イムルリオ錠 200mg

2.6.6　毒性試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.6　毒性試験の概要文 1
2.6.6.1　まとめ 1
2.6.6.2　単回投与毒性試験 4
2.6.6.3　反復投与毒性試験 4
2.6.6.3.1　ラット反復投与毒性試験 5
2.6.6.3.1.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 5
2.6.6.3.1.2　ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 8
2.6.6.3.1.3　ラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 11
2.6.6.3.2　サル反復投与毒性試験 15
2.6.6.3.2.1　サル 7 日間反復経口投与毒性試験 （非 GLP 適用） 15
2.6.6.3.2.2　サル 4 週間反復経口投与毒性試験 15
2.6.6.3.2.3　サル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 17
2.6.6.4　遺伝毒性試験 19
2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 20
2.6.6.4.2　哺乳類細胞を用いた in vitro 小核試験 20
2.6.6.4.3　ラットを用いた骨髄小核試験 21
2.6.6.4.4　ラットを用いたコメット試験 21
2.6.6.4.5　ラット TK 試験（非 GLP 適用） 22
2.6.6.5　がん原性試験 22
2.6.6.5.1　rasH2 トランスジェニックマウスを用いたマウス 6 ヵ月間がん原性試験 22
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 24
2.6.6.6.1　ラットを用いた拡充型予備的胚・胎児発生に関する試験 24
2.6.6.7　局所刺激性試験 25
2.6.6.8　その他の毒性試験 25
2.6.6.8.1　BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro ニュートラルレッド取込み光毒性試験 25
2.6.6.8.2　ラットを用いた in vivo 光毒性試験 26
2.6.6.8.3　ラット皮膚刺激性試験 27
2.6.6.8.4　ウシ角膜を用いた眼刺激性試験 28
2.6.6.8.5　不純物の評価 28
2.6.6.8.5.1　不純物の in vivo における安全性評価 28
2.6.6.8.5.1.1　ラットを用いた 1 ヵ月間不純物安全性確認毒性試験 29
2.6.6.8.5.2　不純物の遺伝毒性評価 30
2.6.6.9　考察及び結論 30
2.6.6.10　図表 31
2.6.6.11　参考文献 31

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

イムルネストラント（LY3484356）の毒性評価を、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）S9 を参照して実施した。主な試験一覧を表 2.6.6-1 に示す。イムルネストラントの毒性試験では、トシル酸塩（LY3484356 tosylate、LSN3513322）を用いた。

重要な毒性試験及び安全性薬理試験は、GLP、ICH、及び経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development：OECD）のガイドラインに従い、OECD データ相互受入制度加盟国で実施した。被験物質の特性評価など、一部の手順は非 GLP 適用下で実施されたが、試験報告書に記載されている。これらの例外による、試験の完全性、解釈、及び結論への影響は認められなかった。

非臨床毒性試験計画の要約を以下に示す。動物種選択の根拠は、CTD 第 2.4.1 項に記載した。

- 試験動物種はラット及びサルを選択した。
- 非臨床試験での投与間隔及び投与経路は、臨床投与と同じ 1 日 1 回の経口投与が用いられた。
- 単回投与毒性試験は実施せず、短期の毒性試験での初回投与後の変化を評価した。
- 反復投与毒性試験として、ラットでは 1、3、及び 6 ヵ月間投与毒性試験、サルでは 1 及び 3 ヵ月間投与毒性試験を実施した。
    - サルを用いた反復投与毒性試験の中で安全性薬理評価項目（心血管系、中枢神経系、及び呼吸器系）も評価した。
- 遺伝毒性試験として、以下を実施した。in vitro 小核試験で陽性結果が生じたため、その結果の解釈を補足するため、ラットの骨髄小核試験に加え、2 つ目の in vivo 試験としてラットを用いたコメット試験を実施した。
    - 細菌を用いた復帰突然変異試験
    - In vitro 小核試験
    - In vivo ラット骨髄小核試験
    - In vivo ラットのコメット試験
- 生殖発生毒性評価を以下に基づき実施した。

    ［受胎能への影響］
    - ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験での雌雄生殖器の病理組織学的検査（注：サルは性的に未成熟であったため雄性生殖器への影響の評価は限定的なものであった）
    - ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験での性周期評価

    ［発生への影響］
    - ラットを用いた拡充型予備的胚・胎児発生に関する試験
- その他の毒性試験として、in vitro 及び in vivo 光毒性試験、原薬・製剤の製造従事者のリスク評価のための試験として皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験を実施した。
- 不純物について、イムルネストラントのサル 3 ヵ月間反復投与毒性試験、ラット 1 ヵ月間不純物安全性確認毒性試験、in vitro 遺伝毒性試験に基づき安全性確認を実施した。

なお、進行がん以外の適応での開発をサポートするため、イムルネストラントのがん原性試験（rasH2 トランスジェニックマウス 6 ヵ月間試験及びラット 2 年間試験）を実施した。このうち、ラット 2 年間試験については 20[redacted]年に試験終了予定である。

イムルネストラントで認められた主要な所見を以下に示す。

- 生殖器系の所見（ラット及びサル）：雌では、ラット及びサルの器官重量測定、剖検、及び病理組織学的検査で、イムルネストラントの薬理作用に一致する雌性生殖器の変化が認められた。機能的な影響として、ラットの性周期が停止したが、休薬により回復傾向が見られた。雄では、ラットの 3 及び 6 ヵ月間試験で雄性生殖器の変化が認められた。
- 泌尿器系の所見（ラット）：ラット 6 ヵ月間試験で、腎尿細管変性、炎症、及び膀胱の移行上皮細胞過形成といった泌尿器系の変化が認められた。サルでは、同様の変化は認められなかった。
- 眼水晶体の所見（ラット）：ラット 6 ヵ月間試験で、水晶体線維の変性及び水晶体皮質混濁の増加が認められた。
- 発生毒性（ラット）：ラットの拡充型予備的胚・胎児発生に関する試験で、母体毒性、胚・胎児毒性、及び奇形が、臨床曝露量に相当する曝露量で認められた。

イムルネストラントで認められたがヒトの安全性との関連性は低いと考えられるその他の変化を以下に示す。

- ラットの高用量での状態悪化及び死亡
- 免疫反応の明らかな機能的抑制を伴わない、白血球の増加並びに循環リンパ球集団及び組織リンパ球集団の変化
- リン脂質症を示す所見
- 高用量で見られた光毒性
- 異常便及び嘔吐といった胃腸への影響による変化
- 血清肝酵素活性の増加（肝臓の形態学的変化を伴わない）

薬理作用に起因する生殖発生毒性以外の所見はすべて、臨床での曝露量を超える曝露量で認められた。生殖発生毒性は、臨床曝露量で発現すると予想される。

生殖発生毒性に関する無毒性量（NOAEL）は決定されなかった。非生殖系への毒性に関する NOAEL はラット、サルとも決定された。

非臨床での曝露量（C_{max} 又は AUC）とヒト曝露量との比較は、CTD 第 2.4.5 項に記載した。

表 2.6.6-1.　イムルネストラントの毒性試験の一覧表

試験の種類及び期間	投与経路	動物種、系統	報告書番号
単回投与毒性試験			
該当なし			
反復投与毒性試験			
14 日間	経口	ラット、Sprague Dawley	130-699
4 週間＋回復 2 週間	経口	ラット、Sprague Dawley	8002568
3 ヵ月間＋回復 6 週間	経口	ラット、Sprague Dawley	8003221
6 ヵ月間＋回復 3 ヵ月間	経口	ラット、Sprague Dawley	8003353
7 日間	経口	サル、カニクイザル	130-698
4 週間	経口	サル、カニクイザル	8002569
3 ヵ月間	経口	サル、カニクイザル	8003147
遺伝毒性試験			
細菌を用いた復帰突然変異試験	In vitro	ネズミチフス菌 TA1537、TA98、TA100、TA1535 大腸菌 WP2 *uvrA*	00353453
In vitro 小核試験	In vitro	TK6 細胞	AG12ER.361CRESTICH.BTL
In vivo 小核試験	経口	ラット、Sprague Dawley	AG12ER.125021ICH.BTL
In vivo コメット試験	経口	ラット、Sprague Dawley	130-1137
トキシコキネティクス評価	経口	ラット、Sprague Dawley	8451175
がん原性試験			
26 週間	経口	マウス、rasH2	8003869
生殖発生毒性試験			
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット、Sprague Dawley	9001840
局所刺激性試験			
該当なし			
その他の毒性試験			
不純物安全性確認毒性試験	経口	ラット、Sprague Dawley	20437314
光毒性試験	In vitro	BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞	20183318
光毒性試験	経口	ラット、Long Evans	20405711
皮膚刺激性試験	局所	ラット、Sprague Dawley	20183102
眼刺激性試験	In vitro	ウシ角膜	19AD29.350055

