vitro* 眼刺激性試験（TOX13821，GLP）

（資料番号 4.2.3.7.7.4）

【方法】

BCOP 試験法により，ラゼルチニブの眼刺激性を評価した。ラゼルチニブを 320.9～345.6 mg の用量で，摘出ウシ角膜上皮細胞を約 4 時間処理した後，角膜の混濁度及び透過性の変化量を測定し，ラゼルチニブによる損傷を評価した。

【結果】

試験の結果，ラゼルチニブ処理した角膜における混濁度は 3.4～8.0，透過性は 0.012～0.285 であり，*in vitro* 刺激性スコア（IVIS）は 7.8（7.3～8.3）であった。

以上のとおり，ラゼルチニブの IVIS は 3 < IVIS ≤ 55 であり，IVIS による眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関する UN GHS 分類により，ラゼルチニブは「単独では予測不能」に分類された（眼の刺激性／重篤な損傷性の判定基準を満たすものではなかった）。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 一般毒性

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験でみられたほとんどの変化は，ラゼルチニブによる EGFR 阻害又はその二次的変化によるものと考えられた。上皮系細胞を含む広範な器官及び組織で，軽度の上皮萎縮，変性性びらん，炎症及び壊死が認められた。4 及び 13 週間反復投与毒性試験におけるラゼルチニブの標的器官は，ラットでは皮膚，眼，肝臓，腎臓，肺，十二指腸，骨髄，精巣，卵巣及び腟，イヌでは眼，心臓，肺，食道，空腸，腎臓及び精巣と考えられた。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（0，25，50，100/75 mg/kg/日）では，100 mg/kg/日群でラゼルチニブに関連した雌 2 例の瀕死例が認められたため，Day 21 から用量を 75 mg/kg/日に減量した。同群では，皮膚病変の発現頻度の増加，体重及び摂餌量の減少が認められた。50 mg/kg/日以上の群では，病理組織学的変化が肝臓（単細胞壊死），腎臓（腎乳頭壊死），十二指腸（絨毛の鈍化／融合）及び精巣（精細管変性）で認められた。ラットを用いた 4 週間反復投与ブリッジング試験では，ラゼルチニブの塩違いによる毒性プロファイルの差異は認められなかった。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験（0，12.5，25，50 mg/kg/日）では，瀕死・死亡が 3 例にみられ，一般状態の変化として流涎過多，脱毛，痂疲及び粗毛がみられ，病理組織学的変化として 50 mg/kg/日群の雌で腎臓の腎乳頭壊死が認められた。一般状態の変化（粗毛及び脱毛）を除くほとんどの変化は，8 週間の休薬による回復又は回復傾向が認められた。さらに，25 mg/kg/日以上の群の肺でみられた肺胞マクロファージ浸潤については，回復期間終了時には 50 mg/kg/日群で発現頻度及び程度の低下がみられ，雄では回復傾向が，雌では回復が認められた。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験（0，5，10，20 mg/kg/日）では，全ての群の雌で良好な忍容性が認められた。低・中用量群の雄では良好な忍容性がみられたが，高用量群では体重及び摂餌量の顕著な減少が認められ，雄 1 例を瀕死のため Day 23 に安楽死させた。病理組織学的検査では，5 mg/kg/日以上の群で，角膜及び食道の上皮萎縮，精巣の精細管変性，骨髄造血亢進，肝臓の単核細胞浸潤，10 mg/kg/日以上の群の精巣上体で混合細胞性炎症及び内腔精子減少，前立

腺の分泌低下，複数のリンパ系器官でリンパ球減少，20 mg/kg/日群の十二指腸で絨毛の鈍化／融合，皮膚の表皮萎縮及び腎臓の腎盂炎，雄 2 例の心臓で心筋及び血管の変性／壊死，混合細胞性炎症，血栓及び出血が認められた。2 例中 1 例は瀕死により早期安楽死させた個体であり，TnI の顕著な増加を伴う心臓の変性／壊死がみられ，心臓への影響が一般状態悪化の原因と考えられた。一部の変化では休薬による回復傾向が認められた。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験（0，2，4 及び 8 mg/kg/日）では，8 mg/kg/日群の雄 1 例を早期安楽死させ，2 mg/kg/日群では腎臓で腎乳頭の炎症，4 及び 8 mg/kg/日で肺の炎症及び過形成が認められた。

低分子キナーゼ阻害剤による心毒性はオンターゲット及びオフターゲットキナーゼ阻害により発現すると考えられる。低分子 TKI においても多くの既承認薬（クリゾチニブ，スニチニブ，ニロチニブ，ポナチニブ，イマチニブ）で，その臨床使用において心臓関連の有害事象が発現している（Force 2011; Oyakawa 2018; Singh 2020; Stevens 2015）。TKI により誘発される心血管系の副作用は多岐にわたり，心不全，左室機能不全，伝導異常，QT 延長，急性冠症候群，心筋損傷，動脈血栓症及び高血圧などが報告されている。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の高用量（20 mg/kg/日）群の雄 2 例で認められた心毒性の機序は不明であるが，高曝露量が心毒性の一因である可能性が考えられた。心毒性が認められた生存例の雄 1 例における Week 4 の曝露量は，同群の他の動物に比較して高値であり，予定臨床用量（1 日 1 回 240 mg）におけるヒト曝露量の 7 倍であった。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 8 mg/kg/日までの用量の長期間投与により，心臓の病理組織学的変化はみられず，TnI，QT 間隔，QTc 間隔及び心拍数の変化は認められなかった。8 mg/kg/日群の曝露量は，予定臨床用量におけるヒト曝露量の約 2 倍であった。

以上のとおり，発現した主な変化は，ラゼルチニブによる EGFR 阻害又はその二次的変化に一致していた。

2.6.6.9.2 遺伝毒性

標準的組み合わせによる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において，ラゼルチニブの遺伝毒性は認められなかった。復帰突然変異試験及び染色体異常試験は陰性であり，2000 mg/kg/日までの用量で 2 日間経口投与したラットを用いた小核試験も陰性であった。

2.6.6.9.3 生殖発生毒性

反復投与毒性試験の病理組織学的検査では，雌雄生殖器系組織への影響が認められた。ラットを用いた 4 週反復投与毒性試験では，精巣上体で管腔内細胞残屑，精巣の精細管変性，卵巣の黄体減少，子宮／腟の萎縮が認められた。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，卵巣の黄体減少及び子宮／腟の萎縮が認められた。イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，精巣の精細管変性，精巣上体で混合細胞性炎症，管腔内細胞残屑及び精子数減少，前立腺の分泌低下が認められた。他の低分子 EGFR 阻害剤の非臨床試験においても雌雄生殖器系で同様の変化が認められていることから，薬理作用（EGFR 阻害）に関連した変化と考えられた。

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験では，ラゼルチニブメシル酸塩の高用量（30 mg/kg/日）群で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められ，生殖に対する

NOAEL は 15 mg/kg/日と考えられた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，60 mg/kg/日群で母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）に関連した胎児体重の減少が認められた。したがって，ラットの母動物の一般毒性及び胎児発生に対する NOAEL は 30 mg/kg/日と考えられた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，45 mg/kg/日群で母動物毒性（死亡，体重及び摂餌量の減少），並びに胎児の骨格検査で尾椎の配列異常及び舌骨の未骨化が認められた。胎児の結果については毒性変化ではないと判断した。したがって，ウサギの母動物に一般毒性に対する NOAEL は 25 mg/kg/日，胎児発生に対する NOAEL は 45 mg/kg/日と考えられた。

ラゼルチニブの生殖発生毒性試験では，EGFR 阻害による既知の変化が認められた。生殖及び胚発生における EGFR の関与については，公表文献に詳述されている（Adamson 1990）。妊娠初期又は器官形成期における EGFR シグナル伝達の阻害は，胚致死を惹起する可能性がある。系統により異なるが，EGFR ノックアウトマウス又は EGFR 変異マウスでは，妊娠中期，出生時又は生後 20 日までに死亡した（Sibilia 1998）。他の既承認低分子 EGFR 阻害剤を使用したラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，ヒトと同程度又はわずかに上回る血漿中薬物濃度において胚・胎児死亡の増加，胎児体重の低下及び催奇形性が報告されている。

2.6.6.9.4 その他の毒性

分解物である　不純物A*　及び製造工程で[redacted]の[redacted]により生成する可能性がある　**不純物B***の安全性について，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験により評価した結果，不純物添加の有無にかかわらず，ラゼルチニブ投与群の毒性プロファイルに差は認められなかった。

In vitro 及び *in vivo* 光毒性試験において，ラゼルチニブの光毒性は認められなかった。

ラゼルチニブメシル酸塩は，マウスを用いた局所リンパ節アッセイでは皮膚感作性物質として分類され，BCOP 試験法による眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性の評価では，UN GHS 分類により「単独では予測不能」と分類された。

2.6.6.9.5 曝露量比及び結論

反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験における曝露量と予定臨床用量（1 日 1 回 240 mg）におけるヒト曝露量との比較を表 2.6.6-12 に示す。なお，非日本人と日本人の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められていない【2.7.2.3.1.4】。

表 2.6.6-12 非臨床試験の曝露量とヒト曝露量との比較

Species	GLP Study	Dose (mg/kg/day)	AUC (ng·h/mL)	Exposure multiple [a]	Study Number
			M / F	M / F	
Rat	4-week toxicity	50 (HNSTD)	20200 / 21900	3.1 / 3.3	8333736
Rat	13-week toxicity	25 (NOAEL)	11600 / 17500	1.8 / 2.7	8351378
Dog	4-week toxicity	10/20 (HNSTD)	11700 / 14900	1.8 / 2.3	8333737
Dog	13-week toxicity	4/8 (HNSTD)	5780 / 11700	0.9 / 1.8	8351379
Rat	embryo-fetal development	60 (LOAEL)	- / 28000	- / 4.3	8383617
		30 (maternal and developmental toxicity NOAEL)	- / 11100	- / 1.7	
Rabbit	embryo-fetal development	25 (maternal toxicity NOAEL)	- / 1000	- / 0.2	8383620
		45 (fetal toxicity NOAEL)	- / 3240	- / 0.5	

AUC = area under the plasma concentration-time profile; F = female; HNSTD = Highest non-severely toxic dose; LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level; M = male; NOAEL=no-observed-adverse-effect Level

[a] Exposure multiples were calculated using the steady-state AUC_{24h} of 6541.96 ng·h/mL at the 240 mg once daily recommended human dose obtained in the Phase I/II study 73841937NSC2001 (5.3.4.2.1) and AUC_{24h} on Day 28 in a 4-week rat, Day 26 in a 4-week dog, Week 13 in 13-week rat and dog repeat-dose toxicity GLP studies, and GD 17 in rat and GD 19 in rabbit embryo-fetal development GLP studies.

以上の非臨床毒性試験成績，並びに非臨床薬理試験及び薬物動態試験の成績から，ラゼルチニブは単独又はアミバンタマブとの併用において，EGFR 変異 NSCLC 成人患者に対する有効な治療となりうることが示唆され，想定される安全性リスクは進行がん患者において許容可能であると考えられた。

2.6.6.10 参考文献

Adamson ED. Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. Curr Top Dev Biol. 1990;24:1-29.

Carrier CA, et al. Hyperhidrosis in naïve purpose-bred beagle dogs (Canis familiaris). J Am Assoc Lab Anim Sci. 2011;50:396-400.

DeSesso JM, et al. Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies. Birth Defects Res. 2018;110:1157-87.

Force T, et al. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:111-26.

Hottendorf GH, et al. Lesions of spontaneous subclinical disease in beagle dogs. Vet Path. 1974;11:240-58.

Maxie MG, et al. Urinary System In Jubb, Kennedy, Palmer's Pathology of Domestic Animals. 2007. Vol. 2. Saunders Elsevier. Eds. M. Grant Maxie 5th edition, page 499.

Nitzsche D. Effect of maternal feed restriction on prenatal development in rats and rabbits - A review of published data. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;90:95-103.

Oyakawa T, et al. Crizotinib-induced simultaneous multiple cardiac toxicities. Invest New Drugs. 2018;36:949-51.

Prior H, et al. Justification for species selection for pharmaceutical toxicity studies. Tox Res. 2020;9:758-70.

Sibilia M, et al. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. EMBO J. 1998;17:719-31.

Singh AP, et al. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. Int J Cardiol. 2020;316:214-21.

Stevens PL, et al. Cardiotoxicity due to chemotherapy: the role of biomarkers. Curr Cardiol Rep. 2015;17:603.

Confidential

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Test Article [a]	Dose (mg/kg/day) [b]	Batch Number	TK	GLP	Test Facility	Study Number/ CTD Location
Single-Dose Toxicity										
	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	single dose	YH25448	0, 200, 600, 2000	[redacted]	No	Yes	[redacted], USA	8333717/ 4.2.3.1.1
	Rat/SD	Intravenous (50 mM citric acid in saline, pH 2.0)	single dose	YH25448	0, 20, 40, 80	[redacted]	No	Yes	[redacted], Republic of Korea	G115165/ 4.2.3.1.2
Repeat-Dose Toxicity										
	Rat/SD	Oral, gavage (NMP/PEG400/50 mM citric acid, 5/50/45, v/v/v in purified water)	1 week	YH25448	0, 62.5, 125, 250	[redacted]	Yes	No	[redacted], Republic of Korea	RDTE[redacted]112/ 4.2.3.2.1
	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid, pH 3.0-3.2)	2 weeks	YH25448	0, 50, 100, 150	[redacted]	Yes	No	[redacted], USA	8333730/ 4.2.3.2.2
	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	4 weeks + 2-week recovery	YH25448	0, 25, 50 (HNSTD), 100/75 (STD_{10}) [c]	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	8333736/ 4.2.3.2.3
	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC)	4 weeks	YH25448A	0, 25, 50	[redacted]	No	Yes	[redacted], Republic of Korea	B[redacted]433 [d]/ 4.2.3.2.4
	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	13 weeks + 8-week recovery	YH25448A	0, 12.5, 25, 50	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	8351378/ 4.2.3.2.5

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Test Article [a]	Dose (mg/kg/day) [b]	Batch Number	TK	GLP	Test Facility	Study Number/ CTD Location
Repeat-Dose Toxicity (cont.)										
	Dog/Beagle	Oral, gavage (NMP/PEG400/50 mM citric acid, 5/50/45, v/v/v in purified water)	1 week	[redacted]-1480	15, 30	[redacted]	Yes	No	[redacted], China	59503-[redacted]-213/ 4.2.3.2.6
	Dog/Beagle	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	Phase1: Dose escalation	YH25448	30 (Days 1-3), 60 (Days 4-6), 90 (Day 8)	[redacted]	No	Yes	[redacted], [redacted], USA	8333735/ 4.2.3.2.7
			Phase 2: 2 weeks	YH25448	0, 15, 30, 50	[redacted]	Yes			
	Dog/Beagle	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	4 weeks + 2-week recovery	YH25448	0, 5, 10 (HNSTD for M), 20 (HNSTD for F) [e]	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], [redacted], USA	8333737/ 4.2.3.2.8
	Dog/Beagle	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	13 weeks + 8-week recovery	YH25448A	0, 2 (for F), 4 (HNSTD for M), 8 (HNSTD for F) [f]	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], [redacted], USA	8351379/ 4.2.3.2.9

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Test Article [a]	Dose (mg/kg/day)	Batch Number	TK	GLP	Test Facility	Study Number/ CTD Location
Genotoxicity										
Bacterial reverse mutation (Ames) test	*S. typhimurium* and *E. coli*	In vitro (dimethyl sulfoxide)	-	YH25448	0, 2.5 - 200 µg/plate [g]	[redacted]	No	Yes	[redacted], Republic of Korea	G115167/ 4.2.3.3.1.1
Mammalian CA test	Chinese hamster lung cells	In vitro (dimethyl sulfoxide)	-	YH25448	6h +S9 0, 5, 10, 12.5, 15, 16 µg/mL 6h -S9 0, 0.5, 1, 2, 3, 4 µg/mL 22h -S9 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 2.5 µg/mL	[redacted]	No	Yes	[redacted], Republic of Korea	G115168/ 4.2.3.3.1.2
Micronucleus test	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	2 days	YH25448	0, 500, 1000, 2000	[redacted]	No	Yes	[redacted], [redacted], USA	8333716/ 4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity No studies conducted										