2.6.6.2　単回投与毒性試験

サル 7 日間反復投与毒性試験：報告書 130-698（4.2.3.2.5）
ラット骨髄小核試験：報告書 AG12ER.125021ICH.BTL（4.2.3.3.2.2）
ラットコメット試験：報告書 130-1137（4.2.3.3.2.1）

イムルネストラントの単回投与毒性試験は実施していない。

ラット骨髄小核試験（CTD 第 2.6.6.4.3 項：用量設定試験群及び本試験群）の雌雄ラットに、また、ラットコメット試験（CTD 第 2.6.6.4.4 項）では雌ラットに、いずれも 2000 mg/kg/day までの用量を 1 日 1 回、2 日間経口投与した試験において、初回投与後の忍容性は良好で、投与 1～2 日目に急性毒性を示す死亡及び一般状態の重要な変化は認められなかった。したがって、ラットの概略の致死量は 2000 mg/kg/day を超えると考えられる。ラットコメット試験では、イムルネストラントの影響と考えられる一般状態所見は見られなかった。ラット骨髄小核試験（用量設定試験群）では、2000 mg/kg/day の用量を投与後にイムルネストラントの影響と考えられる[1]一般状態所見（雌雄で円背位及び立毛、雄で右眼の暗色分泌物、斜視、及び脱毛）が認められた。ラット骨髄小核試験の本試験群（0、500、1000 又は 2000 mg/kg/day）では、2000 mg/kg/day 群でイムルネストラントの影響と考えられる[2]一般状態所見（投与 2 日目に雄 1 例で粗毛、投与 1 及び 2 日目に雌 1 例で立毛、3 日目に雌 1 例で軽度な下痢）が見られた。

サル 7 日間投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.2.1 項）では、1000 mg/kg/day までの用量を投与しても死亡はなかった。したがって、サルにおける概略の致死量は 1000 mg/kg/day を超えると考えられる。サル 7 日間投与毒性試験では、体重が投与前に比べ投与 7 日目で減少（雄雌それぞれ 13.5%及び 8.1%の減少）し、一般状態変化として軟便、水様便、又は両方が 100 mg/kg/day 及び 1000 mg/kg/day 群の雌では散発的に、1000 mg/kg/day 群の雄では一貫して認められた。100 及び 1000 mg/kg/day 群で見られた軟便及び水様便は、投与前から同様の所見が見られたこと、1000 mg/kg/day 群の雄以外は 100 及び 1000 mg/kg/day 群とも概して同様の頻度で発現したこと、対照群を設定していなかったことから、イムルネストラント投与の影響であるかを完全に結論付けることはできなかった。

なお、イムルネストラントの半数致死量（50% lethal dose：LD_{50}）は、14 日間の観察期間を設けた単回投与毒性試験が実施されていないため、決定されていない。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験で使用したイムルネストラントの媒体には以下を含有する水溶液を用いた。

- 1%ヒドロキシエチルセルロース（w/v）
- 0.25%ポリソルベート 80（w/v）
- 0.05% antifoam（v/v）

イムルネストラントの投与容量は、ラットには 10 mL/kg、サルには 5 mL/kg であった。

[1] 対照群を設定していなかったためイムルネストラントの影響であるか完全に結論付けることはできなかった。
[2] 対照群を含む他の投与群に変化はなかったことからイムルネストラントの影響と考えられた。

2.6.6.3.1　ラット反復投与毒性試験

雌雄の Sprague Dawley ラットを用いた最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験を実施した。

本項では主要な変化についてのみ考察する。本項で考察していない評価項目には、特記すべき変化は認められなかった。

2.6.6.3.1.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書 8002568（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7-1、TK： 2.6.4.3.2.1

主要な所見

雌雄の Sprague Dawley ラットにイムルネストラントを 0（媒体）、30、100、及び 300 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 4 週間強制経口投与したところ、300 mg/kg/day 群の雄で死亡が認められた。30 及び 100 mg/kg/day の用量では忍容性が良好であった。いずれの用量でも病理組織学的検査で見られた雌の生殖器系の毒性所見以外に、毒性変化は認められなかった。雌性生殖系については、すべての用量で、卵巣に軽度～中等度の卵胞嚢胞が、子宮、子宮頚部、及び膣の上皮及び壁に軽度の萎縮が認められた。子宮及び子宮頚部の萎縮と相関する子宮重量の減少並びに卵巣の卵胞嚢胞と相関する卵巣重量の増加も認められた。すべての所見について、2 週間の回復期間後に部分的に回復した。卵巣、子宮、子宮頚部、及び膣の所見は、イムルネストラントの予想される薬理作用に一致しており、毒性変化と判断した。したがって、本試験では生殖毒性に関する NOAEL は決定されなかった。300 mg/kg/day の用量で死亡が認められたため、非生殖系への毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg/day であった。28 日目の NOAEL での雌雄平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 38300 ng•hr/mL、C_{max} は 2180 ng/mL であった。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は以下のとおりである。

- 雌雄の Sprague Dawley ラット（10 例/性/群）にイムルネストラントを 0、30、100、及び 300 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 4 週間強制経口投与したときの毒性及び TK を評価する。
- 回復群（0 及び 300 mg/kg/day）で、投与により認められたすべての所見について、2 週間の回復期間後に回復の有無を評価する（5 例/性/群）。

TK 用検体は、サテライト動物から採取した。

高用量の 300 mg/kg/day は、ラット 14 日間試験（130-699）で 1000 mg/kg/day の用量では投与 8～9 日に死亡が認められたが 300 mg/kg/day の用量では認められなかったことに基づき設定した。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 体重
- 摂餌量
- 眼科学的検査
- 臨床検査
- 器官重量測定・剖検・病理組織学的検査
- TK

結果

全身の健康状態

イムルネストラントの 300 mg/kg/day の用量で状態悪化及び死亡が認められた。主試験群の雄 1 例は、活動性低下、部分閉眼、削痩、脱水、及び 25%の体重減少が認められ、瀕死状態となったため 17 日目に安楽死させた。TK 群の雄 1 例は、同様の一般状態の変化に加えて、円背位及び接触時冷感が認められ、28 日目に瀕死状態となったため安楽死させた。また、TK 群の別の雄 1 例は、29 日目に死亡して発見されたが、先行する一般状態の変化は認められなかった。これらの死亡及び早期安楽死はイムルネストラントの影響と考えられたが、剖検では、状態悪化及び死亡の原因は特定されなかった。

300 mg/kg/day 群の雌雄では、イムルネストラントに関連する一般状態の変化として、軽度～極めて重度の脱水、流涎、削痩、及び背骨の突出が 14 日目から投与期間を通して認められ、所見の発現は雄の方が早かった。これらの所見は回復期間中に消失した。体重増加量及び摂餌量は、雄では対照群と比較して概して減少した（それぞれ-94%及び-19%）が、雌では、対照群と比較して増加した（それぞれ最大＋21%及び＋50%）。このように、300 mg/kg は忍容性が認められない用量であった。

生殖系への影響

雌性生殖系への影響がすべての用量で認められた。イムルネストラントのすべての用量で、卵巣に軽度～中等度の卵胞嚢胞が、子宮、子宮頚部、及び膣の上皮及び壁に軽度の萎縮が認められた。病理組織学的検査での子宮及び子宮頚部の萎縮と相関する所見として、子宮の小型化及び子宮重量の減少が認められた。卵巣の卵胞嚢胞は、所見の重症度が中等度であり、卵巣重量の増加及びその他の生殖器における病理組織学的変化と関連しており、これらの卵巣、子宮、子宮頚部、及び膣の所見は毒性変化と判断した。これらの所見は、2 週間の回復期間後には発現頻度及び重症度が全体的に減少しており、部分的に回復することが示唆された。