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Test Article [a]	Dose (mg/kg/day)	Batch Number	TK	GLP	Test Facility	Study Number/ CTD Location
Reproductive and Developmental Toxicity										
FEED toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	M: 10 weeks starting 29 days prior to pairing F: 15 days before pairing through GD 7	YH25448A	0, 7.5, 15 (fertility), 30 (parental toxicity)	[redacted]	No	Yes	[redacted], USA	8383615/ 4.2.3.5.1.1
DRF EFD toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	GD6 to GD17	YH25448A	0, 7.5, 30, 75	[redacted]	No	No	[redacted], USA	8383616/ 4.2.3.5.2.1
EFD toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	GD6 to GD17	YH25448A	0, 7.5, 30 (maternal & developmental toxicity), 60	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	8383617/ 4.2.3.5.2.2
DRF EFD toxicity	Rabbit/NZW	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	GD7 to GD19	YH25448A	0, 5, 25, 50, 75	[redacted]	No	No	[redacted], USA	8383618/ 4.2.3.5.2.3
EFD toxicity	Rabbit/NZW	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	GD7 to GD19	YH25448A	0, 5, 25 (maternal toxicity), 45 (developmental toxicity	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	8383620/ 4.2.3.5.2.4
Local Tolerance No studies conducted										

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Test Article [a]	Dose (mg/kg/day)	Batch Number	TK	GLP	Test Facility	Study Number/ CTD Location
Other Toxicity										
Qualification for lazertinib 不純物A*, a specified impurity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RODI water, pH 3)	4 weeks	JNJ-73841937 JNJ-73841937 with 不純物A*	0, 25 ± [redacted] 不純物A*	[redacted] (without 不純物A*) [redacted] (with 不純物A*)	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14158/ 4.2.3.7.6.1
Qualification for lazertinib 不純物B*, not an identified impurity [h]	Rat/SD	Oral gavage (0.5% MC in DI water, pH 3)	4 weeks	JNJ-73841937 JNJ-73841937 with 不純物B*	25 ± [redacted] 不純物B*	[redacted] (without 不純物B*) [redacted] (with 不純物B*)	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX16062/ 4.2.3.7.6.2
Phototoxicity – NRU test	Mouse 3T3 cells	In vitro (ethanol in DMEM)	-	YH25448	7.81 - 1000 µg/mL ± UVR	[redacted]	No	Yes	[redacted], Republic of Korea	B[redacted]722/ 4.2.3.7.7.1
Phototoxicity in pigmented rat	Rat/ Long-Evans	Oral, gavage (0.5% MC in RODI water)	6 days	JNJ-73841937	0, 25, 50, 75 + UVR after last dose [i]	[redacted]	No	Yes	[redacted], USA	TOX13829/ 4.2.3.7.7.2

(Continued)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Test Article [a]	Dose (mg/kg/day) [b]	Batch Number	TK	GLP	Test Facility	Study Number/ CTD Location
Other Toxicity										
LLNA (skin sensitization potential)	Mouse/ CBA/J	Topical (dimethyl sulfoxide)	3 days	JNJ-73841937	0%, 2%, 10%, 30%	[redacted]	No	Yes	[redacted], The Netherlands	TOX13820/ 4.2.3.7.7.3
BCOP test (eye irritation potential)	Bovine corneas	In vitro (powder)	4 hours	JNJ-73841937	320.9 to 345.6 mg	[redacted]	No	Yes	[redacted], The Netherlands	TOX13821/ 4.2.3.7.7.4

[a] Nonclinical studies with lazertinib were conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development.
[b] Unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL is underlined. For Reproductive and Developmental Toxicity, the NOAEL is underlined and identified.
[c] In the 4-week rat study with a 2-week recovery period (8333736), 50 mg/kg/day was the HNSTD (used to calculate exposure multiple) and 100/75 mg/kg/day was the SDT_{10}. The high dose was reduced from 100 to 75 mg/kg/day starting on Day 21 due to 2 deaths at 100 mg/kg/day (1 female in the TK group on Day 12 and 1 female in the main study group on Day 16).
[d] B[redacted]433 was a bridging 4-week rat study to support a formulation change from lazertinib free base to the mesylate salt.
[e] In the 4-week dog study (8333737), a NOAEL was not established. The HNSTD of 10 mg/kg day for males and 20 mg/kg day for females was used to calculate exposure multiples.
[f] In the 13-week dog study with an 8-week recovery period (8351379), the NOAEL was 2 mg/kg/day in females and not established in males. The HNSTD of 4 mg/kg/day in males and 8 mg/kg/day in females was used to calculate exposure multiples.
[g] In the bacterial reverse mutation assay (G115167), 2 independent experiments were performed, with metabolic activation by Aroclor 1254-induced rat liver S9 in the first experiment and human liver S9 in the second experiment.
[h] The qualification toxicology study for the lazertinib 不純物B* (TOX16062) was conducted to understand the risk of potential [redacted] during commercial manufacture.
[i] In the in vivo rat phototoxicity study (TOX13829), all animals in the 75 mg/kg/day group were euthanized prior to UVR exposure.

BCOP = bovine corneal opacity and permeability; CA = chromosome aberration; DRF = dose-range finding; DI = deionized water; DMEM = Dulbecco's Modified Eagle's Medium; EFD = embryo-fetal development; F = female; FEED = fertility and early embryonic development; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]-1480 = lazertinib free base; JNJ-73841937 = lazertinib mesylate (lazertinib methane sulphonate); LLNA = local lymph node assay; M = male; MC = methylcellulose; NMP = N-methyl-2-pyrrolidone; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; NZW = New Zealand White; PEG = polyethylene glycol; RO = reverse osmosis; RODI = reverse osmosis deionized; S9 = metabolic activation (supernatant fraction obtained from liver homogenate); SD = Sprague-Dawley; STD_{10} = Severely Toxic Dose 10; TK = toxicokinetics; USA = United States of America; UVR = ultraviolet radiation; YH25448 = lazertinib free base; YH25448A = lazertinib mesylate

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Dose (mg/kg/day)	GLP	Study Number/ Location in CTD
1-week DRF repeat-dose toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (NMP/PEG400/50 mM citric acid, 5/50/45, v/v/v in purified water)	0, 62.5, 125, 250	No	RDTE[redacted]112/ 4.2.3.2.1
2-week repeat-dose toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid, pH 3.0-3.2)	0, 50, 100, 150	No	8333730/ 4.2.3.2.2
4-week repeat-dose toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	0, 25, 50, 100/75 [b]	Yes	8333736/ 4.2.3.2.3
13-week repeat-dose toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	0, 12.5, 25, 50	Yes	8351378/ 4.2.3.2.5
1-week repeat-dose toxicity	Dog/Beagle	Oral, gavage (NMP/PEG400/50 mM citric acid, 5/50/45, v/v/v)	15, 30	No	59503-[redacted]-213/ 4.2.3.2.6
2-week (phase 2) repeat-dose toxicity	Dog/Beagle	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	0, 15, 30, 50	Yes	8333735/ 4.2.3.2.7
4-week repeat-dose toxicity	Dog/Beagle	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	0, 5, 10, 20	Yes	8333737/ 4.2.3.2.8
13-week repeat-dose toxicity	Dog/Beagle	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	0, 2, 4, 8	Yes	8351379/ 4.2.3.2.9
EFD toxicity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	0, 7.5, 30, 60	Yes	8383617/ 4.2.3.5.2.2
EFD toxicity	Rabbit/NZW	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	0, 5, 25, 45	Yes	8383620/ 4.2.3.5.2.4
4-week qualification toxicity for lazertinib 不純物A* , a specified impurity	Rat/SD	Oral, gavage (0.5% MC in RODI water, pH 3)	25 mg (± [redacted] 不純物A*)	Yes	TOX14158/ 4.2.3.7.6.1
4-week qualification toxicity for lazertinib 不純物B* , not an identified impurity [c]	Rat/SD	Oral gavage (0.5% MC in DI water, pH 3)	25 mg (± [redacted] 不純物B*)	Yes	TOX16062/ 4.2.3.7.6.2

[a] Nonclinical studies with lazertinib were conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development.

[b] In the 4-week rat study with a 2-week recovery period (8333736), the high dose was reduced from 100 to 75 mg/kg/day starting on Day 21 due to 2 deaths at 100 mg/kg/day (1 female in the toxicokinetics group on Day 12 and 1 female in the main study group on Day 16).

[c] The qualification toxicology study for the lazertinib 不純物B* (TOX16062) was conducted to understand the risk of potential [redacted] during commercial manufacture.

DI = deionized water; EFD = embryo-fetal development; GLP = Good Laboratory Practice; MC = methylcellulose; NMP = N-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; RO = reverse osmosis; RODI = reverse osmosis deionized; NZW = New Zealand White; SD = Sprague-Dawley

Confidential

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

Test Article: Lazertinib [a]

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	(Study Number/CTD Location)	Steady-State AUC_{24h} (ng·h/mL)					
			Rat		Rabbit		Dog	
			M	F	M	F	M	F
2	13 weeks, oral toxicity (GLP)	(8351379/4.2.3.2.9)					3380	2400
4	13 weeks, oral toxicity (GLP)	(8351379/4.2.3.2.9)					5780	5500
5	4 weeks, oral toxicity (GLP)	(8333737/4.2.3.2.8)					7940	6400
	GD7-19, EFD oral toxicity (GLP)	(8383620/4.2.3.5.2.4)				108		
7.5	GD6-17, EFD oral toxicity (GLP)	(8383617/4.2.3.5.2.2)		2980				
8	13 weeks, oral toxicity (GLP)	(8351379/4.2.3.2.9)					14600	11700
10	4 weeks, oral toxicity (GLP)	(8333737/4.2.3.2.8)					11700	9690
12.5	13 weeks, oral toxicity (GLP)	(8351378/4.2.3.2.5)	5980	9280				
15	2 weeks, oral toxicity (phase 2) (GLP)	(8333735/4.2.3.2.7)					31700	20600
	1 week, oral toxicity	(59503-[redacted]-213/4.2.3.2.6)					39896	-
20	4 weeks, oral toxicity (GLP)	(8333737/4.2.3.2.8)					31500	14900
25	4 weeks, oral toxicity (GLP)	(8333736/4.2.3.2.3)	4500	6670				
	13 weeks, oral toxicity (GLP)	(8351378/4.2.3.2.5)	11600	17500				
	GD7-19, EFD oral toxicity (GLP)	(8383620/4.2.3.5.2.4)				1000		
30	2 weeks, oral toxicity (phase 2) (GLP)	(8333735/4.2.3.2.7)					67700	42800
	1 week, oral toxicity	(59503-[redacted]-213/4.2.3.2.6)					67501	-
	GD6-17, EFD oral toxicity (GLP)	(8383617/4.2.3.5.2.2)		11100				
45	GD7-19, EFD oral toxicity (GLP)	(8383620/4.2.3.5.2.4)				3240		
50	2 weeks, oral toxicity	(8333730/4.2.3.2.2)	12900	22400				
	2-weeks, oral toxicity (phase 2) (GLP)	(8333735/4.2.3.2)					- [b]	- [b]
	4 weeks, oral toxicity (GLP)	(8333736/4.2.3.2.3)	20200	21900				
	13 weeks, oral toxicity (GLP)	(8351378/4.2.3.2.5)	26400	33800				
60	GD6-17, EFD oral toxicity (GLP)	(8383617/4.2.3.5.2.2)		28000				
62.5	1 week, oral DRF toxicity	(RDTE[redacted]112/4.2.3.2.1)	10970	-				

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	(Study Number/CTD Location)	Steady-State AUC_{24h} (ng·h/mL)					
			Rat		Rabbit		Dog	
			M	F	M	F	M	F
100	2 weeks, oral toxicity	(8333730/4.2.3.2.2)	23100	35300				
100/75 [c]	4 weeks, oral toxicity (GLP)	(8333736/4.2.3.2.3)	24900	33200				
125	1 week, oral DRF toxicity	(RDTE[redacted]112/4.2.3.2.1)	24195	-				
150	2 weeks, oral toxicity	(8333730/4.2.3.2.2)	- [d]	- [d]				
250	1 week, oral DRF toxicity	(RDTE[redacted]112/4.2.3.2.1)	68193	-				

Note: Exposure values (AUC_{24h}) at the end of the dosing period, unless noted. Qualification studies are not included.

[a] Nonclinical studies with lazertinib were conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development. See Table 2.6.7.1 for test article.
[b] In the 2-week dog study (8333735), the 50 mg/kg/day high dose was not tolerated and animals were sacrificed on Day 7.
[c] In the 4-week rat study (8333736), the high dose was reduced from 100 to 75 mg/kg/day starting on Day 21 due to 2 deaths at 100 mg/kg/day (1 female in the toxicokinetics group on Day 12 and 1 female in the main study group on Day 16).
[d] In the 2-week rat study, the 150 mg/kg/day high-dose group animals were sacrificed early and not replaced; therefore toxicokinetic evaluation was not performed.

AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours after the last dose; DRF = dose-range finding; EFD = embryo-fetal development; F = female; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表

Test Article: Lazertinib [a]

Proposed Specification	Purity (%)	Specified Impurities (%) [c] Lazertinib 不純物E*	Specified Impurities (%) [c] Lazertinib 不純物A*	Type of Study	Study Number/ CTD Location
Batch /Lot Number [b]					
				1-week DRF oral toxicity in dogs	59503-[redacted]-213/4.2.3.2.6
				single-dose oral toxicity in rats (GLP)	8333717/4.2.3.1.1
				single-dose intravenous toxicity in rats (GLP)	G115165/4.2.3.1.2
				1-week DRF oral toxicity in rats	RDTE[redacted]112/4.2.3.2.1
				2-week oral toxicity in rats	8333730/4.2.3.2.2
				4-week oral toxicity in rats with a 2-week recovery period (GLP)	8333736/4.2.3.2.3
				1-week DRF and 2-week oral toxicity in dogs	8333735/4.2.3.2.7
				4-week oral toxicity in dogs with a 2-week recovery period (GLP)	8333737/4.2.3.2.8
				micronucleus assay in rat bone marrow (GLP)	8333716/4.2.3.3.2.1
				in vitro phototoxicity (GLP)	B[redacted]722/4.2.3.7.7.1
				4-week oral toxicity in rats (GLP)	B[redacted]433/4.2.3.2.4
				13-week oral toxicity in rats with an 8-week recovery period (GLP)	8351378/4.2.3.2.5
				13-week oral toxicity in dogs with an 8-week recovery period (GLP)	8351379/4.2.3.2.9
				fertility and early embryonic development oral toxicity in rats (GLP)	8383615/4.2.3.5.1.1
				embryo-fetal development DRF oral toxicity in rats	8383616/4.2.3.5.2.1
				embryo-fetal development oral toxicity in rats (GLP)	8383617/4.2.3.5.2.2
				embryo-fetal development DRF oral toxicity in rabbits	8383618/4.2.3.5.2.3
				embryo-fetal development oral toxicity in rabbits (GLP)	8383620/4.2.3.5.2.4
		[d]		bacterial reverse mutation (Ames) assay (GLP)	G115167/4.2.3.3.1.1
				chromosome aberration assay (GLP)	G115168/4.2.3.3.1.2
				murine local lymph node assay (skin sensitization potential) (GLP)	TOX13820/4.2.3.7.7.3
				bovine corneal opacity and permeability test (eye irritation potential) (GLP)	TOX13821/4.2.3.7.7.4

(Continued)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]					
Proposed Specification	**Purity (%)**	**Specified Impurities (%) [c]** 不純物E*	**Lazertinib** 不純物A*	**Type of Study**	**Study Number/ CTD Location**
Batch /Lot Number [b]					
	%			4-week qualification toxicity in rats for lazertinib 不純物A* (GLP)	TOX14158/4.2.3.7.6.1
[e]			[e]	4-week qualification toxicity in rats for lazertinib 不純物A* (GLP)	TOX14158/4.2.3.7.6.1
				4-week qualification oral toxicity in rats for lazertinib 不純物B* (GLP)	TOX16062/4.2.3.7.6.2
[f]				4-week qualification oral toxicity in rats for lazertinib 不純物B* (GLP)	TOX16062/4.2.3.7.6.2
/				phototoxicity in pigmented rats after oral administration (GLP)	TOX13829/4.2.3.7.7.2

Sources:
Proposed Specification: TV-SPEC-60274
Mod3.2.S.3.2 for batch , , , , , and ; Mod3.2.S.3.2/Tab5 and CoA for batch . For batch , the amended CoA was not included in study reports and is provided in Mod3.2.R. For batch/lot , the report for the 1-week dog study (59503- -213) included information on the percentage of lazertinib only.

[a] Nonclinical studies with lazertinib were conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development. See Table 2.6.7.1 for test article.
[b] Lazertinib is the free base anhydrous for batch , mesylate monohydrate (methane sulphonate) for batches , , and .
[c] The lazertinib 不純物A* and 不純物E* impurities have been qualified in toxicology studies. 不純物A* , a synthesis and degradation 不純物A* , is the only impurity observed at or above the reporting threshold (0.05%) in representative batches of the drug substance manufactured according to the proposed commercial process and during long term stability testing. 不純物E* , an intermediate 不純物B* , was observed at release at the reporting threshold in drug substance batch that was used in clinical development. Refer to Mod3.2.S.3.2 for additional information on impurities.
[d] Batch CoA identifies the single largest impurity by HPLC as RRT present at %.
[e] Batch had % lazertinib 不純物A* , a specified impurity, to allow for toxicological qualification.
[f] Batch had % lazertinib 不純物B* to allow for toxicological qualification to understand the risk of potential during commercial manufacture. Lazertinib 不純物B* is not an identified impurity.

CoA = certificate of analysis; DRF = dose range-finding; GLP = Good Laboratory Practice; NR = not reported in CoA; RRT = relative retention time

＊新薬承認情報提供時に置換

Confidential

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: Lazertinib (YH25448)

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Dose (mg/kg)	Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number/ CTD Location
Rat/SD 5/sex/group	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid in RO water, pH 3.0-3.2)	0, 200, 600, 2000	600	2000	200 & 600 mg/kg: Well tolerated. No mortality. Non-adverse piloerection at 600 mg/kg. 2000 mg/kg: Not tolerated. Early group sacrifice on Day 8 due to severity of lower body weight and food consumption, and clinical signs of hunched/thin appearance, mucoid feces, piloerection, squinting of eyes, red/blue discolored and protruding penis, and discolored hair coat. Macroscopic findings limited to the stomach (abnormal, firm luminal contents and large, nonglandular mucosa) in all animals. A definitive cause of death could not be determined based on macroscopic evaluation; microscopic evaluations were not performed.	8333717/ 4.2.3.1.1
Rat/SD 5/sex/group	Intravenous (50 mM citric acid in saline, pH 2.0)	0, 20, 40, 80	80 however 40 and 80 mg/kg deemed not accurately assessed	>20	Toxicity at 40 and 80 mg/kg deemed not accurately assessed because measured lazertinib concentrations in dose formulations were 56.4% and 6.1% of nominal values. No mortality, or test-article-related clinical signs, body weight changes, or macroscopic observations.	G115165/ 4.2.3.1.2

MC = methylcellulose; NA = not applicable; RO = reverse osmosis; SD = Sprague-Dawley; YH25448 = lazertinib free base

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Lazertinib [a]

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Test Article	Daily Doses (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number/ CTD Location
Rat/SD 5M/group (6M/satellite TK group)	Oral, gavage (NMP/PEG400/ 50 mM citric acid, 5/50/45, v/v/v)	1 Week	YH25448	62.5, 125, 250	NA	MTD: 125 to 250 mg/kg/day 62.5 mg/kg/day: No toxicologically adverse findings but rough and/or pale, decreased elasticity of kidneys. ≥125 mg/kg/day: Clinical signs of reddish perinasal/facial stain. Rough, enlarged and/or pale kidneys, dark spleen, and rough liver. 250 mg/kg/day: Clinical signs of partial eyelid closure, hunched posture, inanimation, mucoid stool, diarrhea, and emaciation. Decreases in body weight and food consumption. Hematology: minimal increases (<2-fold) in WBC, RBC, Hb, HCT, and PLT. Clinical chemistry: mild increases (<3-fold) in T-BIL, BUN, and CRE. Small kidneys, spleen, heart, and thymus with lower organ weights, enlarged adrenal gland with higher organ weight, and higher testes weight.	RDTE[redacted]112/ 4.2.3.2.1

(Continued)

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Test Article	Doses (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number/ CTD Location
SD Rat 5/sex/group (6/sex//satellite TK treated group, 3/sex/satellite TK control group)	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid, pH 3.0-3.2)	2 Weeks	YH25448	0, 50, 100, 150	NA	MTD: 100 mg/kg/day 50 & 100 mg/kg/day: Decreases in mean body weights and food consumption from Days 1 through 4 with partial to complete recovery compared to the controls from Days 4 through 14. ≥50 mg/kg/day: Clinical chemistry effects consistent with decreased food consumption, dehydration, and hepatocellular alterations. Mildly lower total protein and albumin (M at ≥50 mg/kg/day, F at ≥100 mg/kg/day). Mildly lower albumin:globulin ratio (M&F at ≥100 mg/kg/day) and lower alkaline phosphatase activity (M at ≥100 mg/kg/day, F at 150 mg/kg/day). Minimal increases (<2-fold) in ALT and AST in M at ≥100 mg/kg/day and mild increases (<3-fold) in ALT and slight increase (<2-fold) in AST in F at ≥50 mg/kg/day suggested possible minor hepatocellular alteration. Additional evidence of possible mild inflammation observed on Day 15 at 50 or 100 mg/kg/day included minimally to mildly higher white blood cell count, attributed to mildly to moderately higher absolute neutrophil count and minimally higher absolute monocyte count at these doses. Mildly lower red blood cell mass at ≥100 mg/kg/day and mildly lower reticulocyte count at 150 mg/kg/day may have been related to decreased red blood cell production due to inflammation and/or decreased food consumption. 150 mg/kg/day: Early sacrifice (Day 8) due to decreases in mean body weights and food consumption. Clinical findings included thin, hunched, dehydrated, and hypoactive appearance, piloerection, pale appearance of entire body, squinting of eyes, liquid feces, and/or discolored hair coat.	8333730/ 4.2.3.2.2

(Continued)

Confidential

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Test Article	Doses (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number/ CTD Location
Rat/SD 6/sex/group	Oral, gavage (0.5% MC)	4 Weeks	YH25448A	0, 25, 50 [b]	25	MTD: 50 mg/kg/day 25 mg/kg/day: No adverse changes. 50 mg/kg/day: Transient but significant body weight decrease in F (possibly secondary to decreased food consumption) and significant decrease of RBC parameters and lymphocytes, and increased WBC and neutrophils in F. Adverse histopathological changes in liver (Kupffer cell hypertrophy/single cell necrosis accompanying increase of ALT, AST), hair follicle (degeneration/inflammation), and female reproductive organs (increased number of atretic ovarian follicles and vaginal atrophy/mucification).	B[redacted]433/ 4.2.3.2.4
Dog/Beagle 3M	Oral, gavage (NMP/PEG400/ 50 mM citric acid, 5/50/45, v/v/v)	1 Week	[redacted]-1480	15, 30	NA	MTD: 30 mg/kg/day 15 & 30 mg/kg: Clinical signs (soft stool, emesis, pink/red conjunctiva were not test-article related or could not be attributed to lazertinib due to lack of both a control group and dose response. Slight decreases in body weight.	59503-[redacted]-213/ 4.2.3.2.6

(Continued)

Confidential

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Test Article	Doses (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number/ CTD Location
Dog/Beagle Phase 1: 1/sex	Oral, gavage (0.5% MC and 50 mM citric acid, pH 3.0-3.2)	Phase 1: Dose Escalation	YH25448	30 (Days 1-3), 60 (Days 4-6), 90 (Day 8)	NA	30 mg/kg/day: Tolerated. 60 & 90 mg/kg/day: Not tolerated at 60 mg/kg/day in M and at 90 mg/kg/day in F, with early sacrifice on Days 5 and 9, respectively. Clinical observations included hypoactivity, squinted eyes, clear to milky colored discharge from the eyes, and/or abdominal splinting. Non-adverse decreased body weight gain and food consumption in both animals.	8333735/ 4.2.3.2.7
Phase 2: 2/sex/group		Phase 2: 2 Weeks	YH25448	0, 15, 30, 50	NA	MTD: 15 mg/kg/day 15 mg/kg: Well tolerated. 30 and 50 mg/kg: Not tolerated. Early sacrifice on Day 7 of all animals at 50 mg/kg/day and 1 female at 30 mg/kg/day. The cause of death was undetermined based on macroscopic findings of red discoloration in the bulbar and palpebral conjunctiva of females at ≥30 mg/kg/day and in the mucosa of the colon and/or rectum of animals at ≥30 mg/kg/day. These animals had clinical observations that included red conjunctiva, squinted eyes, hypoactivity, and/or abdominal splinting, along with body weight loss and decreased food consumption, and non-adverse clinical pathology effects consistent with an inflammatory response (increased fibrinogen and globulin concentrations and decreased albumin concentration and albumin:globulin ratio); clinical pathology findings were generally similar to those for animals that survived to the end of the dosing phase. No macroscopic findings in terminal necropsy animals. Microscopic evaluations were not performed.	

[a] Nonclinical studies with lazertinib were conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development.
[b] The 25 and 50 mg/kg/day dose levels were the NOAEL and HNSTD, respectively, in the previous 4-week study with YH25448 (8333736).

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; CRE = creatinine; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; Hb = hemoglobin; HCT = hematocrit; HNSTD = highest non-severely toxic dose; M = male; MC = methylcellulose; MTD = maximum tolerated dose; NA = not applicable; NMP = N-methyl-2-pyrrolidone; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; PEG = polyethylene glycol; PLT = platelets; RBC = red blood cell; SD = Sprague-Dawley; T-BIL = total bilirubin; TK = toxicokinetics; WBC = white blood cell; YH25448 = lazertinib free base; YH25448A = lazertinib mesylate

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase

Test Article: Lazertinib (free base, YH25448)

Species/Strain: Rats/ Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 to 7 weeks old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Ophthalmic examinations

Duration of Dosing: 4 weeks
Duration of Recovery: 2 weeks
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle Control Article: 0.5% methylcellulose and 50 mM citric acid in reverse osmosis water, pH adjusted to 3.0 - 3.2

Study No.: 8333736
Location in CTD: 4.2.3.2.3
GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: 25 mg/kg/day; **Highest Non-Severely Toxic Dose:** 50 mg/kg/day; **Severely Toxic Dose in 10% of animals:** 100/75 mg/kg/day [a]

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals	15	10	10	15	15	10	10	15
Number of Toxicokinetic Animals	3	6	6	6	3	6	6	6
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	7070	13700	23000	BLLQ	9330	14800	23300
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	591	984	1270	BLLQ	726	785	1080
Day 28								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	4500	20200	24900	BLLQ	6670	21900	33200
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	345	1290	1410	BLLQ	477	1290	1800
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund Toxicity/Toxicokinetic	1[b]/0	1[c]/0	0/0	0/1[d]	0/0	0/0	0/0	1[e]/1[f]
Clinical Observations								
Discharge, oral, clear	0	0	0	3	0	0	1	9
Skin and pelage								
scab, dorsal thorax	0	0	0	0	0	0	0	2
scab, hind legs	0	0	0	0	0	0	0	4
scab, left side head	2	0	0	0	0	0	0	0
scab, left thigh	0	0	0	0	0	0	0	1
scab, nose	0	0	1	2	0	0	5	5
scab, perioral	0	0	0	2	0	0	1	1
scab, right cervical	0	0	0	0	0	0	1	0
scab, rostral head	0	0	0	0	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Skin and pelage (continued)								
thinning hair coat, all legs	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, cranial	0	0	0	0	0	0	0	2
thinning hair coat, dorsal	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, dorsal cervical	0	1	0	0	0	0	0	0
thinning hair coat, dorsal thorax	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, entire body	0	1	0	0	0	0	0	2
thinning hair coat, hind legs	0	0	0	0	0	0	1	3
thinning hair coat, left abdomen	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, left lateral	0	1	0	2	0	0	0	0
thinning hair coat, left shoulder	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, left side head	2	0	0	0	0	0	0	0
thinning hair coat, left thigh	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, midline abdomen	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, muzzle	0	0	0	4	0	0	0	5
thinning hair coat, nose	0	0	0	0	0	0	0	3
thinning hair coat, perioral	0	0	0	2	0	0	1	1
thinning hair coat, right lateral	0	1	0	2	0	0	0	0
thinning hair coat, rostral head	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, shoulders	0	0	0	0	0	0	1	0
thinning hair coat, ventral cervical	0	0	0	0	0	0	0	1
thinning hair coat, ventral thorax	0	1	0	2	0	0	1	6
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%) [g]								
Day 1	229 g	↑0.4	↓0.4	↑0.9	152 g	0.0	↑4.6	↑0.7
Day 4	248 g	↓2.0	↓4.8	↓8.5*	161 g	↓2.5	↓1.2	↓6.8
Day 8	276 g	↓1.4	↓7.2*	↓14.1*	173 g	↓1.2	↓1.2	↓15.6*
Day 11	295 g	↓0.3	↓8.8*	↓18.0*	185 g	↓3.2	↓3.2	↓15.7*
Day 15	318 g	↑1.6	↓8.8*	↓16.4*	197 g	↓2.5	↓4.1	↓12.2*
Day 18	334 g	↑2.7	↓8.1*	↓15.0*	203 g	↓1.0	↓0.5	↓7.4
Day 22	358 g	↑2.8	↓8.7*	↓10.6*	213 g	↓0.5	↓0.5	↓6.6
Day 25	371 g	↑2.4	↓9.2*	↓8.9*	219 g	0.0	↓0.5	↓5.9
Day 28	393 g	↑1.8	↓9.4*	↓9.7*	228 g	↑0.9	↓0.9	↓5.3

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Body Weight Change								
Days 1 - 4	↑20	↑13*	↑8*	↓4*	↑8	↑4	0*	↓3*
Days 8 - 11	↑18	↑22	↑13*	↑5*	↑12	↑8	↑8	↑10
Days 18 - 22	↑23	↑25	↑20	↑36*	↑10	↑11	↑10	↑12
Days 25 - 28	↑20	↑20	↑19	↑17	↑9	↑11	↑8	↑10
Days 1 - 28	↑165	↑173	↑128*	↑124*	↑76	↑77	↑67	↑62*
Food Consumption (%) [g]								
Day 1 - 4	25 g	↓4.0	↓16.0*	↓36.0*	16 g	↓12.5	↓12.5*	↓37.5*
Day 4 - 8	25 g	↑4.0	↓12.0*	↓32.0*	16 g	↓6.3	↓6.3	↓50.0*
Day 8 - 11	26 g	↑3.8	↓15.4*	↓34.6*	16 g	0.0	↓6.3	↓62.5*
Hematology								
Day 29								
Red blood cell count (E6/μL)	8.37	8.11	8.63	7.85*	8.34	8.08	7.79*	7.58*
Hemoglobin (g/dL)	15.3	15.2	15.3	13.9*	15.4	14.7*	14.1*	13.6*
Hematocrit (%)	49.8	49.8	49.7	45.8*	48.5	46.3*	44.8*	43.8*
Reticulocyte count (E3/μL)	308.3	307.5	343.9	409.1*	196.2	256.8*	315.9*	345.5*
Mean corpuscular hemoglobin (g/dL)	30.7	30.6	30.7	30.3	31.8	31.7	31.5	31.1*
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	18.3	18.8	17.7	17.7	18.5	18.2	18.1	18.0*
Neutrophil (E3/μL)	1.70	2.50	3.10*	5.69*	0.81	0.99	2.84*	5.44*
Monocyte (E3/μL)	0.23	0.28	0.33	0.44*	0.17	0.14	0.26*	0.35*
White blood cell count (E3/μL)	8.99	9.80	10.23	13.47*	6.67	6.93	8.46	11.08*
Large unstained cell count (E3/μL)	0.11	0.11	0.12	0.16	0.08	0.08	0.10	0.17*
Platelet (E3/μL)	996	1050	1152*	1260*	989	1113	1465*	1306*
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Clinical Chemistry								
Day 29								
Urea nitrogen (mg/dL)	10	13	15*	15*	12	14	20*	21*
Creatinine (mg/dL)	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7*
Inorganic phosphorus (mg/dL)	8.5	9.4*	9.6*	9.2	7.8	8.0	8.9*	9.1*
Potassium	6.1	6.7	7.1*	6.9*	5.6	5.8	6.9*	6.6*
Alanine aminotransferase (U/L)	39	35	50	47	23	36*	46*	48*
Aspartate aminotransferase (U/L)	103	138*	192*	212*	107	185*	209*	158*
Albumin (g/dL)	4.3	4.1	3.9*	3.4*	4.8	4.4*	4.2*	3.6*
Albumin:globulin ratio	1.9	1.7*	1.6*	1.2*	2.3	2.0*	1.6*	1.1*
Globulin (g/dL)	2.3	2.5	2.5	2.9*	2.1	2.3	2.7*	3.2*
Triglyceride (mg/dL)	67	56	65	37*	34	35	37	33
Calcium (mg/dL)	11.8	11.9	11.4*	10.9*	11.9	11.4*	11.4*	11.1*
Urinalysis								
Day 29								
Urine volume (mL)	15.7	18.4	11.5	8.5	10.3	11.3	7.7	8.1
Specific gravity	>1.019	1.019	>1.024	>1.028	>1.017	1.016	>1.028	1.025
Red blood cells [h]	0	1	0	2	0	0	0	5
White blood cells [h]	0	1	0	0	0	0	0	5
Protein [i]	3	4	4	10	1	0	2	8
Urine pH	7.0	7.1	6.6	6.2*	6.7	6.7	6.2	6.0
Bilirubin	0	0	3	3	1	0	4	3
Organ Weights								
Spleen								
Absolute Organ Weight (%) [g]	0.8188 g	↑6	0	↑22*	0.4663 g	↑38	↑29	↑32
Organ to Body Weight (%)	0.2317	↑2	↑8	↑31*	0.2331	↑31	↑25	↑38*
Organ to Brain Weight (%)	39.3461	↑1	↑1	↑21	24.6993	↑36	↑24	↑32
Liver								
Absolute Organ Weight (%) [g]	9.9933 g	↑9	0	↑10	6.1689 g	↑6	↑15*	↑20*
Organ to Body Weight (%)	2.7923	↑6	↑10	↑20	3.0901	↑1	↑13*	↑25*
Organ to Brain Weight (%)	476.7531	↑5	↑ 2	↑10	325.3811	↑5	↑12	↑20*