泌尿器系への影響

病理組織学的検査では、300 mg/kg/day 群の雄 2 例の腎臓で、イムルネストラントに関連する泌尿器系の変化として、軽度～中等度の尿細管の変性、空胞化、及び拡張が認められた。これらの動物では中等度の脱水が認められたことから、脱水により腎臓の所見が悪化した可能性がある。300 mg/kg/day 群の雌雄で、血清クレアチニンの軽微な増加が認められた。300 mg/kg/day 群の雄で、血清尿素窒素の軽度の増加及び赤血球量パラメータの増加が生じ、脱水が示唆された。回復性試験動物では腎臓の形態学的変化、血清尿素窒素の増加、及び血清クレアチニンの増加は認められなかったことから、腎臓の所見は可逆的であることが示された。

リンパ系への影響

30 mg/kg/day 以上の群の雌雄で、リンパ組織（脾臓、胸腺皮質、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、及び腸管関連リンパ組織［gut-associated lymphoid tissue：GALT］）に軽微～中等度の細胞充実性低下及びリンパ球の壊死が認められた。100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で、脾臓及び腸間膜リンパ節に軽微～中等度のマクロファージ空胞化が、腸間膜リンパ節に軽微～中等度の赤血球増加

が認められた。2 週間の回復期間後には、脾臓、胸腺皮質、下顎リンパ節、及び GALT にこれらの変化は認められず、完全に回復することが示された。これらの変化は、重症度が低く、所見が認められた動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

さらに、リンパ球の空胞化（循環血中）、並びにマクロファージの空胞化（肺、肝臓、十二指腸、空腸、及び回腸の 1 つ以上の組織）が、すべての用量の雌雄で認められた。2 週間の回復期間後には、腸間膜リンパ節及び肺胞でのマクロファージ空胞化は回復傾向が認められた。様々な組織でのマクロファージ空胞化及び腎尿細管の空胞化はリン脂質症を示唆するものであり、これはラット 6 ヵ月間試験（CTD 第 2.6.6.3.1.3 項）でも確認されているが、細胞変性、壊死又は炎症を伴わず、心臓、脳、腎臓、肝臓、及び網膜といった重要な組織では見られなかったことから毒性変化ではなく、ヒトへの臨床的に意味のあるリスクはないと考えられる。

肝臓への影響

100 mg/kg/day 以上の群で、肝臓重量の増加が認められた。30 mg/kg/day 以上の群の雌及び 300 mg/kg/day 群の雄で、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の軽微～軽度の増加（対照群に対して最大 2.4 倍）が認められた。300 mg/kg/day 群の雌では、血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）活性の軽微な増加（対照群に対して 1.3 倍）も認められた。ALT と AST の増加から肝臓への影響が示唆されたが、これらと相関する病理組織学的変化は認められなかった。30 mg/kg/day 以上の群の雌で、血清アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）活性の増加及び血清コレステロール濃度の低下が認められた。300 mg/kg/day 群の雄 2 例に類洞のマクロファージ空胞化が認められた。2 週間の回復期間後には、肝臓重量の増加並びに血清 ALT 及び AST 活性の増加は完全に回復した。ALP 活性の増加及びコレステロール濃度の低下は、回復期間終了時にも引き続き認められたが、いずれの変化も重症度が低下し、明らかな回復傾向が認められた。これらの変化はいずれも重症度が低く、関連する病理組織学的変化が認められず、動物の全身の健康状態に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

血液学的変化

300 mg/kg/day 群の雄で、軽微な骨髄の細胞充実性低下が認められた。骨髄の変化に関連して、30 mg/kg/day 以上の群の雄で網状赤血球数の減少が、100 mg/kg/day 以上の群の雄で赤血球分布幅の減少が認められた。これらの変化は重症度が低く、その動物の全身の健康状態に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

300 mg/kg/day 群の雄で、循環血中の赤血球、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの増加が認められ、尿素窒素及びクレアチニンの増加と合わせると脱水を示唆するものであり、毒性変化ではないと判断した。

また、30 mg/kg/day 以上の群の雌及び 100 mg/kg/day 以上の群の雄で、白血球数の軽微～中等度の増加が認められたが、これと相関する病理組織学的変化は認められなかった。白血球の増加は、リンパ球、好塩基球、好中球、及び好酸球の増加に起因し、炎症過程を示唆するものであった。この変化は、相関する病理組織学的変化が認められず、重症度が低く、その動物の全身の健康状態に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

2 週間の回復期間後に、白血球数の変化及び血球形態の所見は認められず、完全に回復したことが示された。また、網状赤血球数及び赤血球分布幅については、2 週間の回復期間後には 300 mg/kg/day 群の雌雄で軽微な増加が認められた。

TK

イムルネストラントへの曝露が 1 及び 28 日目の血漿で確認された。

2.6.6.3.1.2　ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

報告書 8003221（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7-2、TK：第 2.6.4.3.2.1 項

主要な所見

雌雄の Sprague Dawley ラットにイムルネストラントを 0（媒体）、10、30、及び 150 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 3 ヵ月間強制経口投与したところ、いずれの用量でも忍容性は良好であり、生殖系への影響を除き、毒性変化は認められなかった。雌性生殖系では、すべての用量で軽度～極めて重度の卵胞嚢胞、黄体嚢胞、又は両方及び軽微な黄体数増加が認められ、150 mg/kg/day の用量で卵巣に軽度～重度の顆粒膜細胞過形成が認められた。また、卵巣の卵胞嚢胞と相関する卵巣重量の増加が認められた。膣及び子宮、子宮頚部、又は両方に、軽微～重度の萎縮並びにそれらと相関する子宮重量の減少が認められた。雄性生殖系では、精巣上体に両側性管上皮空胞化が認められたが、軽微～軽度であり毒性変化ではないと判断した。卵巣、子宮、子宮頚部、及び膣の所見は毒性変化と考えられ、予想される薬理作用に一致していた。したがって、本試験では生殖毒性に関する NOAEL は決定されなかった。すべての用量で、雄の体重減少、雌の体重増加、並びに免疫表現型検査、臨床検査、剖検、及び病理組織学的検査での軽微～軽度の変化が認められたが、これらは毒性変化ではなく、部分的又は完全に回復した。非生殖系には毒性変化が認められなかったため、本試験において非生殖系への毒性に関する NOAEL は 150 mg/kg/day と判断された。91 日目の非生殖系 NOAEL での雌雄平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 80700 ng•hr/mL、C_{max} は 4440 ng/mL であった。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は以下のとおりである。

- 雌雄の Sprague Dawley ラット（10 例/性/群）にイムルネストラントを 0、10、30、及び 150 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 3 ヵ月間強制経口投与したときの毒性及び TK を評価する。
- 回復群（0 及び 150 mg/kg/day）で、投与により認められたすべての所見について、6 週間の回復期間後に回復の有無を評価する（5 例/性/群）。

TK 用検体は、サテライト動物から採取した。T 細胞依存性抗体産生（T-cell dependent antibody response：TDAR）をサテライト動物で評価した。用量は先に実施した 4 週間試験に基づき設定した。高用量の 150 mg/kg/day は、4 週間試験（CTD 第 2.6.6.3.1.1 項）で 300 mg/kg/day の用量では死亡及び状態悪化が認められたことに基づき設定した。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 臨床検査
- 血液、脾臓、及び胸腺の免疫表現型検査

- 体重
- 摂餌量
- 性周期
- 眼科学的検査
- TDAR 分析
- 器官重量測定・剖検・病理組織学的検査
- TK

結果

全身の健康状態

すべての用量で忍容性は良好であった。イムルネストラントに関連する死亡は認められなかった。一般状態の変化は、150 mg/kg/day の用量での軽度～中等度の流涎に伴う下顎の被毛湿潤及びすべての用量での便の異常（液状便、軟便、粘液便）のみであり、回復期間中に回復した。

イムルネストラントに関連する体重減少は認められなかった。雄では、すべての用量で、対照群と比較して統計学的に有意な体重低下及び体重増加量の減少が認められた。雌では、すべての用量で、対照群と比較して体重及び体重増加量の増加が認められた。体重の変化は摂餌量の変化と相関しており、休薬により雄では完全に、雌では部分的に回復した。

生殖系への影響

雄では 30 mg/kg/day 以上の用量で精巣上体に両側性管上皮空胞化が認められたが、いずれも軽微～軽度であったことから毒性ではないと判断した。雌では、イムルネストラントのすべての用量で、生殖器への影響が認められた。すなわち、剖検、病理組織学的検査、及び機能的検査で、雌性生殖系に以下の毒性変化が認められた。