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Organ Weights								
Kidney								
Absolute Organ Weight (%) [g]	2.3649 g	↑8	↓7	↑4	1.4183 g	↑3	↑8	↑28*
Organ to Body Weight (%)	0.6621	↑5	↑2	↑13*	0.7142	-1	↑5	↑34*
Organ to Brain Weight (%)	112.9685	↑4	↓6	↑4	74.8123	↑2	↑6	↑28*
Mandibular salivary gland								
Absolute Organ Weight (%) [g]	0.6452 g	↑6	↓7	0	0.3887 g	↑4	↑15	↑24*
Organ to Body Weight (%)	0.1814	↑4	↑2	↑9	0.1954	↓1	↑12	↑30*
Organ to Brain Weight (%)	30.7191	↑3	↓5	0	20.4845	↑3	↑12	↑25*
Epididymis								
Absolute Organ Weight (%) [g]	1.1364 g	↑3	↓2	↓11*	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.3208	0	↑8	↓4	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	54.2749	↓1	0	↓11*	NA	NA	NA	NA
Prostate								
Absolute Organ Weight (%) [g]	0.9720 g	↑3	↓9	↓20*	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.2736	↑1	0	↓13	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	46.5090	↓1	↓7	↓20*	NA	NA	NA	NA
Heart								
Absolute Organ Weight (%) [g]	1.4040 g	↑5	↓6	↓7	0.9318 g	↓5	↓13*	↓15*
Organ to Body Weight (%)	0.3947	↑2	↑3	0	0.4692	↓9*	↓16*	↓12*
Organ to Brain Weight (%)	67.0569	↓1	↓4	↓7	49.1301	↓6	↓15*	↓15*
Ovary								
Absolute Organ Weight (%) [g]	NA	NA	NA	NA	0.1364 g	↓1	↓9	↓14
Organ to Body Weight (%)	NA	NA	NA	NA	0.0685	↓5	↓11	↓11
Organ to Brain Weight (%)	NA	NA	NA	NA	7.1934	↓2	↓11	↓14
Uterus								
Absolute Organ Weight (%) [g]	NA	NA	NA	NA	0.5405 g	↓20	↓24	↓37*
Organ to Body Weight (%)	NA	NA	NA	NA	0.2737	↓23	↓27*	↓35*
Organ to Brain Weight (%)	NA	NA	NA	NA	28.6666	↓21	↓26*	↓37*

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Macroscopic Observations								
Number Examined	9	9	10	10	10	10	10	9
Lymph nodes, Mandibular								
Large	0	1	1	3	0	0	3	3
Skin/subcutis								
Scab	0	0	1	4	0	0	3	6
Histopathology								
Number Examined	9	9	10	10	10	10	10	9
Liver								
Hematopoiesis, extramedullary								
Minimal	1	1	0	5	1	0	1	3
Hypertrophy, Kupffer cell								
Minimal	0	0	8	0	0	0	0	0
Slight	0	0	0	9	0	0	0	0
Necrosis, hepatocyte, single cell								
Minimal	0	0	0	9	0	0	0	0
Kidney								
Dilatation, tubule(s)								
Minimal	0	0	0	2	0	0	0	1
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Necrosis, papilla								
Slight	0	0	0	0	0	0	0	5

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Histopathology								
Number Examined	9	9	10	10	10	10	10	9
Skin/subcutis								
Degeneration, hair follicle								
Minimal	0	0	1	2	0	0	10	0
Slight	0	0	0	6	0	0	0	7
Acanthosis								
Minimal	0	0	0	3	0	0	0	0
Slight	0	0	1	1	0	0	2	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	3
Erosion/ulcer								
Minimal	0	0	1	0	0	0	2	2
Slight	0	0	0	0	0	0	1	3
Exudate, epidermal surface								
Minimal	0	1	0	3	0	0	3	0
Slight	0	0	1	1	0	0	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	5
Inflammation, mixed cell								
Minimal	0	0	0	1	0	0	4	1
Slight	0	0	1	2	0	0	1	1
Moderate	0	0	0	1	0	0	1	4
Eye								
Atrophy, cornea								
Minimal	0	0	3	7	0	0	3	9
Bone, Femur								
Hypertrophy, physis								
Minimal	0	0	0	4	0	0	2	8
Marrow, Femur								
Hypercellular								
Minimal	2	0	0	10	0	0	0	7
Marrow, Sternum								
Hypercellularity								
Minimal	2	0	0	10	0	0	0	7

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	50	100/75 [a]	0 (Control)	25	50	100/75 [a]
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Histopathology								
Number Examined	9	9	10	10	10	10	10	9
Duodenum								
Blunting/fusion, villi								
Minimal	0	0	1	0	0	0	1	0
Slight	0	0	1	7	0	0	2	7
Testis								
Degeneration, tubular								
Minimal	0	0	0	2	NA	NA	NA	NA
Slight	0	0	0	7	NA	NA	NA	NA
Epididymis								
Debris, cellular, lumen								
Minimal	0	0	2	4	NA	NA	NA	NA
Slight	0	0	0	3	NA	NA	NA	NA
Ovary								
Corpora lutea, decreased								
Minimal	NA	NA	NA	NA	0	0	2	0
Slight	NA	NA	NA	NA	0	0	2	1
Moderate	NA	NA	NA	NA	0	0	1	6
Vagina								
Atrophy								
Minimal	NA	NA	NA	NA	0	0	2	0
Slight	NA	NA	NA	NA	0	0	2	0
Moderate	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1
Uterus								
Atrophy								
Minimal	NA	NA	NA	NA	0	0	6	2
Moderate	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1
Lymph node, mandibular								
Hyperplasia, lymphocytes								
Minimal	0	0	1	3	2	0	3	2
Slight	0	0	3	3	0	0	4	6
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

RECOVERY PERIOD

Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0	25	50	100/75 [a]	0	25	50	100/75 [a]
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	5
Clinical Observations								
Discharge								
oral, clear	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Skin and pelage								
scab, left side head	1	NA	NA	0	0	NA	NA	0
scab, nose	0	NA	NA	1	0	NA	NA	1
thinning hair coat, cranial	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, dorsal thorax	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, front legs	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, hind legs	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, left lateral	0	NA	NA	3	0	NA	NA	0
thinning hair coat, left side head	1	NA	NA	0	0	NA	NA	0
thinning hair coat, midline abdomen	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, muzzle	0	NA	NA	3	0	NA	NA	1
thinning hair coat, nose	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, perioral	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
thinning hair coat, right lateral	0	NA	NA	3	0	NA	NA	0
thinning hair coat, right side head	1	NA	NA	0	0	NA	NA	0
thinning hair coat, ventral cervical	0	NA	NA	1	0	NA	NA	1
thinning hair coat, ventral thorax	0	NA	NA	2	0	NA	NA	4
Hematology								
Day 16								
Neutrophil (E3/µL)	1.32	NA	NA	2.57*	0.52	NA	NA	1.76*
Monocyte (E3/µL)	0.18	NA	NA	0.31*	0.15	NA	NA	0.19
Platelet (E3/µL)	901	NA	NA	1076*	936	NA	NA	1066
Clinical Chemistry								
Day 16								
Albumin (g/dL)	4.5	NA	NA	4.0*	5.4	NA	NA	4.3*
Albumin:globulin	2.0	NA	NA	1.5*	2.8	NA	NA	1.3*
Globulin (g/dL)	2.2	NA	NA	2.8*	2.0	NA	NA	3.3*

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

RECOVERY PERIOD

Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0	25	50	100/75 [a]	0	25	50	100/75 [a]
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	5
Organ Weights								
Spleen								
Absolute Organ Weight (%) [g]	0.9344 g	NA	NA	↑3	0.4831 g	NA	NA	↑49
Organ to Body Weight (%)	0.2172	NA	NA	↑15	0.1910	NA	NA	↑69*
Organ to Brain Weight (%)	42.1902	NA	NA	↑6	25.1931	NA	NA	↑50
Macroscopic Observations								
Lymph nodes, Mandibular								
Large	0	NA	NA	2	0	NA	NA	2
Histopathology								
Number of Animals Examined	5	NA	NA	5	5	NA	NA	5
Liver								
Hypertrophy, Kupffer cell								
Minimal	0	NA	NA	4	0	NA	NA	0
Necrosis, hepatocyte, single cell								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Vacuolation, hepatocyte, centrilobular								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Slight	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0
Skin/subcutis								
Degeneration, hair follicle								
Minimal	0	NA	NA	2	0	NA	NA	1
Slight	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0
Acanthosis								
Minimal	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0
Moderate	1	NA	NA	0	0	NA	NA	0
Exudate, epidermal surface								
Minimal	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0
Moderate	1	NA	NA	0	0	NA	NA	0
Inflammation, mixed cell								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	1
Slight	1	NA	NA	3	0	NA	NA	0
Fibrosis								
Minimal	0	NA	NA	0	0	NA	NA	3
Slight	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

RECOVERY PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0	25	50	100/75 [a]	0	25	50	100/75 [a]
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	5
Histopathology								
Number of Animals Examined	5	NA	NA	5	5	NA	NA	5
Testis								
Degeneration, tubular								
Minimal	0	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA
Moderate	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Epididymis								
Luminal cellular debris								
Minimal	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Moderate	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Hypospermia								
Moderate	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Marrow, femur								
Hypercellular								
Minimal	0	NA	NA	2	0	NA	NA	1
Marrow, sternum								
Hypercellular								
Minimal	0	NA	NA	2	0	NA	NA	1
Lymph nodes, mandibular								
Hyperplasia, lymphocytes								
Minimal	1	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Slight	0	NA	NA	2	0	NA	NA	4
Moderate	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
Eye								
Atrophy, cornea								
Minimal	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

RECOVERY PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0	25	50	100/75 [a]	0	25	50	100/75 [a]
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	5
Histopathology								
Number of Animals Examined	5	NA	NA	5	5	NA	NA	5
Duodenum								
Blunting/fusion, villi								
Minimal	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1

- = No noteworthy findings
AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours after the last dose; BLLQ = Below the lower limit of quantitation (<5.00 ng/mL); C_{max} = maximum plasma concentration; Crl:CD(SD) = Charles River Laboratories:Caesarean Derived (Sprague-Dawley); GLP = Good Laboratory Practice; NA = Not applicable
* = Statistically significant based on actual data (not on percent difference).

[a] At 100 mg/kg/day, 1 toxicity group female was not dosed on Day 8 due to an error and dosing was suspended on Day 11 for 1 toxicokinetic group female due to body weight loss, and from Days 19 to 20 for 1 toxicity group female and from Days 19 to 22 for 1 toxicokinetic group female due to skin lesions (scabs, alopecia, and red skin). The dose was reduced from 100 to 75 mg/kg/day beginning on Day 21 of the dosing phase due to adverse skin reactions.
[b] On Day 28 of the dosing phase one toxicity control male was found dead. This death was not considered test article-related.
[c] On Day 7 of the dosing phase one toxicity male administered 25 mg/kg/day was sacrificed after showing limited use of all legs, sternal recumbency, and labored respiration. This death was not considered test article-related.
[d] On Day 28 of the dosing phase, one toxicokinetic male administered 100/75 mg/kg/day was sacrificed in moribund condition due to clinical observations. Macroscopic observations were recorded, but tissues were not collected or examined.
[e] On Day 16 of the dosing phase one toxicity female administered 100 mg/kg/day was sacrificed after showing a thin and hunched appearance, squinting of eyes, piloerection, mild to moderate dehydration, black feces, porphyrin stains around nares, and scabs on hind legs. This death was considered test article-related. A single, specific cause of moribundity/death of the toxicity group female was undetermined based on pathology findings.
[f] On Day 12 of the dosing phase one toxicokinetic female administered 100 mg/kg/day was sacrificed after showing a thin appearance, red hair coat on front feet, hunched posture and loss of body weight. This death was considered test article-related.
[g] For control, group mean is shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.
[h] Data represents the number of animals that showed RBC or WBC in the urine.
[i] Data represents the number of animals that showed greater than trace amounts of protein in urine.

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験：重要な試験

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase

Test Article: Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

Species/Strain: Rats/ Crl:CD(SD)
Initial Age: 6 to 7 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 25 mg/kg/day

Duration of Dosing: 13 weeks
Duration of Recovery: 8 weeks
Method of Administration: Oral Gavage, daily, 10 mL/kg
Vehicle Control Article: 0.5% methylcellulose in reverse osmosis water

Study No.: 8351378
Location in CTD: 4.2.3.2.5
GLP Compliance: Yes

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Number of Toxicokinetic Animals	3	6	6	6	3	6	6	6
Toxicokinetics:								
Lazertinib (YH25448)								
Day 1								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	3910	7800	11800	BLLQ	5220	9150	17000
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	319	618	869	BLLQ	413	575	962
Week 13								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	5980	11600	26400	BLLQ	9280	17500	33800
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	449	835	1570	BLLQ	730	1210	1990
M7 metabolite (YH26334)								
Day 1								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	265	441	485	BLLQ	300	351	567
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	17.2	29.1	31.2	BLLQ	17.5	21.4	30.0
Week 13								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	286	494	635	BLLQ	460	693	955
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	16.0	26.6	32.0	BLLQ	24.1	44.7	46.7
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	1 [a]	0	0	0	0	0	3 [b]
Clinical Observations								
Discharge, oral, clear	0	0	0	4	0	0	0	4
Skin and pelage, discolored haircoat, red [c]	0	1	1	2	2	1	0	6
Skin and pelage, discolored skin, red [c]	0	0	0	3	0	0	0	3
Skin and pelage, discolored skin, brown [c]	0	0	0	0	0	0	0	2
Skin and pelage, rough haircoat	0	0	1	15	0	0	2	14
Skin and pelage, thinning haircoat [c]	9	3	4	10	2	1	0	15

(Continued)

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Body Weight Gain (g)								
Day 1-8	52	52	46	38*	29	28	22*	18*
Day 1-91	371	385	368	321*	159	144	140	131
Food Consumption (%) [d]								
Days 1-8	-	-	-	-	17 g/animal/day	-6	-12*	-18*
Day 22-29	-	-	-	-	18 g/animal/day	-6	0	-17*
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Day 92								
Red Blood Cell (E6/uL)	9.12	9.28	8.89	8.67	8.95	8.77	8.72	8.38
Hemoglobin (g/dL)	16.0	16.2	15.3	14.4*	16.4	15.8	15.8	14.8*
Hematocrit (%)	53.7	54.6	51.3	49.0*	53.5	51.9	51.9	49.2
Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)	17.5	17.5	17.3	16.6*	-	-	-	-
Reticulocyte Count (E3/uL)	276.6	303.0	336.5	368.9*	-	-	-	-
Platelet Count (E3/uL)	1062	1104	1289*	1522*	1166	1110	1274	1367
White Blood Cell (E3/uL)	8.01	9.70	9.65	18.62*	4.98	5.42	7.55*	11.65*
Absolute Neutrophils (E3/uL)	2.16	2.31	2.93*	8.07*	0.85	1.24	2.50*	5.68*
Absolute Lymphocytes (E3/uL)	5.28	6.81	6.18	9.36*	-	-	-	-
Absolute Monocytes (E3/uL)	0.32	0.33	0.33	0.81*	0.14	0.19	0.27*	0.48*
Absolute Basophils (E3/uL)	0.04	0.06	0.04	0.10*	0.03	0.03	0.05*	0.05*
Absolute Large Unstained Cells (E3/uL)	0.06	0.06	0.06	0.16*	0.04	0.04	0.06	0.09*
Coagulation								
Day 92								
Fibrinogen (mg/dL)	273	270	298	405*	191	197	208	273*