- すべての用量で、連続 14 日間の発情間期延長を伴う性周期停止
- すべての用量で、卵巣に軽度～極めて重度の卵胞嚢胞、黄体嚢胞、又は両方及び黄体数の増加が認められ、それと相関する以下の剖検所見が認められた。
    - 嚢胞
    - 腫瘤
    - 腫大
    - 卵巣重量増加
- 150 mg/kg/day の用量で、軽度～重度の顆粒膜細胞過形成
- すべての用量で、子宮頚部、子宮、又は両方の上皮、壁、又は両方の萎縮及びそれらと相関する子宮重量の減少
- すべての用量で、乳腺での軽微～中等度の小葉肥大又は腺胞及び管上皮の過形成

150 mg/kg/day の用量では、6 週間の回復期間後でも性周期及び雌雄の生殖系の変化が依然として認められたが、概して主試験終了時と比較して発現頻度又は重症度が減少しており、回復性が示された。

下垂体及び副腎といった内分泌腺で器官重量の軽微な低下が、下垂体前葉の病理組織学検査で肥大が認められた。これらの変化は、重症度が低く、動物の全身の健康状態に影響を及ぼさなかったことから毒性変化ではないと判断した。

泌尿器系への影響

雌では 30 mg/kg/day 以上の用量で、雄では 150 mg/kg/day の用量で、軽微～中等度の尿細管変性／再生が認められた。この変化には以下のものが含まれる。

- 好塩基性化
- 空胞化
- 尿細管拡張
- 細胞残屑を伴う好酸性物質の管腔内蓄積
- 低頻度の単細胞壊死及び有糸分裂像

軽微な硝子円柱の形成がすべての用量で認められた。いずれの用量でも尿検査パラメータの変化は認められなかった。上記の腎臓の変化はイムルネストラント投与に関連するが、相関する尿検査パラメータの変化が認められず、動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

150 mg/kg/day の用量で以下の泌尿器系の変化が認められたが、試験報告書においてはイムルネストラントに関連する可能性は低いと判断されている[3]。

- 主試験群の雌雄各 1 例で、膀胱、尿管、又は両方の炎症及び尿路上皮過形成を伴う重度の逆行性腎症[4]
- 回復性試験群の雌 2 例で、腎盂内に限局した混合細胞浸潤を特徴とする腎盂の炎症[5]

主試験群の 2 例で認められた腎症は、発現頻度が低く、上行性であったため、試験報告書においてはイムルネストラントと関連する可能性は低いと判断されている。回復性試験群の 2 例で認められた腎盂の変化は、重症度が低く、雌でしか認められておらず、主試験でこれに関連する泌尿器系の所見は認められなかったことから、イムルネストラントと関連する可能性は低いと判断された。

リンパ系及び免疫系への影響

リンパ組織にイムルネストラントによる変化が認められた。炎症過程、抗原刺激、又は両方を示唆する軽度～中等度の血液学的変化として、すべての用量で総白血球数が増加し、大半の白血球亜集団の増加も認められた。150 mg/kg/day 群の雌雄で、血液塗抹標本のリンパ球に細胞質空胞化が認められ、リン脂質症の可能性が示唆された。また、病理組織学的検査では、すべての用量で、胸腺、脾臓、及びリンパ節のいずれかにおいてリンパ系細胞充実性の変化（上昇及び低下）が、免疫表現型検査では、血液、脾臓、又は胸腺のいずれかにおいてリンパ球亜集団の変化が認められた。これらの変化はいずれも休薬によりほぼ回復した。

150 mg/kg/day 群の雌雄で TDAR にイムルネストラントによる変化が認められた。150 mg/kg/day 群の雌では、イムルネストラントの投与による抗 KLH IgM 反応の重度で持続的な減少が、評価したすべての時点で認められた。これに対応する抗 KLH IgG 反応の減少は認められなかった。一方、150 mg/kg/day 群の雄では、イムルネストラントの投与により、抗 KLH IgM 反応に影響は認

[3]後に実施したラット 6 ヵ月試験（CTD 第 2.6.6.3.1.3 項）で、泌尿器系に類似の変化（腎尿細管の変性／再生、硝子円柱）が認められ、6 ヵ月試験の報告書においてはイムルネストラントの影響であると判断されている。
[4]ラット 6 ヵ月試験の結果に基づき、イムルネストラントの影響であると判断した。
[5]ラット 6 ヵ月試験の結果に基づき、イムルネストラントの影響であると判断した。なお、腎機能に変化がなかったことから毒性ではないと判断した。

められず、抗 KLH IgG 産生は、78 日目から投与期間終了まで増加した。全例が KLH 負荷に対する一次免疫応答を示したことから、液性免疫の機能は保たれていることが示された。免疫表現型検査並びに IgM 及び IgG 抗体産生反応に変化が見られたものの、液性免疫応答は機能していたことから、いずれも毒性変化ではないと判断した。

軽度の血液学的変化

30 mg/kg/day 以上の群の雌で、骨髄に軽微～軽度の造血系細胞充実性の上昇が、150 mg/kg/day 群で、腸間膜リンパ節に軽微な赤血球、赤血球食細胞、又はその両方の増加が認められた。すべての用量で、対照群と比較して、軽微～軽度の可逆的なプロトロンビン時間延長（最大 1.1 倍）が認められた。最高用量の 150 mg/kg/day では可逆的な血小板数の減少が認められた。血小板の減少は可逆的であった。網状赤血球数及び赤血球量パラメータの変化には一貫性がなく、体重の変化や不顕性脱水に関連していた可能性がある。血液学的変化は、いずれも重症度が低く、その動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

TK

イムルネストラントへの曝露が 1 及び 91 日目の血漿で確認された。

2.6.6.3.1.3　ラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験

報告書 8003353（4.2.3.2.4）、概要表 2.6.7.7-3、TK：第 2.6.4.3.2.1 項

主要な所見

雌雄の Sprague Dawley ラットにイムルネストラントを 0（媒体）、10、30、60、及び 150 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 6 ヵ月間強制経口投与したところ、150 mg/kg/day の用量で雌 2 例が早期安楽死に至った。60 mg/kg/day までの用量では良好な忍容性を示した。150 mg/kg/day の用量でのイムルネストラントに関連する早期安楽死は、尿路閉塞に起因するものであった。すべての用量で、泌尿器系への影響として、腎尿細管の変性／再生及び膀胱での移行上皮細胞過形成が認められた。これらの変化の重症度、発現頻度、又は両方に、用量依存性を示す傾向が認められた。高用量の 150 mg/kg/day では、眼の毒性変化として非可逆的な水晶体変性及び水晶体皮質混濁の増加が認められた。60 mg/kg/day の用量では、水晶体変性が認められたが、可逆的であった。すべての用量で、イムルネストラントの薬理作用と一致する雌雄生殖系の変化が認められ、毒性変化と判断した。したがって、本試験では生殖毒性に関する NOAEL は決定できなかった。10 及び 30 mg/kg/day の用量で認められた非生殖系の変化は、重症度が低く、関連する臨床検査所見が認められず、動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。60 mg/kg/day の用量で眼の毒性変化が認められたことから、非生殖系への毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/day であった。182 日目の NOAEL での雌雄平均 C_{max} は 1430 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 23900 ng•hr/mL であった。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は以下のとおりである。

- 雌雄の Sprague Dawley ラット（15 例/雌性/群）にイムルネストラントを 0、10、30、60、及び 150 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 6 ヵ月間強制経口投与したときの毒性及び TK を評価する。
- 回復群（0、60、及び 150 mg/kg/day）で、投与により認められたすべての所見について、3 ヵ月間の回復期間後に回復の有無を評価する（5 例/性/群）。

TK 用検体は、サテライト動物から採取した。TDAR をサテライト動物で評価した。用量は、先に実施した 3 ヵ月間及び 4 週間の試験でそれぞれ 150 mg/kg/day の用量では忍容性が認められ、300 mg/kg/day の用量では途中死亡が認められたことに基づき設定した。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 体重
- 摂餌量
- 眼科学的検査
- 臨床検査
- 白血球の電子顕微鏡検査
- 血液、脾臓、及び胸腺の免疫表現型検査
- TDAR 分析
- 器官重量測定・剖検・病理組織学的検査
- TK

結果

全身の健康状態

150 mg/kg/day 群の雌 2 例は、それぞれ 82 及び 106 日目に、イムルネストラントに関連する早期安楽死に至った。瀕死状態の原因はイムルネストラントに関連する尿路閉塞であった。瀕死状態に先行して体重減少が認められた。安楽死の 1～2 日前から一般状態の変化が認められた。