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Clinical Chemistry								
Day 92								
Urea Nitrogen (mg/dL)	14	14	16	18*	14	16	18*	19*
Total Protein (g/dL)	7.1	7.2	7.1	7.0	8.2	8.1	8.1	7.8
Albumin (g/dL)	4.4	4.5	4.1	3.5*	5.6	5.5	5.2	4.4*
Globulin (g/dL)	2.7	2.7	3.0	3.5*	2.6	2.6	2.8	3.5*
Albumin:Globulin ratio	1.6	1.7	1.4*	1.0*	2.2	2.1	1.9*	1.3*
Aspartate aminotransferase (U/L)	115	171*	225*	298*	116	189*	217*	162*
Alanine aminotransferase (U/L)	31	51*	46*	72*	33	37	47	52
Calcium (mg/dL)	-	-	-	-	12.5	12.3	12.3	11.8*
Phosphorus (mg/dL)	7.0	7.7	7.7	9.0*	5.8	5.8	6.2	8.4*
Potassium (mmol/L)	5.6	6.3*	6.6*	7.1*	5.2	6.1*	6.4*	6.9*
Urinalysis								
Day 92								
Urine Specific Gravity	>1.028	>1.029	>1.027	>1.023	1.018	1.014	>1.030	>1.020
Protein								
Negative	0	2	2	0	8	8	4	5
Trace	1	2	4	3	1	2	1	2
1+ (30 mg/dL)	5	4	1	4	1	0	4	1
2+ (100 mg/dL)	4	2	3	3	0	0	1	0
Blood								
Negative	8	8	8	4	10	10	10	8
Trace	2	0	1	2	0	0	0	0
1+ (Small)	0	2	0	2	0	0	0	0
2+ (Moderate)	0	0	1	2	0	0	0	0
Bilirubin								
Negative	9	6	7	9	9	10	6	7
1+ (Small)	1	4	3	1	1	0	4	1

(Continued)

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Organ Weights								
Liver								
Absolute Organ Weight (%) [d]	-	-	-	-	7.5626 g	-4	3	5
Organ to Body Weight (%)	-	-	-	-	2.6442	2.6407	2.8955	3.2292*
Organ to Brain Weight (%)	-	-	-	-	370.5465	362.5181	385.6150	389.7210
Kidney								
Absolute Organ Weight (%) [d]	2.8373 g	-3	1	-3	1.5851 g	2	5	3
Organ to Body Weight (%)	0.5283	0.5226	0.5653	0.5944*	0.5548	0.5865	0.6197*	0.6608*
Organ to Brain Weight (%)	125.8243	122.7328	131.0060	124.4134	77.6190	80.2830	82.5722	80.0406
Heart								
Absolute Organ Weight (%) [d]	-	-	-	-	1.0016 g	7	5	-3
Organ to Body Weight (%)	-	-	-	-	0.3489	0.3874*	0.3873*	0.3906*
Organ to Brain Weight (%)	-	-	-	-	49.0933	53.0913	51.7897	47.3796
Spleen								
Absolute Organ Weight (%) [d]	0.9428 g	7	20	18	-	-	-	-
Organ to Body Weight (%)	0.1774	0.1924	0.2221*	0.2404*	-	-	-	-
Organ to Brain Weight (%)	41.8894	44.9929	51.7754	50.3462	-	-	-	-
Brain								
Absolute Organ Weight (%) [d]	2.2536 g	0	-3	-2	2.0416 g	-1	-1	0
Organ to Body Weight (%)	0.4252	0.4280	0.4324	0.4805	0.7172	0.7325	0.7520	0.8308*
Organ to Brain Weight (%)	100	100	100	100	100	100	100	100
Stomach								
Absolute Organ Weight (%) [d]	-	-	-	-	1.6930 g	-2	-1	3
Organ to Body Weight (%)	-	-	-	-	0.5918	0.6044	0.6197	0.7052*
Organ to Brain Weight (%)	-	-	-	-	83.0492	82.5594	82.4279	85.3272
Uterus/Cervix								
Absolute Organ Weight (%) [d]	NA	NA	NA	NA	0.7943 g	-15	-17	-36*
Organ to Body Weight (%)	NA	NA	NA	NA	0.2807	0.2465	0.2438	0.2047
Organ to Brain Weight (%)	NA	NA	NA	NA	38.8780	33.6221	32.6954	24.8148*
Adrenal								
Absolute Organ Weight (%) [d]	0.0582 g	-15	-2	-6	-	-	-	-
Organ to Body Weight (%)	0.0107	0.0094	0.0113	0.0120	-	-	-	-
Organ to Brain Weight (%)	2.5768	2.1986	2.6127	2.4884	-	-	-	-

(Continued)

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Organ Weights								
Prostate								
Absolute Organ Weight (%) [d]	1.2773 g	18	4	2	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.2413	0.2849	0.2614	0.2835	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	56.6257	67.0171	60.5411	59.2702	NA	NA	NA	NA
Epididymis								
Absolute Organ Weight (%) [d]	1.5350 g	6	-5	-5	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.2882	0.3091	0.2879	0.3174	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	67.9817	72.8326	66.8525	66.1032	NA	NA	NA	NA
Macroscopic Observations								
Mandibular Lymph Nodes								
Large	0	0	0	1	0	1	0	5
Histopathology								
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	10	10	8
Eye								
Atrophy, cornea								
Minimal	0	0	0	6	0	0	0	4
Lung								
Infiltrate, macrophages, alveolus								
Minimal	0	0	1	3	0	0	3	1
Slight	0	0	0	3	0	0	1	0
Liver								
Hypertrophy/hyperplasia, Kupffer cell								
Minimal	0	0	0	10	0	0	0	7
Duodenum								
Blunting/fusion, villi								
Minimal	0	0	0	7	0	0	0	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	2
Rectum								
Degeneration/necrosis, perianal sebaceous glands								
Minimal	0	3	7	0	0	3	5	2
Slight	0	0	3	2	0	0	3	5
Moderate	0	0	0	8	0	0	0	0

(Continued)

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	10	10	15	15	10	10	15
Histopathology								
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	10	10	8
Lymph Node, Mandibular								
Hyperplasia, lymphocytes								
Minimal	0	0	0	2	1	0	1	2
Slight	0	0	0	0	0	1	0	3
Skin/Subcutis								
Inflammation, granulomatous, hair follicle								
Minimal	0	0	2	2	0	0	4	0
Slight	0	0	0	5	0	0	3	1
Moderate	0	0	0	3	0	0	1	7
Skin/Subcutis								
Degeneration, hair follicle								
Minimal	0	0	0	2	0	0	3	0
Slight	0	0	0	5	0	0	2	6
Moderate	0	0	0	3	0	0	0	2
Kidney								
Necrosis, papilla								
Minimal	0	NE	NE	0	0	0	0	1
Ovary								
Corpora lutea, decreased								
Minimal	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Slight	NA	NA	NA	NA	1	1	1	1
Moderate	NA	NA	NA	NA	0	0	0	2
Marked	NA	NA	NA	NA	1	1	1	1
Uterus								
Atrophy								
Minimal	NA	NA	NA	NA	0	0	0	2
Vagina								
Atrophy								
Minimal	NA	NA	NA	NA	0	0	2	2
Slight	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

RECOVERY PERIOD

Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	4
Clinical Observations								
Skin and pelage, rough haircoat	0	NA	NA	5	0	NA	NA	4
Skin and pelage, thinning haircoat [c]	2	NA	NA	5	3	NA	NA	4
Hematology								
Day 57								
Platelet Count (E3/uL)	-	NA	NA	-	878	NA	NA	1025*
Absolute Neutrophils (E3/uL)	1.63	NA	NA	3.09*	0.97	NA	NA	1.97*
Absolute Monocytes (E3/uL)	0.25	NA	NA	0.45	-	NA	NA	-
Reticulocyte Count (E3/uL)	252.9	NA	NA	191.7*	184.5	NA	NA	170.9
Absolute Large Unstained Cells (E3/uL)	0.07	NA	NA	0.16	-	NA	NA	-
Clinical Chemistry								
Day 57								
Globulin (g/dL)	3.0	NA	NA	3.5*	-	NA	NA	-
Albumin:Globulin Ratio	1.4	NA	NA	1.2*	-	NA	NA	-
Aspartate Aminotransferase (U/L)	-	NA	NA	-	102	NA	NA	275
Alanine aminotransferase (U/L)	-	NA	NA	-	28	NA	NA	81
Histopathology								
Number of Animals Examined	5	0	0	5	5	0	0	4
Eye								
Atrophy, cornea								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	1
Lung								
Infiltrate, macrophages, alveolus								
Minimal	2	NA	NA	1	2	NA	NA	0
Slight	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0
Rectum								
Degeneration/necrosis, perianal sebaceous glands								
Minimal	0	NA	NA	4	0	NA	NA	2
Lymph Node, Mandibular								
Hyperplasia, lymphocytes								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Slight	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1

(Continued)

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

RECOVERY PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	4
Histopathology								
Number of Animals Examined	5	0	0	5	5	0	0	4
Skin/Subcutis								
Inflammation, granulomatous, hair follicle								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	4
Slight	0	NA	NA	3	0	NA	NA	0
Moderate	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Degeneration, hair follicle								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	4
Slight	0	NA	NA	4	0	NA	NA	0
Skin/Subcutis [e]								
Inflammation, granulomatous, hair follicle								
Slight	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Skin/Subcutis [e]								
Degeneration, hair follicle								
Slight	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

RECOVERY PERIOD

Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	12.5	25	50	0 (Control)	12.5	25	50
Number of Animals in Recovery Period	5	0	0	5	5	0	0	4
Histopathology								
Number of Animals Examined	5	0	0	5	5	0	0	4
Ovary								
Decreased corpora lutea								
Moderate	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	0
Marked	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	3

- = No noteworthy findings; AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours after the last dose; BLLQ = below the lower limit of quantitation (<5.00 ng/mL for lazertinib [YH25448] and <0.100 ng/mL for M7 [YH26334]); C_{max} = maximum plasma concentration; Crl:CD(SD) = Charles River Laboratories:Caesarean Derived (Sprague-Dawley); GLP = Good Laboratory Practice; NA = Not applicable; NE = Not Examined

* = Statistically significant based on actual data (not on percent difference).

[a] One toxicokinetic male was found dead on Day 35 of the dosing phase. This mortality was not considered treatment-related given that no clinical signs were previously entered for this animal and there were no significant group health effects at this dose level, though an examination of the abdominal and thoracic cavities did not find signs of a gavage error.

[b] The cause of death for these 3 animals was not determined. On Day 59 of the dosing phase, two toxicity females administered 50 mg/kg/day were found dead. On Day 85 of the dosing phase, another female administered 50 mg/kg/day was sacrificed in moribund condition with clinical observations of thin, swollen periorbital region, clear oral discharge, brown discolored skin on the nose, thinning haircoat on the entire body, rough haircoat, and red discolored haircoat in the periorbital region. Clinical pathology findings for the female sacrificed on Day 85 were similar to findings in lazertinib-treated animals sacrificed at the terminal sacrifice and were consistent with inflammation, liver, or kidney effects. These included mildly to moderately increased white blood cells and absolute neutrophil, monocyte and large unstained cell counts; mildly increased total protein and globulin concentrations; mildly decreased albumin concentration and albumin: globulin ratio, which correlated to microscopic findings of granulomatous inflammation and/or degeneration in the skin/subcutis (hair follicles) and rectum (perianal sebaceous glands) and hypercellular bone marrow. Changes attributed to a hepatic effect included mildly to moderately increased alanine and aspartate aminotransferase activities, suggestive of hepatocellular damage and microscopically correlated with hypertrophy/hyperplasia of Kupffer cells. The mildly increased urea nitrogen, phosphorus, and potassium concentrations were suggestive of a renal alteration and microscopically correlated with renal papillary necrosis. Other clinical pathology changes associated with the moribund condition included minimally increased glucose concentration, mildly decreased sodium and chloride concentrations, and minimally decreased triglyceride concentration. The minimally increased bilirubin concentration was suggestive of cholestasis associated with the moribund condition; however, hemolysis could not be ruled out as contributing to this change because the hematocrit was minimally decreased.

[c] Clinical observations are number of animals impacted with the finding, regardless of body location.

[d] For control, group means are shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

[e] Skin/subcutis- cervical region, examined due to a macroscopic lesion in one male administered 50 mg/kg/day.

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験：重要な試験

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

Species/Strain: Dogs/Beagle
Initial Age: 6-7 months
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: None
Duration of Dosing: 4 Weeks
Duration of Recovery: 2 Weeks
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle Control Article: 0.5% methylcellulose and 50 mM citric acid in reverse osmosis water, pH adjusted to 3.0 - 3.2
Study No.: 8333737
Location in CTD: 4.2.3.2.8
GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: not established; **Highest Non-Severely Toxic Dose:** 10 mg/kg/day (Male), 20 mg/kg/day (Female)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	5690	15000	22700	BLLQ	8530	14700	18200
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	734	1450	1520	BLLQ	1010	1390	1790
Day 26								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	7940	11700	31500	BLLQ	6400	9690	14900
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	716	1180	2400	BLLQ	625	829	1280
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund [a]	0	0	0	1	0	0	0	0
Clinical Observations								
Discharge, excessive salivation	0	0	0	3	0	0	2	0
Behavior, vocalization during dosing	0	0	0	1	0	1	1	0
Feces, liquid, group observation	0	0	0	0	0	0	2	4
Feces, liquid, individual observation	0	0	1	1	0	0	1	2
Body Weight (%) [b]								
Day 29	8.7 kg	↑9.2	0.0	↓14.9	7.4 kg	↑1.4	↑2.7	↓8.1
Food Consumption (%) [b]								
Days 1-8	1746 g	↓9.9	↓13.9	↓28.6*	1373 g	↓2.2	↓6.8	↓18.7
Days 8-15	1389 g	↑10.1	↓3.0	↓37.9*	1180 g	↓12.8	↓11.0	↓12.1
Days 15-22	1716 g	↓1.9	↓2.4	↓50.2*	1451 g	0	↓14.2	↓13.4
Days 22-29	1726 g	↑2.7	↓4.9	↓43.6*	1462 g	↓4.2	↓16.3	↓13.2
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examinations								
Day 22								
Premature ventricular complexes [c]	0	0	0	1	0	0	0	0

(Continued)

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Hematology								
Day 29								
Red blood cell count (E6/μL)	5.84	5.98	5.38	5.12	6.20	6.05	6.28	5.80
Hemoglobin (g/dL)	12.7	13.0	11.7	11.2	13.6	13.1	13.7	12.7
Hematocrit (%)	39.6	40.6	36.8	34.8	42.4	41.1	42.6	39.9
Coagulation								
Day 29								
Fibrinogen (mg/dL)	193	291	265	429*	184	211	197	225
Clinical Chemistry								
Day 29								
Total Protein (g/dL)	5.1	5.4	5.0	5.3	5.2	4.8	4.8*	4.7*
Albumin (g/dL)	3.1	2.9	2.6	2.3*	3.2	2.9*	2.9*	2.6*
Globulin (g/dL)	2.0	2.5*	2.4*	3.0*	2.0	1.9	1.9	2.1
Albumin:Globulin	1.5	1.2*	1.1*	0.8*	1.6	1.6	1.6	1.3
Calcium (mg/dL)	11.0	11.1	10.7	10.3*	11.2	10.7	10.7	10.5*
Cardiac troponin I (ng/mL)	<0.20	<0.20	<0.20	<30.40	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
Aspartate aminotransferase (U/L)	26	35	29	39	31	28	30	25
Alanine aminotransferase (U/L)	35	24	23	34	30	26	19*	21
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights								
Testis								
Absolute Organ Weight (%) [b]	14.978 g	↓2.6	↓19.5	↓62.3	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.1852	0.1544	0.1371	0.0803	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	21.1138	20.2998	15.9498	8.9703	NA	NA	NA	NA
Epididymis								
Absolute Organ Weight (%) [b]	2.49 g	↑15.8	↑5.7	↓55.8	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.0307	0.0302	0.0302	0.155	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	3.5328	3.9761	3.5019	1.7149	NA	NA	NA	NA

(Continued)