イムルネストラントに関連しない途中死亡が 2 例に認められた。150 mg/kg/day の TK 群の雄は 176 日目に瀕死状態となったため安楽死させたが、これは胸骨にまで及ぶ胸腺の腫瘤が原因であった。主試験群の剖検では胸腺に同様の変化が認められなかったため、この腫瘤はイムルネストラントとは無関係と考えられた。TK 群のこの動物では病理組織学的検査を行っていないが、主試験群の病理組織学的検査では、いずれの群にも胸腺に増殖性病変は認められなかった。60 mg/kg/day の回復群の雄は 258 日目に死亡が発見されたが、これは複数の器官での組織球肉腫が原因であり、自然発生的な所見と判断した。

投与期間後及び回復期間後の計画剖検まで生存した動物では、いずれの用量でもイムルネストラントに関連する一般状態の変化は認められなかった。計画剖検まで生存した動物で、体重が減少した動物は認められなかった。しかし、対照群との比較では、いくつかの期間で、雄の体重低下及び体重増加量の減少がすべての用量で認められた。一方、雌では対照群と比較して体重及び体重増加量の増加がすべての用量で認められた。回復期間終了時でも、雄の体重は対照群と比較して減少したままであった。摂餌量は、雌雄ともに、概して体重パラメータと同様に推移し、回復期間後には回復した。

生殖系への影響

雌性生殖系では、すべての用量で以下の毒性変化が認められた。

- 卵巣重量の増加並びに肉眼所見（卵巣大型化及び嚢胞）を伴う軽度～極めて重度の卵胞嚢胞、黄体嚢胞、又は両方、及び軽微～極めて重度の限局性又は多巣性の顆粒膜細胞過形成の発現頻度の増加：休薬後に部分的に回復。
- 子宮／子宮頚部の重量の減少及び子宮小型化を伴う、膣、子宮頚部、子宮、又はこのうち2つ以上の上皮、壁、又は両方の軽微～中等度の萎縮：休薬後に回復。
- 乳腺の腺胞及び管上皮の軽微～中等度の小葉の肥大、過形成、又は両方による小葉胞状型構造の発現（雄型分化）(Rudmann et al. 2012)：休薬後に回復。

雄性生殖系では、以下の毒性と考えられる病理組織学的変化が認められ、休薬後に部分的に回復した。

- 30 mg/kg/day 以上の用量で、精巣上体での軽微～軽度の両側性管上皮空胞化
- すべての用量で、精巣での軽微～軽度の精子滞留
- すべての用量で、精巣上体内腔での軽微～軽度の細胞残屑

泌尿器系への影響

高用量 150 mg/kg/day での雌 2 例の早期安楽死[6]は、毒性変化の尿路閉塞が原因であった。

すべての用量で腎尿細管の変性／再生が認められた。60 mg/kg までの用量群でのこれらの変化は、重症度が低く、試験終了まで生存した動物の臨床検査で、腎機能に関連する項目に変化が認められなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

腎尿細管の変性／再生について以下のことが示された。

- 発現頻度及び重症度は用量依存的に増加し、150 mg/kg/day の用量での重症度は重度であった。
- 好塩基性化、空胞化、尿細管拡張、細胞残屑を伴う好酸性物質の管腔内蓄積、低頻度の単細胞壊死及び有糸分裂像、又はこのうち 2 つ以上が認められた。
- 30 mg/kg/day 以上の群の雄では、硝子円柱の発現頻度の増加が認められた。
- 休薬後は部分的に回復した。

60 mg/kg/day 群の雄 1 例及び 150 mg/kg/day 群の雌 1 例で可逆的かつ軽微な糸球体症が、30 mg/kg/day 群の雄 1 例及びすべての用量群の雌で可逆的な軽微～中等度の腎盂の炎症が認められた。

すべての用量群の雌及び 60 mg/kg/day 以上の群の雄で、膀胱に軽微～軽度の移行上皮細胞過形成が認められた。回復期間後には、重症度及び発現頻度が減少していた。移行上皮細胞過形成は、重症度が低く、その動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

30 mg/kg/day 群の雄 1 例に、イムルネストラントとの関連が不明な移行上皮細胞癌が認められた。この動物では膀胱内腔に結石が認められたことから、この腫瘍は尿石症により発生した可能性が示唆された(Dominick et al. 2006)。同用量群の雄で移行上皮細胞過形成が認められず、過形成

[6] 瀕死例の肉眼所見として、腎臓で腎盂拡張、暗色化、淡色化、腫大、暗色巣、及び淡色巣が認められ、膀胱で拡張、暗色化、及び粘液量異常が認められた。関連する病理組織学的所見として、腎臓で重度の細菌性腎盂腎炎（炎症、腎盂）が、膀胱で移行上皮細胞過形成、拡張、及び出血を伴う中等度の膀胱炎（炎症）が認められ、隣接組織（膣及び子宮頚部）にまで拡大していた。臨床検査データが得られた場合、血清尿素、クレアチニン、及び電解質の変化は急性腎不全に一致していた。

が発現した他の群では移行上皮細胞癌が認められなかったことから、この腫瘍所見とイムルネストラント投与との明確な関連性は示されなかった。

眼への影響

すべての用量で軽微～軽度の水晶体変性が見られ、雌雄ともに発現頻度、重症度、又は両方が対照群より概して高く、また、用量の増加に伴い重症度が増加した。このうち、60 及び 150 mg/kg/day の用量における水晶体変性は軽度であったため、毒性変化と判断した。60 mg/kg/day の用量での水晶体変性は可逆的であったが、高用量の 150 mg/kg/day では非可逆的であり、眼科学的検査において限局性の水晶体中心部皮質混濁の増加も認められた。10 及び 30 mg/kg/day の用量群では、病理組織学的検査での眼所見の重症度が軽微であり、眼科学的検査でも所見が認められなかったため、毒性変化ではないと判断した。

リンパ系及び免疫系への影響

イムルネストラントにより以下の変化が認められたものの、いずれも毒性ではないと判断した。

- 60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で軽度の白血球及び単球の増加が、30 mg/kg/day 以上の群の雌で軽度の好塩基球の増加が認められた。
- すべての用量群の雌及び 150 mg/kg/day 群の雄では、血液学的検査及び免疫表現型検査で、可逆的な循環血中総リンパ球数の増加が認められた。リンパ球亜集団については、各時点又は雌雄で一貫性のない変化が認められた。
- 60 及び 150 mg/kg/day の用量では、血液学的検査及び電子顕微鏡検査で、リン脂質症を示唆する可逆的な循環血中リンパ球の空胞化が認められ、その発現頻度は用量依存的に増加した。
- 30 又は 60 mg/kg/day 以上の用量で、胸腺及び脾臓の総リンパ球数の増加及び T リンパ球亜集団の相対的比率の上昇が認められ、これは概して雌でより顕著であった。150 mg/kg/day の用量ではリンパ球空胞化により亜集団分析ができなかった。
- 60 及び 150 mg/kg/day の用量で、脾臓に可逆的なリンパ系細胞充実性の低下が認められた。
- すべての用量で、腸間膜リンパ節に空胞化マクロファージが認められ、その発現頻度は用量依存的であり、休薬により部分的な回復が認められた。
- TDAR 分析での軽度の変化として、雌では、最初の KLH 負荷後にすべての用量で抗 KLH-IgG 反応が減少した。しかし、KLH の再負荷により抗 KLH Ig G 反応の増強が全例に認められたことから、免疫系の機能が維持されていることが示された。

その他の変化

血液学的検査で、以下の軽度かつ可逆的な非毒性変化が認められた。

- すべての用量群の雌で、赤血球の中等度の増加並びに平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の軽度の減少が認められた。
- すべての用量で、網状赤血球及び血小板の軽度の減少が認められ、雄の方が雌よりも顕著であった。
- すべての用量群の雌で、プロトロンビン時間の軽度の延長が認められた。

- すべての用量で、骨髄に低頻度の軽微な造血系細胞充実性の上昇が認められた。

血液生化学的検査で、以下の軽度かつ可逆的な変化が認められた。

- すべての用量で、コレステロールの中等度の減少が認められた。
- 150 mg/kg/day の用量で ALT の軽度の増加が、すべての用量で ALP の軽度の増加が認められたが、それらに対応する肝細胞での病理組織学的所見は認められなかった。
- すべての用量群の雌で、総タンパク質、アルブミン、及びアルブミン：グロブリン比の中等度の減少が認められた。
- すべての用量群の雌で、カリウム及びクロールの軽度～中等度の増加並びにカルシウムの軽度の減少が認められた。