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Organ Weights								
Prostate								
Absolute Organ Weight (%) [b]	2.928 g	↑101.3	↑121.5	↓48.0	NA	NA	NA	NA
Organ to Body Weight (%)	0.0366	0.0602	0.0720	0.0215	NA	NA	NA	NA
Organ to Brain Weight (%)	4.1796	7.9989	8.4746	2.3726	NA	NA	NA	NA
Thymus								
Absolute Organ Weight (%) [b]	9.046 g	↑45.4	↓32.7	↓37.6	9.212 g	↓12.3	↓36.0	↓12.4
Organ to Body Weight (%)	0.1125	0.1382	0.0723	0.0786	0.1230	0.1065	0.0798	0.1203
Organ to Brain Weight (%)	12.6664	18.1801	8.2715	8.5037	12.6822	10.8859	8.1669	11.0960
Macroscopic Observations								
Number of Animals Examined	3	3	3	2	3	3	3	3
Heart								
Discolored	0	0	0	1	0	0	0	0
Histopathology								
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Heart								
Degeneration/necrosis, myocardium								
Marked	0	0	0	2	0	0	0	0
Degeneration/necrosis, vessel								
Marked	0	0	0	2	0	0	0	0
Fibrosis								
Slight	0	0	0	2	0	0	0	0
Hemorrhage								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0
Inflammation, mixed cell								
Marked	0	0	0	2	0	0	0	0
Inflammation, vessel								
Marked	0	0	0	2	0	0	0	0
Thrombus								
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0
Marked	0	0	0	1	0	0	0	0

(Continued)

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Histopathology								
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Duodenum								
Blunting/fusion, villi								
Minimal	0	0	0	1	0	0	0	1
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0
Hyperplasia, epithelium								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	2
Slight	0	0	0	2	0	0	0	0
Infiltrate, neutrophils								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Erosion/ulcer								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Hemorrhage								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Esophagus								
Atrophy, epithelial								
Minimal	0	1	1	0	0	1	2	3
Slight	0	0	0	3	0	0	0	0
Eye								
Atrophy, epithelial, cornea								
Minimal	0	3	2	1	0	2	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	2	2
Moderate	0	0	0	2	0	0	0	1
Skin/subcutis								
Atrophy, epidermal								
Minimal	0	0	0	1	0	0	0	2
Slight	0	0	0	2	0	0	0	1
Testis								
Degeneration, tubular								
Minimal	0	1	2	0	NA	NA	NA	NA
Slight	0	0	0	2	NA	NA	NA	NA
Moderate	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA

(Continued)

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Histopathology								
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Epididymis								
Inflammation, mixed cell								
Minimal	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
Slight	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA
Moderate	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA
Debris, cellular, lumen								
Minimal	3	3	2	0	NA	NA	NA	NA
Slight	0	0	0	2	NA	NA	NA	NA
Moderate	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA
Reduced sperm, luminal								
Minimal	0	0	1	2	NA	NA	NA	NA
Prostate								
Decreased secretion								
Moderate	0	0	1	2	NA	NA	NA	NA
Lymph Node, Mandibular								
Lymphocytes, decreased								
Minimal	0	0	2	2	0	0	2	3
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph Node, Mesenteric								
Lymphocytes, decreased								
Minimal	0	0	0	2	0	0	0	1
GALT/Peyer's Patch								
Lymphocytes, decreased								
Minimal	0	0	0	1	0	0	1	2
Slight	0	0	0	2	0	0	0	0
Thymus								
Lymphocytes, decreased								
Minimal	0	0	1	1	0	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	2	0	0	0	0

(Continued)

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Histopathology								
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Marrow, femur								
Hypercellular								
Minimal	0	1	0	0	0	0	0	0
Slight	0	0	0	2	0	0	0	0
Marrow, sternum								
Hypercellular								
Minimal	0	1	1	0	0	0	1	1
Slight	0	0	0	2	0	0	0	0
Kidney								
Inflammation, pelvis								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Liver								
Infiltrate, mononuclear cell								
Minimal	3	2	2	2	1	2	2	1
Slight	0	1	1	0	2	1	0	1
Moderate	0	0	0	1	0	0	1	1

(Continued)

2.6.7.7　C　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase　**Test Article**: Lazertinib (free base, YH25448)

RECOVERY PERIOD

Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	10	20	0 (Control)	5	10	20
Number of Animals in Recovery	2	0	0	2	2	0	0	2
Histopathology								
Number of Animals Examined	2	0	0	2	2	0	0	2
Testis								
Degeneration, tubular								
Minimal	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Epididymis								
Debris, cellular, lumen								
Minimal	0	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA
Reduced sperm, luminal								
Minimal	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Prostate								
Decreased secretion								
Slight	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
Marrow, femur								
Hypercellular								
Minimal	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
Marrow, sternum								
Hypercellular								
Minimal	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
Liver								
Infiltrate, mononuclear cell								
Minimal	1	NA	NA	2	2	NA	NA	0
Slight	1	NA	NA	0	0	NA	NA	2

- = No noteworthy findings

AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours after the last dose; BLLQ = Below the lower limit of quantitation; C_{max} = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; NA = Not applicable

* = Statistically significant based on actual data (not on percent difference); P≤0.05.

[a] On Day 23 of the dosing phase, Animal H13571 (a male administered 20 mg/kg/day) was sacrificed at an unscheduled interval due to YH25448-related clinical observations. Observations included shivering, hypoactive, dehydrated, and a body temperature of 39.8°C.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

[c] On Day 22 of the dosing phase Animal H13571 (a male administered 20 mg/kg/day) had multiple premature ventricular complexes. The animal was on dosing holiday and had not been dosed for over 24 hours prior to ECG collection. The animal was later sacrificed on Day 23 of the dosing phase.

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：重要な試験

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

Species/Strain: Dog/Beagle **Duration of Dosing:** 13 weeks **Study No.** 8351379

Initial Age: 6 months **Duration of Recovery:** 8 weeks **Location in CTD:** 4.2.3.2.9

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] **Method of Administration:** Oral Gavage, daily, 5 mL/kg **GLP Compliance:** Yes

Special Features: None. **Vehicle Control Article:** 0.5% methylcellulose in reverse osmosis water

No Observed Adverse Effect Level: Not established for males, 2 mg/kg/day for females; **Highest Non-Severely Toxic Dose:** 4 mg/kg/day for males, 8 mg/kg/day for females

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	2	4	8	0 (Control)	2	4	8
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Toxicokinetics:								
Lazertinib (YH25448)								
Day 1								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	2960	4610	10300	BLLQ	2180	4310	9330
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	540	654	1350	BLLQ	376	625	805
Week 13								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	3380	5780	14600	BLLQ	2400	5500	11700
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	280	520	975	BLLQ	219	520	897
M7 metabolite (YH26334)								
Day 1								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	1590	2460	5640	BLLQ	1290	2820	5230
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	111	161	336	BLLQ	98.3	183	331
Week 13								
AUC_{24h} (ng·h/mL)	BLLQ	1520	2490	5080	BLLQ	1260	2640	4920
C_{max} (ng/mL)	BLLQ	94.9	154	300	BLLQ	88.1	175	297
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1 [a]	0	0	0	1 [b]
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight [c]	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption [d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Day 25								
Red Blood Cell Count (E6/uL)	7.06	6.83	7.18	6.23*	-	-	-	-
Hemoglobin (g/dL)	14.9	14.6	15.6	13.5*	-	-	-	-
Hematocrit (%)	46.8	46.3	48.9	42.4*	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	2	4	8	0 (Control)	2	4	8
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Clinical Chemistry								
Day 25								
Total Protein (g/dL)	5.7	5.6	6.0	5.5	5.3	5.4	5.3	5.1
Albumin (g/dL)	3.4	3.3	3.4	2.9*	3.3	3.3	3.2	3.0
Globulin (g/dL)	2.4	2.3	2.6	2.7	2.0	2.1	2.1	2.1
Albumin:Globulin ratio	1.5	1.5	1.4	1.1	1.7	1.5	1.5	1.4
Day 92								
Total Protein (g/dL)	5.6	5.5	5.8	5.3	5.2	5.1	5.3	5.3
Albumin (g/dL)	3.4	3.3	3.0	2.8*	3.3	3.3	3.1	3.0
Globulin (g/dL)	2.2	2.3	2.7	2.5	1.9	1.9	2.2	2.4*
Albumin:Globulin ratio	1.5	1.4	1.1*	1.2*	1.8	1.8	1.4	1.3*
Calcium (mg/dL)	11.6	11.4	11.2	10.9*	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Number of Animals Examined [e]	3	3	3	3	3	3	3	3
Esophagus								
Atrophy, epithelium								
Minimal	0	0	1	0	0	0	0	0
Slight	0	0	1	3	0	0	0	0
Pancreas								
Zymogen granules, decreased								
Slight	0	0	0	2	0	0	0	1
Lung								
Inflammation, chronic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammation, chronic/active								
Slight	0	0	0	1	0	0	1	0
Hyperplasia, alveolar type ll cells								
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	2	4	8	0 (Control)	2	4	8
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Histopathology								
Number of Animals Examined [e]	3	3	3	3	3	3	3	3
Kidney								
Inflammation, chronic-active, bilateral								
Moderate	0	1	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, tubule cell, incidental								
Present	0	0	0	0	0	0	0	1
Liver								
Leukocytosis								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Urinary bladder								
Vasculitis/perivasculitis	0	0	0	1	0	0	0	0
Marked								
Epididymis								
Vasculitis/perivasculitis								
Moderate	0	0	1	0	NA	NA	NA	NA
Prostate								
Atrophy, epithelium								
Marked	0	0	0	1	NA	NA	NA	NA
Thymus								
Lymphocytes, decreased, cortex								
Minimal	2	2	1	1	0	0	2	1
Slight	0	1	0	0	1	0	0	0
Marked	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph node, mesenteric								
Lymphocytes, decreased								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph node, mediastinal								
Hyperplasia, lymphocytes								
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0
Inflammation, acute								
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0

(Continued)

2.6.7.7　D　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

DOSING PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	2	4	8	0 (Control)	2	4	8
Number of Animals at Study Start	5	3	3	5	5	3	3	5
Histopathology								
Number of Animals Examined [e]	3	3	3	3	3	3	3	3
Jejunum								
Blunting/fusion, villi, focal								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Erosion/ulceration, focal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1

RECOVERY PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	2	4	8	0 (Control)	2	4	8
Number of Animals in Recovery Period	2	0	0	2	2	0	0	2
Clinical Chemistry								
Day 57								
Globulin (g/dL)	-	-	-	-	1.9	NA	NA	2.5
Albumin:Globulin ratio	-	-	-	-	1.7	NA	NA	1.3
Histopathology								
Number of Animals Examined	2	0	0	2	2	0	0	2
Kidney								
Infarct								
Marked	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
Inflammation, chronic-active								
Slight	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

Report Title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase **Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

RECOVERY PERIOD								
Sex	**Male**				**Female**			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	2	4	8	0 (Control)	2	4	8
Number of Animals in Recovery Period	2	0	0	2	2	0	0	2
Histopathology								
Number of Animals Examined	2	0	0	2	2	0	0	2
Lung								
Hyperplasia, alveolar type II cells								
Minimal	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
Inflammation, chronic-active								
Slight	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1

- = No noteworthy findings

AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours after the last dose; BLLQ = below the lower limit of quantitation (<10.0 ng/mL for lazertinib [YH25448] and 0.500 ng/mL for the M7 metabolite [YH26334]); C_{max} = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable.

* = Statistically significant based on actual data (not on percent difference).

[a] One male administered 8 mg/kg/day was sacrificed on Day 70 of the dosing phase due to a thin body condition, hunched posture, and lateral recumbency, with signs of moderate muscular atrophy of the neck and shoulder muscles. Clinical pathology effects included leukocyte changes, mildly decreased red cell mass without a regenerative response, and protein changes. All other changes were considered secondary to the poor clinical condition of the animal and included mildly increased cholesterol and triglyceride concentrations; minimally increased alkaline phosphatase activity; minimally decreased alanine and aspartate aminotransferase and creatine kinase activities; and minimally decreased phosphorus concentration. Macroscopic findings were discolored lung lobe and large mediastinal lymph node. Upon microscopic examination, the discolored lung correlated with moderate hyperplasia of alveolar type II cells and slight chronic/active inflammation; the enlarged mediastinal lymph node had moderate hyperplasia of lymphocytes and slight acute inflammation, which correlated with signs of inflammation in the clinical pathology. Additional findings considered secondary to pulmonary inflammation were leukocytosis in the liver sinusoids, decreased lymphocytes in the mesenteric lymph node and thymus, decreased zymogen granules in the pancreas, atrophy of the prostate epithelium. This male also had slight atrophy of the esophageal epithelium.

[b] One female administered 8 mg/kg/day was sacrificed on Day 25 due to symptoms consistent with hyperhidrosis of the paws, which is a genetic condition that results in increased foot sores and lameness. This animal was first observed with limited use of, and sweat-like discharge from, the right front and hind legs on Day 22 of the dosing phase. A veterinarian noted the animal was mildly dehydrated and thin. The animal was administered lactated ringer's solution, tramadol, and carprofen. By Day 25, the Veterinarian determined the pain could not be controlled using standard treatments, and the animal was sacrificed. Clinical pathology effects included minimally decreased red cell mass without a regenerative response, leukocyte, and protein changes. Other effects considered secondary to the poor clinical condition of the animal; these included mildly increased urea nitrogen, creatinine, and sodium concentrations, consistent with prerenal dehydration, and mildly increased cholesterol and triglyceride concentrations. Macroscopic findings included a single 10 mm depressed area in the mucosa of the jejunum and a few 2 mm red discolored foci on the mucosa of the colon. Macroscopic findings in the jejunum were correlated microscopically with focal, blunting/fusion of villi and minimal erosion/ulceration; no microscopic correlate was identified in the colon. The macroscopic and microscopic findings in the jejunum were considered YH25448A related but were not related to the moribund condition of the animal.

[c] Canned food was offered to one male and female administered 4 mg/kg/day and one male and female administered 8 mg/kg/day to encourage food consumption and maintain body weight.

[d] Mean food consumption values of males administered 8 mg/kg/day were generally lower than controls through the Days 71 to 78 interval, however one male administered 8 mg/kg/day was offered canned food during the majority of this time, which was not included in the food consumption measurement.

[e] Includes animals that were sacrificed at an unscheduled interval.