これらの血液学的検査及び血液生化学的検査における変化は、重症度が低く、その動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

TK

イムルネストラントへの曝露が 1 及び 182 日目の血漿で確認された。

2.6.6.3.2　サル反復投与毒性試験

雌雄のカニクイザルを用いた最長 3 ヵ月間の反復投与毒性試験を実施した。

これらの試験の評価項目の主要な変化について本項で考察する。本項で考察していない評価項目には、特記すべき変化は認められなかった。

2.6.6.3.2.1　サル 7 日間反復経口投与毒性試験 （非 GLP 適用）

報告書 130-698（4.2.3.2.5）、概要表 2.6.7.6-1

主要な所見

雌雄のカニクイザル（1 例/性/群）にイムルネストラントを 100 及び 1000 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 7 日間強制経口投与し、生死、臨床検査、一般状態、剖検・病理組織学的検査、体重、摂餌量及び TK の評価を実施した。死亡は認められなかった。1000 mg/kg/day の用量では、毒性変化として、最大 13.5%（平均 10.8%）の体重減少が認められた。軟便、水様便、又は両方が 100 mg/kg/day の用量及び 1000 mg/kg/day 群の雌では散発的に、1000 mg/kg/day 群の雄では一貫して認められた。1000 mg/kg/day 群の雄 1 例で、臨床検査パラメータに不顕性脱水を示唆する変化が認められた。1000 mg/kg/day の用量では、回腸、空腸、又は両方に軽微～軽度のマクロファージ浸潤が、膵臓の腺房細胞に軽度の分泌物枯渇が認められ、体重減少と相関していた。血清 ALT 活性の軽度の増加が 1000 mg/kg/day 群の 2 例ともに認められ、うち雌 1 例では肝細胞の単細胞壊死を伴っていた。また、100 及び 1000 mg/kg/day の用量で、軽微～軽度のクッパー細胞空胞化が認められた。1000 mg/kg/dayの用量で体重減少を伴う便の変化が認められたことから、NOAELは 100 mg/kg/day であった。7 日目の NOAEL での雌雄平均 C_{max} は 553 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 8755 ng•hr/mL であった。

2.6.6.3.2.2　サル 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書 8002569（4.2.3.2.6）、概要表 2.6.7.7-4、TK：第 2.6.4.3.2.2 項

主要な所見

雌雄のカニクイザルにイムルネストラントを 0（媒体）、30、150、又は 600 mg/kg/day の用量で 4 週間連日強制経口投与したところ、忍容性は良好であり、雌性生殖系を除き、毒性変化は認められなかった。すべての用量で、イムルネストラントの薬理作用に一致する雌性生殖系での毒性変化として、卵巣に軽微～重度の卵胞嚢胞が認められ、これと相関して肉眼的な嚢胞及び卵巣重量の増加が認められた。したがって、本試験で生殖毒性に関する NOAEL は決定されなかった。雌雄ともに非生殖系には毒性変化が認められなかったことから、非生殖系への毒性に関する NOAEL は最高用量の 600 mg/kg/day であった。28 日目の 600 mg/kg/day の用量での雌雄平均 C_{max} は 893 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 12700 ng•hr/mL であった。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は、雌雄のカニクイザル（3 例/性/群）にイムルネストラントを 0、30、150、及び 600 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 4 週間強制経口投与したときの毒性及び TK を評価することであった。高用量の 600 mg/kg/day は、7 日間試験（CTD 第 2.6.6.3.2.1 項）における 1000 mg/kg/day の用量で毒性変化として体重減少及び一貫した軟便、水様便、又は両方が認められたことに基づき設定した。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 体重
- 摂餌量
- 眼科学的検査
- 体外ジャケット式テレメトリーによる心電図
- 臨床検査
- 器官重量測定・剖検・病理組織学的検査
- TK

結果

全身の健康状態

試験期間中、死亡は認められなかった。600 mg/kg/day の用量では、一般状態の変化として、便の異常（軟便、液状便、又は両方）の発現頻度又は重症度の増加が認められた。600 mg/kg/day の用量で、頭蓋部位の被毛減少の発現頻度が増加した。動物の全身状態悪化はなかったことから、これらの一般状態変化は毒性ではないと判断した。イムルネストラントに関連するその他の一般状態、体重、及び摂餌量の変化は認められなかった。

生殖系への影響

生殖系で変化が認められたのは卵巣のみであった。イムルネストラント投与群の雌では、病理組織学的検査で卵巣嚢胞が 100%の発現頻度で認められ、その重症度は軽微～重度であった。これらの変化と相関して、肉眼的な腫瘤、蒼白の嚢胞、又は両方及び卵巣重量の顕著な増加が認められた。雌性生殖系（卵巣）での所見は、所見の性質及び重症度から毒性変化と判断とした。雄性生殖系には変化は認められなかった。なお、試験で用いたサルは性的に未成熟であったため、病理組織学的検査による雄性生殖器への影響の評価は限定的なものであった。

その他の影響

以下の軽度かつ非毒性的な変化が認められた。

- 血清 ALT 活性が、ベースラインと比較して、150 及び 600 mg/kg/day 群の雌で最大 4.6 倍まで、600 mg/kg/day 群の雄で最大 2.92 倍まで軽微～中等度かつ用量依存的に増加した。これらの増加は 2 及び 4 週目に認められたが、投与期間に伴う進行はなかった。600 mg/kg/day 群の雌では、血清 AST 活性が軽微に増加した。これらと相関する肝細胞の病理組織学的変化は認められなかった。
- 600 mg/kg/day の用量でトリグリセリドが、ベースラインと比較して、軽微～軽度に、最大 1.61 倍まで増加した。
- 600 mg/kg/day 群の雌で尿 pH が軽微～軽度かつ用量依存的に、ベースラインと比較して最大 0.8 倍まで低下した。他の尿検査パラメータに変化は認められず、これと相関する腎臓の病理組織学的変化も認められなかった。
- 空腸、回腸、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、肺胞、及び脾臓を含む様々な組織で、軽微～軽度の空胞化マクロファージが認められた。これらの変化は概して 150 及び 600 mg/kg/day で認められ、リン脂質症を示唆するものであった。

これらの変化は、重症度が低く、相関する所見が認められず、その動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

TK

イムルネストラントへの曝露が 1 及び 28 日目の血漿で確認された。

2.6.6.3.2.3　サル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

報告書 8003147（4.2.3.2.7）、概要表 2.6.7.7-5、TK：第 2.6.4.3.2.2 項

主要な所見

雌雄のカニクイザルに、イムルネストラントを 0（媒体）、15、100、又は 600 mg/kg/day の用量で 3 ヵ月間（15 週間）連日強制経口投与したところ、忍容性は良好で、非生殖系での毒性変化は認められなかった。すべての用量で、イムルネストラントの薬理作用に一致する雌性生殖系での毒性変化が認められた。これらの所見には、軽度～極めて重度の卵巣嚢胞、これと相関する肉眼的な嚢胞及び腫瘤、卵巣重量の増加、並びに子宮頚部、子宮、及び膣に軽微～軽度の萎縮が認められた。したがって、本試験では生殖毒性に関する NOAEL は決定されなかった。また、雌雄ともに非生殖系には毒性変化が認められなかったことから、非生殖系への毒性に関する NOAEL は最高用量の 600 mg/kg/day であった。105 日目の 600 mg/kg/day の用量での雌雄平均 C_{max} は 1400 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 25800 ng•hr/mL であった。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は、雌雄のカニクイザル（4 例/性/群）にイムルネストラントを 0、15、100、及び 600 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 3 ヵ月間強制経口投与したときの毒性及び TK を評価することであった。高用量の 600 mg/kg/day は、7 日間試験（CTD 第 2.6.6.3.2.1 項）及び 4 週間試験（CTD 第 2.6.6.3.2.2 項）の結果に基づき設定した。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 体重
- 摂餌量
- 眼科学的検査
- 血液免疫表現型検査
- TDAR 分析
- 呼吸数
- 神経学的検査
- 体温
- 体外ジャケット式テレメトリーによる心電図
- 臨床検査
- 器官重量測定・剖検・病理組織学的検査
- TK