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験

Report Title: YH25448: Bacterial Reverse Mutation Assay **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells **No. of Independent Assays:** 2 **Study No.** G115167
Strains: *S. typhimurium* and *E. coli* **No. of Replicate Cultures:** 3 **Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1
Metabolizing System: **No. of Cells Analyzed/Culture**: - **GLP Compliance:** Yes
1st Experiment: Aroclor-induced rat liver S9 (5%)
2nd Experiment: Human liver S9 (5%)
Vehicle: Dimethyl sulfoxide (DMSO) **Positive Controls:** 2-NF, SA, 9-AA, 4NQO, BP, 2-AA, 6-AC **Date of Treatment:** [redacted], 20[redacted]
Cytotoxic Effect: 200 µg/plate in *S.typhimurium*TA100, TA1535, and TA1537 strain in the absence of S9, 200 µg/plate in *S. typhimurium* TA1537 strain in the presence of S9
Genotoxic Effect: None

1st Experiment

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD) [Factor] [a]									
			TA100		TA1535		TA98		TA1537		WP2*uvrA*	
Without Activation	DMSO	0	115±2		17±1		26±2		9±1		16±2	
	YH25448	2.5	115±6	[1.0]	18±4	[1.0]	25±1	[1.0]	9±2	[1.0]	15±3	[0.9]
		8	112±3	[1.0]	16±4	[0.9]	25±4	[1.0]	8±2	[1.0]	15±3	[0.9]
		23	119±5	[1.0]	15±2	[0.9]	27±1	[1.0]	8±3	[0.9]	12±0	[0.7]
		70	115±9	[1.0]	17±2	[1.0]	26±3	[1.0]	7±1 [&]	[0.8]	11±1	[0.7]
		200	113±5 [§ # &]	[1.0]	11±5 [§# &]	[0.6]	27±2 [# &]	[1.1]	3±2 [§* # &]	[0.4]	15±4 [# &]	[0.9]
	SA	0.5	401±15	[3.5]								
	SA [b]	0.5			260±26	[15.3]						
	2-NF	2					374±32	[14.4]				
	9-AA	50							237±33	[27.3]		
	4NQO	1									102±7	[6.2]
	2-AA [b, c]	2			17±2	[1.0]						
	BP [c]	2					23±4	[0.9]				
With Activation	DMSO	0	123±3		12±2		32±2		14±2		18±1	
	YH25448	2.5	127±3	[1.0]	11±1	[0.9]	34±5	[1.1]	15±3	[1.1]	20±1	[1.1]
		8	123±5	[1.0]	11±1	[0.9]	34±3	[1.1]	16±2	[1.1]	18±2	[1.0]
		23	129±4	[1.1]	13±2	[1.1]	41±4	[1.3]	14±2	[1.0]	21±2	[1.2]
		70	134±10	[1.1]	13±2	[1.1]	41±3	[1.3]	15±2	[1.1]	19±4	[1.1]
		200	131±3 [# &]	[1.1]	12±2 [# &]	[1.1]	42±3 [# &]	[1.3]	13±2 [§ # &]	[1.0]	16±4 [# &]	[0.9]
	BP	2	1337±99	[10.9]								
	2-AA [b]	2			242±10	[20.7]						
	BP	2					388±23	[12.1]				
	BP	2							107±19	[7.6]		
	2-AA	4									140±6	[7.9]

(Continued)

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report Title: YH25448: Bacterial Reverse Mutation Assay **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

2nd Experiment

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD) [Factor] [a]									
			TA100		**TA1535**		**TA98**		**TA1537**		**WP2*uvrA***	
Without Activation	DMSO	0	123±7		13±2		28±1		8±1		13±1	
	YH25448	2.5	123±5	[1.0]	15±2	[1.1]	24±3	[0.9]	6±1	[0.8]	11±2	[0.9]
		8	126±5	[1.0]	17±2	[1.3]	27±2	[1.0]	6±1	[0.8]	12±3	[1.0]
		23	129±7	[1.1]	13±2	[1.0]	28±2	[1.0]	7±2	[0.9]	11±2	[0.9]
		70	127±9 [&]	[1.0]	16±1	[1.2]	32±2	[1.1]	6±1 [&]	[0.8]	13±3	[1.1]
		200	112±11 [#&]	[0.9]	6±4 [#&§*]	[0.5]	31±1 [#&]	[1.1]	6±2 [#&§]	[0.8]	13±4 [#&]	[1.1]
	SA	0.5	348±6	[2.8]								
	SA	0.5			255±10	[19.1]						
	2-NF	2					411±21	[14.7]				
	9-AA	50							815±117	[101.9]		
	4NQO	1									81±4	[6.4]
	2-AA [d]	1			16±3	[1.2]						
	2-AA [d]	0.5					24±4	[0.9]				

(Continued)

2.6.7.8 A *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report Title: YH25448: Bacterial Reverse Mutation Assay **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

2nd Experiment (cont.)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (μg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD) [Factor] [a]									
			TA100		TA1535		TA98		TA1537		WP2*uvrA*	
Without Activation	DMSO	0	119±3		16±1		31±1		14±1		15±1	
	YH25448	2.5	124±13	[1.0]	16±1	[1.0]	36±1	[1.1]	12±1	[0.9]	16±2	[1.1]
		8	128±6	[1.1]	18±1	[1.1]	35±2	[1.1]	15±2	[1.0]	15±2	[1.0]
		23	132±5	[1.1]	18±4	[1.1]	32±1	[1.0]	16±1	[1.1]	15±1	[1.0]
		70	132±6	[1.1]	17±4 [&]	[1.1]	36±4 [&]	[1.1]	17±2 [&]	[1.2]	16±1	[1.1]
		200	122±7 [#&]	[1.0]	8±4 [#&§*]	[0.5]	33±9 [#&]	[1.1]	13±3 [#&§]	[0.9]	18±4 [#&]	[1.2]
	6-AC	0.5	235±4	[2.0]								
		1	295±19	[2.5]								
	2-AA	0.1					66±8	[2.1]				
		0.5			42±3	[2.6]	132±7	[4.2]	47±5	[3.3]		
		1			58±3	[3.6]			82±2	[5.7]		
		4									50±3	[3.4]
		6									53±2	[3.6]

[a] No. of Revertant colonies of treated plate/No. of Revertant colonies of vehicle control plate
[b] The result of TA1535 strain was obtained when performing the second experiment
[c] TA98 and TA1535 were also treated with BP and 2-AA, respectively, in the absence of metabolic activation system for confirmation of the activity of metabolic system
[d] TA98 and TA1535 were also treated with 2-AA in the absence of metabolic activation system for confirmation of the activity of metabolic system

2-AA = 2-Aminoanthracene; 9-AA = 9-Aminoacridine; 6-AC = 6-Aminochrysene; BP = Benzo(a)pyrene; 2-NF= 2-Nitrofluorene; 4NQO = 4-Nitroquinoline *N-oxide*; SA = Sodium azide

= Visible turbidity was observed when test article was mixed with top agar in the absence and presence of S9
& = Visible precipitation was observed after 48-h incubation in the absence and/or presence of S9
§ = Growth inhibition (Diminution of background lawn and/or formation of microcolony compared with those of vehicle control)
* = Growth inhibition (≥50% reduction in the mean no. of revertant colonies compared with those of vehicle control in the absence and presence of S9)

2.6.7.8 B *In vitro* 遺伝毒性試験

Report Title: YH25448: In vitro Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells **Test Article:** Lazertinib (free base, YH25448)

Test for Induction of: Chromosome aberrations
Strains: Chinese Hamster Lung cells
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9, 2%
Vehicles: Dimethyl sulfoxide (DMSO)
No. of Independent Assays: 1
No. of Replicate Cultures: 2
No. of Cells Analyzed/Culture: 150
Positive Controls: CPA, EMS
Study No. G115168
Location in CTD: 4.2.3.3.1.2
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted], [redacted] 20[redacted]
Treatment: Pulse treatment 6-hr and recovery time 18-hr with and without S9; Pulse treatment for 22-hr and recovery time 2hr without S9
Cytotoxic Effect (RPD<50%): more than 16 µg/ml (6+S9, RPD 43%), 4 µg/ml (6-S9, RPD 46%), and 3 µg/ml (22-S9, RPD 40%)
Genotoxic Effect: None

Nominal Conc. of Test Article (µg/mL)	S9 mix	Times [a] (hours)	Mean Aberrant Metaphase [b]	Mean Total Aberrations	Mean of PP+ER (Polyploid+Endoreduplication)	RPD (%)
6 h treatment (+S9)						
0	+	6-18	1.5/0.5	1.5/0.5	1.0+0.0	100
5	+	6-18	1.5/0.5	1.5/0.5	0.5+0.0	87
10	+	6-18		Not Counted		75
12.5	+	6-18	2.0/1.0)	2.0/1.0	0.5+0.0	69
15	+	6-18		Not Counted		65
16	+	6-18	1.5/1.0	1.5/1/0	0.0+0.0	50
CPA 4.5	+	6-18	27.5/27.0**	34.0/33.0	0.5+0.0	53
6 h treatment (-S9)						
0	-	6-18	1.0/0.5	1.0/0.5	1.0+0.0	100
0.5	-	6-18	1.5/1.0	1.5/1.0	1.0+0.0	84
1	-	6-18		Not Counted		82
2	-	6-18	1.5/1.5	1.5/1.5	0.0+0.0	74
3	-	6-18		Not Counted		64
4	-	6-18	2.5/1.5	2.5/1.5	1.5+0.0	50
EMS 700	-	6-18	28.0/27.5**	36.0/35.0	0.5+0.0**	60
22 h treatment (-S9)						
0	-	22-2	0.5/0.0	0.5/0.0	0.5+0.0	100
0.25	-	22-2	0.5/0.0	0.5/0/0	1.0+0.0	88
0.5	-	22-2		Not Counted		84
1	-	22-2	0.5/0.5	0.5/0.5	0.0+0.0	77
2	-	22-2		Not Counted		62
2.5	-	22-2	1.5/0.5	2.0/1.0	0.0+0.0	50
EMS 350	-	22-2	21.0/19.5**	25.0/23.0	0.5+0.0**	64

** = Significantly different from the control at P<0.01.; Vehicle vs. test article-treated groups: Chi-square test; NSg-0.05/ Fisher's exact test was not performed.; Vehicle vs. positive control groups: Fisher's exact test; CPA = Cyclophosphamide monohydrate; EMS = Ethylmethanesulfonate; RPD = Relative Population Doubling

[a] Treatment time-recovery time
[b] Gaps included/excluded, means of duplicate cultures; 150 metaphases were examined per culture.

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

Report Title: YH25448: In vivo Rat Bone Marrow Micronucleus Assay

Test Article: Lazertinib (free base, YH25448)

Test for Induction of: Bone-marrow micronuclei
Species/ Strains: Crl:CD(SD)
Age: 9 weeks
Cells Evaluated: Bone marrow PCEs
No. of Cells Analyzed/Animal: 4000
Toxic/Cytotoxic Effect: None
Genotoxic Effect: None
Evidence of Exposure: Clinical signs of toxicity (hypoactivity) at 2000 mg/kg/day

Treatment Schedule: Two doses
Sampling Time: 24 hours after second dosing
Method of Administration: Oral, gavage
Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose and 50 mM citric acid in reverse osmosis water, pH adjusted to 3.0 – 3.2
Positive Controls: CPA

Study No. 8333716
Location in CTD: 4.2.3.3.2.1
GLP Compliance: Yes
Date of Dosing: [redacted] 20[redacted]

Test Article	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Mean % PCEs	Mean% MNPCEs (±SD)
Vehicle (20 ml/kg)	0	6M	46.03	0.04±0.02
YH25448	500	6M	47.37	0.05±0.02
YH25448	1000	6M	45.70	0.06±0.05
YH25448	2000	6M	44.47	0.06±0.02
CPA [a]	60	3M	41.07	2.47±0.15***

[a] Animals were dosed once approximately 24 hours prior to bone marrow collection.

*** = Significantly different from the control at P<0.001
CPA = cyclophosphamide monohydrate (positive control article); M = male; MNPCE = micronucleated PCEs; PCE = polychromatic erythrocyte; SD = standard deviation

Confidential

2.6.7.10 がん原性試験

No studies conducted.

Confidential

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

Test Article: Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

Species/Strain Sex/No. per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Daily Dose (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number/ CTD Location
Rat/SD 6F/group	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	GD 6 to 17	0, 7.5, 30, 75	No test article related external malformations at any dose. 7.5 & 30 mg/kg/day: Non-adverse decreases in maternal body weight gain, body weight, and food consumption 75 mg/kg/day: Lazertinib-related clinical observations included thinning of haircoat, rough haircoat, discolored haircoat, scaly skin, scabbing, and thin appearance. Adverse decreases in maternal body weight gain, body weight, and food consumption. Decreased gravid uterine weights considered a secondary finding to decreased fetal weights and increased post-implantation loss.	8383616/ 4.2.3.5.2.1
Rabbit/NZW 6F/group	Oral, gavage (0.5% MC in RO water)	GD 7 to 19	0, 5, 25, 50, 75	5 & 25 mg/kg/day: Well tolerated. 50 mg/kg/day: 1 animal sacrificed early (GD 13) in moribund condition (few feces, low food consumption, and body weight loss) 75 mg/kg/day: Early sacrifice on GD 13 of all animals due to maternal toxicity (low food consumption and body weight loss)	8383618/ 4.2.3.5.2.3

F = female; GD = Gestation Day; MC = methylcellulose; NZW = New Zealand White; RO = reverse osmosis; SD = Sprague-Dawley; YH25448A = lazertinib mesylate

2.6.7.12　生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Report Title: Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with YH25448A in Rat

Test Article: Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)
Initial Age at Dosing: 10/12 weeks (M/F)
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Route: Oral Gavage, daily

Duration of Dosing:
M: 29 days prior to pairing for a total of 10 weeks prior to sacrifice;
F: 15 days prior to mating, throughout the mating period and through GD 7
Day of Mating: GD 0
Day of C-section: GD 13

Study No.: 8383615
Location in CTD: 4.2.3.5.1.1
GLP Compliance: Yes
Vehicle Control Article: 0.5% methylcellulose in reverse osmosis water

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: Paternal and Maternal: 30 mg/kg/day, Fertility: 15 mg/kg/day

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	7.5	15	30
Males	**No. of Animals**	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	1 [a]	0	1 [b]	1 [c]
	Clinical Observations (No. of animals with observation)				
	Rough hair coat	1	8	3	22
	Scabbing	4	5	3	15
	Thinning hair coat	5	10	3	14
	Body Weight (g)				
	Premating Day 0	368	368	372	369
	Premating Day 28	497	509	514	486
	Post Pairing Day 0	526	548	546	521
	Post Pairing Day 28	603	621	608	575
	Body Weight Gain (g)				
	Premating Days 0-28	129	141	142	118
	Post Pairing Days 0-28	78	73	62 [+H]	54 [#H]
	Food Consumption (%) [d]				
	Premating Days 0-7	204.7	0.1	-2.9	-10.5 [#H]
	Premating Days 7-14	198.4	3.4	1.1	-7.4 [*H]
	Premating Days14-21	203.7	1.8	-1.0	-7.0 [*H]
	Post Pairing Days 14-21	215.9	1.6	-5.7	-7.7 [+H]

(Continued)

Report Title: Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with YH25448A in Rat　　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	7.5	15	30
Males	**No. of Males Cohabited**	22	22	22	22
	No. of Males that Mated	21	21	22	22
	No. of Males Impregnating at Least 1 Female	19	20	22	21
	Mating Index (%)	95	95	100	100
	Fecundity Index (%)	90	95	100	95
	Fertility Index (%)	86	91	100	95
	Macroscopic Observations	-	-	-	-
	Organ Weights				
	Left epididymis absolute weight (g)	0.7579	0.7491	0.7213	0.6915 *H
	Left epididymis:terminal body weight ratio	0.1250	0.1194	0.1183	0.1198
	Sperm Assessments				
	Sperm Motility (%)	79	76	69	60 #K e
	Testicular Sperm Concentration	-	-	-	-
Females	**No. Died or Sacrificed Moribund**	0	0	0	0
	No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Premating Clinical Observations (No. of animals with observation)				
	Scabbing	0	0	1	10
	Body Weight (g)				
	Premating Day 0	275	275	274	274
	Premating Day 14	290	290	286	282
	Premating Body Weight Gain (g)				
	Days 0-14	15	15	12	8 +r
	Food Consumption (%) [d]				
	Premating Days 0-7	135.0	-4.2	-10.7 +H	-17 #H
	Premating Days 7-14	139.1	-0.1	-7.7	-13.6 #H
	Gestation Clinical Observations (No. of animals with observation)				
	Scabbing	0	1	3	13
	Gestation Body Weight Gain	-	-	-	-
	GD 0-7	35	30	35	30
	GD 7-13	36	36	36	44 #H

(Continued)

2.6.7.12　生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Report Title: Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with YH25448A in Rat　　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	7.5	15	30
Females	**Gestation Food Consumption (%)** [d]				
	GD0-GD3 (%)	68.1 g	-7.0	-11.2 +H	-22.0 #H
	GD3-GD7 (%)	104.6 g	-7.4 *H	-8.4 *H	-15 #H
	Mean No. Estrous Cycles/14 days	2.7	2.4	2.8	2.6
	No. of Females Cohabited	22	22	22	22
	No. of Females Mated	21	21	22	22
	No. of Pregnant Females	19	20	22	21
	Mating Index (%)	95	95	100	100
	Fecundity Index (%)	90	95	100	95
	Fertility Index (%)	86	91	100	95
	Macroscopic Observations	-	-	-	-
	Females with Live Fetuses	19	20	22	21
	Mean No. Corpora Lutea	17	17	15	16
	Mean No. Implantations	16	15	14	14
	Mean % Preimplantation Loss	2.6	12.3	8.5	9.1
	Mean No. Live Fetuses	15	14	13 *r	12 #r
	Mean No. Early Resorptions	1	1	1	2 +r
	Mean No. Late Resorptions	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	4.6	6.6	6.3	17.0 #r

Crl:CD(SD) Charles River Laboratories:Caesarean Derived (Sprague-Dawley); F =female; GD = Gestation Day; M = male

[a] One control male was euthanized in a moribund condition for humane reasons on Post-Pairing Day 25. Observations prior to euthanasia included an enlarged right eye with scabbing and a sore on the left ear, however, there were no effects on body weight or food consumption.

[b] One male at 15 mg/kg/day was found dead on Pairing Day 7 and the cause of death was considered a gavage error as red fluid in the thoracic cavity and dark red discolored lung lobes were noted at necropsy; sensitivity to touch was noted on Pre-Mating Day 10.

[c] One male at 30 mg/kg/day was euthanized in a moribund condition on Pairing Day 10. Premonitory clinical observations included labored respiration, hunched posture, thin appearance, hypoactivity, cold to touch, discolored haircoat, rough haircoat, pale, and scabbing on the nose; a 13.2% body weight loss from Pre-Mating Day 21 to Pairing Day 10. Necropsy findings included red fluid in the abdominal cavity, dark red discolored liver lobes, rough surface of the liver, large and firm spleen, discolored grey perianal skin, and discolored mesenteric lymph nodes. This death was considered incidental as it was a single occurrence in the high dose group and no other similar deaths or necropsy findings were observed in the study.

[d] For controls, group means in grams are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[e] Mean value influenced by one male which had greatly reduced sperm motility, however, this male successfully impregnated a female.

*r = Wilcoxon Rank Sum Test Significant at 0.05 level; +r = Wilcoxon Rank Sum Test Significant at 0.01 level; #r = Wilcoxon rank Sum Test Significant at 0.001 level;
*H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.05 level; +H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.01 level; #H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.001 level; #K = Kruskal-Wallis and Wilcoxon Test Significant: 0.01 level.

2.6.7.13　A　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Oral Gavage Embryo-fetal Development and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats　　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)　　**Duration of Dosing**: GD 6 through 17　　**Study No**.: 8383617
Initial Age at Dosing: 11 to 12 weeks　　**Day of Mating**: GD 0　　**Location in CTD**: 4.2.3.5.2.2
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　　**Day of C-Section**: GD 21　　**GLP Compliance**: Yes
Route: Oral Gavage　　**Vehicle Control Article**: 0.5% methylcellulose in reverse osmosis water
Special Features: Toxicokinetics
No Observed Adverse Effect Level: Maternal: 30 mg/kg/day, Fetal: 30 mg/kg/day

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	7.5	30	60
Dams	**No. of Animals (Main)**	**22**	**22**	**22**	**22**
	Toxicokinetics:				
	No. of Animals (TK)	3	6	6	6
	C_{max} (ng/mL) - GD 17	BLLQ	230	713	1790
	AUC_{24h} (ng·h/mL) - GD 17	BLLQ	2980	11100	28000
	Noteworthy Findings				
	No. Pregnant	**22**	**22**	**21**	**22**
	No. Died or Sacrificed Moribund	**0**	**0**	**1** [b]	**0**
	No. Pregnant at Cesarean Section	**22**	**22**	**20**	**22**
	Females with Live Fetuses	**22**	**22**	**20**	**22**
	Clinical Observations (No. of animals with observation)				
	Rough hair coat	0	5	8	19
	Scabbing (perioral or nose)	4	1	13	17
	Body Weight Gain (g)				
	GD 6-8	10	7.0	6 [+r]	-4 [#r]
	GD 6-18	103	100	92 [*H]	59 [#H]
	Body Weight (% change) [a]				
	GD 8	248 g	-0.4	-0.4	-5.6 [+H]
	GD 18	341 g	-0.3	-2.6	-12.9 [#H]
	GD 21	362 g	-0.6	-2.2	-11.0 [#H]
	Food Consumption (% change) [a]				
	GD 6-8	46.6 g	-4.5	-16.7 [#H]	-33.5 [#H]
	GD 16-18	54.7 g	-0.9	-3.7	-19.9 [#H]
	Macroscopic Observations	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.13　A　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Oral Gavage Embryo-fetal Development and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats　　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	7.5	30	60
Dams	**Mean No. Corpora Lutea**	14	14	14	13
	Mean No. Implantations	13	13	13	12
	Mean % Preimplantation Loss	7.0	6.8	10.5	8.5
Litters	**Mean Live Fetuses (per litter)**	12	12	12	12
	Mean No. Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean No. Early Resorptions	1	0	1	0
	Mean No. Late Resorptions	0	0	0	0
	Mean No. Total Resorptions	1	0	1	1
	Mean % Postimplantation Loss	3.9	2.8	8.1	4.3
	Mean Fetal Body Weight (g)	5.71	5.76	5.64	5.29
	Adjusted Mean Fetal Body Weight (g)	5.72	5.78	5.63	5.27 #H
	Mean Number of Male Fetuses (per litter)	6	6	6	6
	Mean Number of Female Fetuses (per litter)	6	7	6	6
	% Male Fetuses	48	47	49	52
	Fetal Anomalies				
	External Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Anomalies	-	-	-	-

Crl:CD(SD) = Charles River Laboratories:Caesarean Derived (Sprague-Dawley); GD = Gestation Day; BLLQ = Below the lower limit of quantitation; TK = toxicokinetics

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent.
[b] One female was sacrificed on GD17 in a moribund condition due to gavage error.

+r = Wilcoxon rank Sum Test Significant at 0.01 level; #r = Wilcoxon rank Sum Test Significant at 0.001 level; *H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.05 level;
+H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.01 level; #H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.001 level.

2.6.7.13　B　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Oral Gavage Study Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rabbits　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

Species/Strain: Rabbit/Hra (NZW) SPF
Initial Age at dosing: 6 months
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Toxicokinetics

Duration of Dosing: GD 7 through 19
Day of Mating: GD 0
Day of C-Section: GD 29
Route: Oral Gavage

Study No. 8383620
Location in CTD 4.2.3.5.2.4
GLP Compliance: Yes
Vehicle Control Article: 0.5% methylcellulose in reverse osmosis water

No Observed Adverse Effect Level: Maternal: 25 mg/kg/day, Fetal: 45 mg/kg/day

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	25	45
Dams	**No. of Animals**	23	23	23	23
	Toxicokinetics				
	AUC_{24h} (ng·h/mL) - GD 19	BLLQ	108	1000	3240
	C_{max} (ng/mL) - GD 19	BLLQ	27.9	249	505
	Noteworthy Findings				
	No. Sacrificed Moribund	0	0	0	4 [b]
	No. Found Dead	0	0	1[a]	1 [b]
	Clinical Observations (No. of animals with observation)				
	Excretion, Feces, few	1	1	6	14
	Body Weight (% change) [c]				
	GD 7	3337 g	-0.87	-1.65	-1.05
	GD 12	3401 g	-0.56	-2.94	-5.62 [*H]
	GD 13	3421 g	±0	-2.84	-6.08 [*H]
	GD 14	3449 g	+0.06	-3.36	-6.61 [*H]
	GD 15	3472 g	+0.09	-3.86	-7.20 [+H]
	GD 16	3491 g	-0.34	-3.81	-7.48 [+H]
	GD 17	3508 g	-0.26	-3.88	-8.78 [#H]
	GD 18	3520 g	-0.26	-3.86	-8.66 [#H]
	GD 19	3531 g	-0.23	-4.11	-6.29 [*H]
	GD 20	3542 g	-0.08	-3.95	-7.0 [+H]
	GD 22	3577 g	-0.17	-4.36	-5.76 [*H]
	GD 29	3705 g	+0.65	-1.94	-2.83
	Body Weight Gain (g)				
	GD 7-20	205	231	120 [*r]	8 [#r]
	GD 20-29	162	190	223 [*H]	305 [#H]

(Continued)

Report Title: Oral Gavage Study Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rabbits　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	25	45
Dams	**Food Consumption (% change)** [c]				
	GD 7-8	136.5	+2.8	-7.0	-24.8 [*r]
	GD 8-9	141.3	-0.5	-12.8	-36.4 [#r]
	GD 9-10	137.1	+1.7	-21.1 [+r]	-45.3 [#r]
	GD 10-11	131.3	+3.0	-15.0 [*r]	-43.2 [#r]
	GD 11-12	126.0	+6.1	-11.7	-50.4 [#H]
	GD 12-13	118.8	+4.5	-15.0	-49.9 [#H]
	GD 13-14	125.7	+3.9	-21.4	-58.6 [#r]
	GD 14-15	131.9	+1.8	-24.1	-58.5 [#r]
	GD 15-16	131.3	+3.7	-9.7	-53.6 [#r]
	GD 16-17	136.2	+3.6	-8.4	-53.2 [#r]
	GD 17-18	135.7	+7.6	-10.7	-51.1 [+r]
	GD 18-19	137.0	+7.5 [*r]	-5.4	-40.9 [#r]
	GD 19-20	138.4	+6.0	-3.9	-37.6 [+r]
	GD 21-29	115.7	+16.7	+19.4	+26.3
	Macroscopic Observations	-	-	-	-
	Gravid Uterine Weight (g)	510.8	483.4	493.8	508.4
	Corrected Body Weight (g)	3193.9	3245.5	3139.5	3091.2
	Corrected Body Weight Change (g)	-98.1	-11.1	-89.3	-129.7
	No. Pregnant	23	23	21	20
	No. Non-Pregnant	0	0	2	3
	No. Pregnant with Total Litter Loss	0	0	0	0
	Females with Live Fetuses	23	23	20	15
	Mean No. Corpora Lutea	10	10	10	11
	Mean No. Implantations	10	9	9	10
	Mean % Preimplantation Loss	5.7	9.1	6.8	8.5

(Continued)

2.6.7.13　B　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Oral Gavage Study Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rabbits　**Test Article:** Lazertinib (mesylate salt, YH25448A)

	Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	5	25	45
Litters	**Mean Live Fetuses (per litter)**	9	9	9	10
	Mean Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean No. Early Resorptions	0	0	0	0
	Mean No. Late Resorptions	0	0	0	0
	Mean No. Total Resorptions	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation loss	3.5	3.7	4.4	3.2
	Mean Fetal Body Weight (g)	39.2	38.6	39.7	36.8
	Mean Adjusted Fetal Body Weight (g)	39.6	38.1	39.2	37.6
	Mean Number of Male Fetuses (per litter)	4	5	4	4
	Mean Number of Female Fetuses (per litter)	5	4	5	5
	% Male Fetuses	42	50	46	46
	Fetal Anomalies				
	External Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Anomalies				
	Misaligned caudal vertebra (malformation)				
	No. Fetuses (%)	0	0	0	2 (1.35)
	No. Litters (%)	0	0	0	2 (13)
	Unossified hyoid (variation)				
	No. Fetuses (%)	2 (0.91)	1 (0.36)	2 (1.04)	4 (2.19)
	No. Litters (%)	2 (9)	1 (4)	2 (10)	3 (20)

BLLQ = Below the lower limit of quantitation; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; Hra (NZW) SPF = Harlan (New Zealand White) Specific Pathogen Free.

[a] One animal (B0223) administered 25 mg/kg/day was found dead on GD 26. Clinical observations included thin appearance, few feces, red/yellow nasal discharge, labored respiration, and discolored skin. Macroscopic observations included raised areas on all lobes of the lung and discolored thymus. This death was considered incidental as it was a single occurrence and no other similar deaths or necropsy findings were observed in the study.

[b] Four animals (B0304, B0306, B0317, and B0321) were sacrificed on GD 17 or 18 due to their moribund condition. In addition, one animal (B0312) was found dead prior to the animal's unscheduled sacrifice. These animals had low (≤10 grams) to no food consumption during the intervals of GD 12 through GD 18 with 12% to 15% body weight loss on the day of sacrifice.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences are shown.

#H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.001 level; #r = Wilcoxon Rank Sum Test Significant at 0.001 level; +H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant: 0.01 level; +r = Wilcoxon Rank Sum Test Significant at 0.01 level; *H = Dunnett Exact Homogeneous Test Significant at 0.05 level; *r = Wilcoxon Rank Sum Test Significant at 0.05 level

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

No study conducted.

Confidential

2.6.7.15　生殖発生毒性試験 - 新生児を用いた試験

No study conducted.

Confidential

2.6.7.16　局所刺激性試験

No studies conducted.

Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験

Test Article: Lazertinib [a]

Study Type (GLP Status)	Species/ Strain	Route Duration of Dosing (Vehicle/ Formulation)	Dose (mg/kg/day) or Concentrations	Noteworthy Findings	Study No./ CTD Location
Qualification toxicity for lazertinib 不純物A* , a specified impurity (GLP)	Rat/SD (10 M/group)	Oral gavage 4 weeks (0.5% MC in RODI water)	JNJ-73841937 0, 25, 25 with [redacted] 不純物A*	Well tolerated with similar findings for lazertinib with and without 不純物A* . Non-adverse clinical pathology changes indicative of acute phase response or inflammation (eg, decreased albumin for both; increased neutrophil counts and decreased triglycerides with 不純物A* ; decreased calcium and albumin to globulin ratio, and increased fibrinogen, globulin, and cholesterol without 不純物A* without histopathological correlates. Similar exposure for lazertinib without and with the 不純物A* (Day 28: C_{max} = 562 & 468 ng/mL, and AUC_{24h} = 9410 & 8070 ng·h/mL, respectively), with no accumulation.	TOX14158/ 4.2.3.7.6.1
Qualification toxicity for lazertinib 不純物B* , not an identified impurity [b] (GLP)	Rat/SD (10/sex/group)	Oral gavage 4 weeks (0.5% MC in DI water, pH 3)	JNJ-73841937 0, 25, 25 with [redacted] 不純物B*	Well tolerated with similar findings for lazertinib with and without 不純物B* Transient lower body weight gains and lower food consumption for both groups. Clinical pathology changes for both groups of minimal to mild magnitude and without anatomic pathology correlates, and therefore considered non-adverse. For both groups, changes included increased neutrophil and monocyte counts, fibrinogen concentrations, ALT and AST activity, and total bilirubin concentrations; and decreased ALP activity, triglyceride, albumin, and calcium concentrations, albumin to globulin ratio, urine volume with concomitant increased urine specific gravity, and urine pH. Changes only in the lazertinib with 不純物B* group consisted of increased cholesterol concentration. Changes noted in only the lazertinib without 不純物B* group included increased neutrophil and monocyte counts and increased ALT activity. Similar exposure, with no sex-related differences, for lazertinib without and with the 不純物B* (sex combined Day 28: C_{max} = 462 & 554 ng/mL, and AUC_{24h} = 7890 & 9520 ng·h/mL, respectively), with no accumulation.	TOX16062/ 4.2.3.7.6.2

(Continued)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Study Type (GLP Status)	Species/ Strain	Route Duration of Dosing (Vehicle/ Formulation)	Dose (mg/kg/day) or Concentrations	Noteworthy Findings	Study No./ CTD Location
Phototoxicity (GLP)	BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	In vitro (1% ethanol in DMEM)	YH25448 7.81 to 1000 µg/mL ± UVR	Not phototoxic. PIF (1 and 1) and MPE (-0.031 and -0.006) met the evaluation criteria for no phototoxicity (<2 and <0.1, respectively).	B[redacted]722/ 4.2.3.7.7.1
Phototoxicity (GLP)	Rat/Long-Evans (pigmented) (5F/group)	Oral gavage 6 days (0.5% MC in RODI water)	JNJ-73841937 0, 25, 50, 75 + UVR after last dose (10 J/cm^2 UVA, 145 mJ/cm^2 UVB)	NOAEL: 50 mg/kg/day (Day 5 mean plasma concentration = 1,594 ng/mL) 25 & 50 mg/kg/day: No evidence of cutaneous or ocular phototoxicity. No skin reactions elicited by UVR exposure, and no treatment-related ophthalmic observations or microscopic changes suggestive of ocular phototoxicity were noted. 75 mg/kg/day: All animals euthanized due to adverse dermal observations prior to UVR exposure.	TOX13829/ 4.2.3.7.7.2
Skin sensitization, LLNA (GLP)	CBA/J Mouse 5F/group	Topical (ear) 3 days (dimethyl sulfoxide)	JNJ-73841937 0%, 2%, 10%, 30%	Classified as a skin sensitizer based on an estimated concentration of 3.6% for a stimulation index of 3. Stimulation index values at 2%, 10%, and 30% = 1.6, 8.8, and 11.6, respectively.	TOX13820/ 4.2.3.7.7.3
Eye hazard, BCOP test (GLP)	Bovine corneas	In vitro ~4 hours	JNJ-73841937 320.9 to 345.6 mg	In vitro irritancy score (7.8) fell in UN GHS category “no prediction can be made” (>3 and ≤55) and did not meet the requirement for classification as inducing serious eye damage (≥55) or not requiring classification for eye irritation or serious eye damage (≤3). Test validity demonstrated by in vitro irritancy scores for the positive control (20% imidazole).	TOX13821/ 4.2.3.7.7.4

BCOP = bovine corneal opacity and permeability; DMEM = Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; JNJ-73841937 = lazertinib mesylate; LLNA = local lymph node assay; MC = methylcellulose; MPE = mean photo effect; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; PIF = photo irritation factor; RODI = reverse osmosis deionized; UN GHS = United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals; UVA = ultraviolet A radiation; UVB = ultraviolet B radiation; UVR = ultraviolet radiation; YH25448 = lazertinib free base

[a] Nonclinical studies with lazertinib were conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development.
[b] The qualification toxicology study for the lazertinib 不純物B* (TOX16062) was conducted to understand the risk of potential [redacted] during commercial manufacture.

＊新薬承認情報提供時に置換