結果

全身の健康状態

イムルネストラントに関連する死亡及び体重の変化は認められなかった。一般状態の変化として、軽度～極めて重度の嘔吐が、100 mg/kg/day の用量では投与開始後 4 週間までの間に、600 mg/kg/day の用量では投与期間中の様々な時点で、少数の動物に散発的に認められた。600 mg/kg/day の用量では、その他の一般状態の変化として、食欲減退（雌のみ）、軽度～中等度の流涎、及び軽度～中等度の腹部膨満が、5 週目にのみ認められた。高用量群の雌 2 例で、13 週目から削痩及び背骨の突出が認められた。投与期間中の様々な時点で、蒼白な液状便、軟便、又は両方及び嘔吐の徴候が認められた。これらの変化は、その動物の全身の健康状態に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

生殖系への影響

雌性生殖系で以下の毒性変化がすべての用量で認められた。

- 卵巣嚢胞が、概して両側性かつ用量依存的に 100%の発現頻度で認められ、重症度は軽度～極めて重度であった。嚢胞は通常、好酸性のタンパク液で満たされており、まれに血液が混じることもあった。卵巣嚢胞と相関して、肉眼的な嚢胞及び腫瘤並びに卵巣重量の顕著な増加が認められた。
- 子宮内膜、子宮筋層、子宮頚部の上皮及び間質、並びに膣の上皮に軽微～軽度の萎縮が認められた。

雄性生殖系には変化は認められなかった。なお、試験で用いたサルが性的に未成熟であったため、病理組織学的検査による雄性生殖器への影響の評価は限定的なものであった。

リンパ系への影響

以下の軽度かつ非毒性的な変化が認められた。

- 600 mg/kg/day の用量で、胸腺に軽微～重度のリンパ系細胞充実性の低下が認められ、これと相関して、胸腺重量の減少及び肉眼的な胸腺の小型化が認められた。
- すべての用量群の少なくとも雌雄のいずれかで、脾臓に軽微～軽度のリンパ系細胞充実性の低下が認められ、これと相関して、脾臓重量の減少が認められた。

これらの変化は、その動物の全身の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性変化ではないと判断した。なお、TDAR 分析では、イムルネストラントによる免疫機能への影響は認められなかった。

その他の影響

以下の軽度かつ非毒性的な変化が認められた。

- 4 及び 15 週目に 600 mg/kg/day 群の雌雄で、血清 ALT 活性が、ベースラインと比較して最大 2.52 倍まで軽微に増加したが、相関する肝細胞の病理組織学的変化は認められなかった。肝臓の病理組織学的検査で認められた所見は、600 mg/kg/day 群でのクッパー細胞の軽微～軽度の色素沈着に限られ、一部の動物ではこれと相関して肝臓の褪色が認められた。
- 様々な組織で空胞化マクロファージが認められ、リン脂質症が示唆された。すべての用量で、腸間膜リンパ節に空胞化マクロファージの軽微～軽度の増加が認められた。600 mg/kg/day の用量では、小腸の絨毛及び肺の肺胞で空胞化マクロファージの軽微～軽度の増加が認められた。
- 600 mg/kg/day 群の雌 1 例で剖検所見として消化管に異常な水様性内容物の所見が認められた。
- 600 mg/kg/day 群の雄及びすべての用量群の雌で、大腿骨、胸骨又は両方の骨髄に造血系細胞充実性の軽微な低下が認められた。これらと相関する血液学的所見は認められなかった。

これらの変化は、相関する評価項目に変化が認められず、その動物の全身の健康状態及び機能に影響が認められなかったため、毒性変化ではないと判断した。

TK

イムルネストラントへの曝露が 1 及び 105 日目の血漿で確認された。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ICH S2(R1)及び OECD ガイドラインに従い、イムルネストラントを用いて以下の遺伝毒性試験を実施した。

- 細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）
- 哺乳類細胞を用いた in vitro 小核試験
- ラットを用いた骨髄小核試験
- ラットを用いたコメット試験

これらの試験では、推奨される限界量まで評価した。すなわち、in vitro では、溶解度による限界濃度、細胞毒性による限界濃度、又はガイドラインで推奨される最大濃度まで評価し、in vivo では、2000 mg/kg/day まで評価した。すべての試験は妥当性基準を満たした。さらに、in vivo 遺伝毒性評価では、以下により試験系は適切に曝露されることを確認した。

- In vivo 試験と同様の試験条件で実施した TK 試験（非 GLP 適用：CTD 第 2.6.6.4.5 項）

- コメット試験で使用したラットの肝臓及び十二指腸は、イムルネストラント関連物質に高度に曝露されることが、定量的全身オートラジオグラフィー（quantitative whole-body autoradiographic：QWBA）による組織分布の結果から示されている（CTD 第 2.6.4.4.1 項）。

イムルネストラントは AMES 試験において変異原性を示さなかった。TK6 リンパ球を用いた in vitro 小核試験は代謝活性化系の存在下で陽性であったが、in vivo 試験 2 試験（ラット骨髄小核試験［染色体異常誘発能］及びラットの肝臓及び十二指腸を用いたコメット試験［DNA 鎖切断能］）で陰性であった。したがって、証拠の重み付け評価の結果、イムルネストラントは生物学的に意義のある遺伝毒性リスクを有しないと考えられた。

2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書 00353453（4.2.3.3.1.1）、概要表 2.6.7.8-1

イムルネストラントは細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）で変異原性を示さなかった。

本試験では、ネズミチフス菌株 TA1535、TA1537、TA98、及び TA100 並びに大腸菌株 WP*2uvrA* を用いて復帰突然変異誘発能を評価した。Aroclor 1254 誘発ラットの肝臓から調製した S9 画分を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下で試験を行った。媒体にはジメチルスルホキシド（dimethylsulfoxide：DMSO）を使用した。

ネズミチフス菌株及び大腸菌株を、1.6～5000 µg/プレートの濃度のイムルネストラントで処理したとき、代謝活性化系の有無にかかわらず復帰突然変異株の誘発は認められなかった。

2.6.6.4.2　哺乳類細胞を用いた in vitro 小核試験

報告書 AG12ER.361CRESTICH.BTL（4.2.3.3.1.2）、概要表 2.6.7.8-2

イムルネストラントの in vitro での小核誘発能は陽性であった。

本試験では、ヒト TK6 細胞を用いて、外因性代謝活性化系であるラット肝 S9 の存在下（4 時間処理）及び非存在下（4 又は 27 時間処理）で、イムルネストラントの小核誘発能を評価した。媒体には DMSO を使用した。

小核の評価

予備毒性試験（0.05 µg/mL から最高濃度の上限として推奨される 500 µg/mL までの濃度で評価）の結果に基づき、本試験でのイムルネストラントの評価は、代謝活性化系の非存在下では 3.31～14 µg/mL、代謝活性化系の存在下では 3.31～20 µg/mL の濃度で実施した。

代謝活性化系の存在下 4 時間曝露群では、14、16、及び 20 µg/mL の濃度で、それぞれ統計学的に有意かつ用量依存的な小核誘発の増加（0.75%、1.25%、及び 1.05%）が認められた（$p \leq 0.05$ 又は 0.01、Fisher の正確検定及び Cochran-Armitage 検定）。代謝活性化系の非存在下では、いずれの処理時間及び用量でも、統計学的に有意又は用量依存的な小核誘発の増加は認められなかった（$p > 0.05$、Fisher の正確検定及び Cochran-Armitage 検定）。

メカニズムの評価

イムルネストラントは、代謝活性化系の存在下で染色体異常誘発能が陽性と判定されたことから、染色体異常誘発のメカニズムを、抗 CREST（Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, and Telangiectasia［石灰沈着、レイノー現象、食道の運動障害、強指症、及び毛細血管拡張症］）抗体を用いた免疫化学的染色により、動原体を有する及び有しない小核の有無に基づいて検討した。陽性反応を示す濃度（14 µg/mL 以上）のイムルネストラント並びに陽性対照のシクロホスファミド及びビンブラスチンを CREST 染色で評価した。

イムルネストラントによって誘発された動原体陽性小核の発現頻度（62%～64%）は、試験施設での判定基準では「構造異常誘発と数的異常誘発の混合メカニズム」に該当するものの、数的異常誘発の陽性対照の許容基準（65%以上）に近かったことから、主として数的異常誘発メカニズムによると考えられた。

2.6.6.4.3　ラットを用いた骨髄小核試験

報告書 AG12ER.125021ICH.BTL（4.2.3.3.2.2）、概要表 2.6.7.9-1

ラットを用いた骨髄小核試験において、イムルネストラントの染色体異常誘発能は陰性であった。

本試験の目的は、雌雄の Sprague Dawley ラットの骨髄で、多染性赤血球（polychromatic erythrocyte：PCE）中の小核を検出することにより、イムルネストラントの in vivo での染色体異常誘発能を評価することであった。用量設定試験群（3 例/性/群、用量：500、1000、及び 2000 mg/kg/day）で死亡が見られなかったことから、本試験群（6 例/性/群）も同じ用量（500、1000、及び 2000 mg/kg/day）で実施した。媒体には、1%（w/v）ヒドロキシエチルセルロース、0.25%（v/v）ポリソルベート 80、及び 0.05%（w/v）antifoam を含有する水溶液を用いた。投与容量は 10 mL/kg/day で、1 日 1 回 2 日間の連日強制経口投与を行った。最終投与の 21～24 時間後に安楽死させ、小核を有する多染性赤血球の発現頻度を 1 匹当たり 4000 個の PCE を用いて算出した。さらに、骨髄細胞毒性の指標として、1 匹当たり 500 個以上の全赤血球を用いて PCE の比率を算出した。イムルネストラントによる骨髄毒性は認められず、小核を有する PCE の誘発能も示さなかった。

2.6.6.4.4　ラットを用いたコメット試験

報告書 130-1137（4.2.3.3.2.1）、概要表 2.6.7.9-2

イムルネストラントは検討したいずれの用量でも、肝臓及び十二指腸での DNA 損傷誘発能が陰性であった。

本試験の目的は、雌の Sprague Dawley ラットに 0、500、1000、及び 2000 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 2 日間連日強制経口投与した後、肝臓及び十二指腸を用いたアルカリコメット試験でイムルネストラントの遺伝毒性を検討することであった。関連する評価項目に明らかな性差が認められないことから、雌のみを用いた。媒体には、1%（w/v）ヒドロキシエチルセルロース、0.25%（v/v）ポリソルベート 80、及び 0.05%（w/v）antifoam を含有する水溶液を用い、投与容量は 10 mL/kg で、強制経口投与を行った。

本試験で評価したパラメータ及び評価項目は、死亡、一般状態、体重、体重増加量、及びコメット分析であった。

評価したいずれのパラメータにもイムルネストラントに関連する変化は認められなかった。コメット分析の陽性及び陰性対照群は予想どおりの結果を示し、試験結果の妥当性が確認された。

2.6.6.4.5　ラット TK 試験（非 GLP 適用）

報告書 8451175（4.2.3.3.2.3）、概要表 2.6.7.9-3、TK：第 2.6.4.3.2.1 項

本試験の目的は、in vivo 遺伝毒性試験（CTD 第 2.6.6.4.3 項及び第 2.6.6.4.4 項）で使用した用量でのイムルネストラントの TK を評価することであった。雌雄の Sprague Dawley ラットにイムルネストラントを 10 mL/kg の投与容量で 2 日間連日強制経口投与した。用量は 0、500、1000、及び 2000 mg/kg/day で、媒体は 1%（w/v）ヒドロキシエチルセルロース、0.25%（v/v）ポリソルベート 80、及び 0.05%（w/v）antifoam を含有する水溶液を用いた。

イムルネストラントに関連する毒性変化は認められなかった。イムルネストラントへの曝露が 1 及び 2 日目の血漿で確認された。

2.6.6.5　がん原性試験

進行がん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（ICH S9）。進行がん以外の適応での開発をサポートするため、rasH2 トランスジェニックマウス 6 ヵ月間試験を実施した。

2.6.6.5.1　rasH2 トランスジェニックマウスを用いたマウス 6 ヵ月間がん原性試験

報告書 8003869（4.2.3.4.2.1）、概要表 2.6.7.10-1

主要な所見

イムルネストラントをヘミ接合性トランスジェニック rasH2 マウスに対し、0、5、375、750 または 1500 mg/kg の用量で最大 26 週間、1 日 1 回経口投与した結果、1500 mg/kg 群は一般状態の悪化により Day 6～16 の間に全例が早期安楽死となった。また、5 mg/kg 以上の群の雌において卵巣にイムルネストラントに関連する腫瘍性及び増殖性変化が認められた。一方、雄ではイムルネストラントによる発がん性は認められなかった。Day 182 において、5 mg/kg 投与群の雌では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 251 ng/mL 及び 4020 hr•ng/mL であり、750 mg/kg 投与群の雄では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 4490 ng/mL 及び 87200 hr•ng/mL であった（結果は雌雄合算値）。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は以下のとおりである。

- イムルネストラントをヘミ接合性トランスジェニック rasH2 マウス（25 例/性/群）に少なくとも 26 週間にわたり強制経口投与したときの発がん性を評価する。
- 野生型 rasH2 マウスにおけるイムルネストラントの TK を評価する。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡

- 一般状態（触知可能な腫瘤観察を含む）
- 体重
- 眼科学的検査
- TK
- 剖検・病理組織学的検査

結果

全身の健康状態

1500 mg/kg 群では、一般状態の悪化により Day 6～16 の間に全例が安楽死処置となり、病理組織学的評価は実施しなかった。そのため、イムルネストラントに関連する状態悪化の正確な原因は特定できなかった。750 mg/kg 以下の群ではいずれもイムルネストラントに起因する死亡率や生存率への影響、触知可能な腫瘤の発現、ならびにイムルネストラントに関連する一般状態所見は認められなかった。

雄では、5 mg/kg 群において 13 週目以降、375 mg/kg 群において Day 14 以降、体重のわずかな増加が認められ、時に統計学的有意差が認められた。試験終了時には、5 及び 375 mg/kg 群で平均体重及び体重増加量に統計学的有意な増加が認められた。一方、750 mg/kg 群では、体重及び体重増加量に明らかな影響は認められなかった。雌では、750 mg/kg 以下の各群において、1 週目及び 2 週目（5 及び 750 mg/kg 群では Day 14、375 mg/kg 群では Day 7）より体重のわずかな増加が認められ、概ね統計学的有意差が認められた。試験終了時には、5、375 及び 750 mg/kg 群で体重及び体重増加量に統計学的有意な増加が認められた。

26 週目に、750 mg/kg/日投与群の雌においてイムルネストラントに関連する眼科的変化（網膜色素のびまん性変動）が認められたが、その程度はごく軽度であった。病理組織学的評価では、これに対応する所見は認められなかった。

腫瘍性及び増殖性変化

雌の卵巣では、5 mg/kg 以上の投与群において腫瘍性及び増殖性変化の発現頻度及び重症度の増加が認められた。これらの変化には、良性及び悪性の顆粒膜細胞腫、混合性性索間質腫瘍、間質細胞の肥大・過形成、顆粒膜細胞の過形成が含まれていた。非腫瘍性の増殖性変化として、全投与群の精巣においてライディッヒ細胞の肥大・過形成が認められ、また、375 mg/kg 以上の用量では雌雄両方の胃において扁平上皮粘膜の過形成が認められた。

非増殖性変化

非増殖性変化の発現頻度及び重症度の増加が、卵巣、子宮、子宮頸部、膣、乳腺、陰核腺、下顎腺、副腎、精巣、精巣上体、腎臓、腸間膜リンパ節及び胸腺において認められた。雌の全投与群では、卵巣において卵胞出血（肉眼的には暗色化に相当）及び黄体数の減少、子宮・子宮頸部・膣・乳腺の萎縮、陰核腺の拡張（肉眼的には腺の大型化に相当）、下顎腺の分泌増加、副腎皮質の空胞化減少が認められた。雄の全投与群では、精巣の精細管変性・萎縮及び精巣上体の精子減少が認められた。雌雄両方またはいずれかの全投与群では、腎尿細管の空胞化及び胸腺のリンパ球減少（肉眼的には胸腺の小型化に相当）が認められた。さらに、375 mg/kg 以上の用量では、雌雄両方の腸間膜リンパ節においてマクロファージの増加が認められた。

陽性対照

陽性対照薬剤であるウレタンを Day 1、3、5 に腹腔内投与した動物では、対照群と比較して脾臓血管肉腫及び肺細気管支肺胞腺腫／癌の発生頻度増加など、期待される毒性学的反応が認められた。

TK

イムルネストラントの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）に性差は認められなかった。イムルネストラントの血漿中最大濃度は、Day 1 では投与後 2 または 8 時間、Day 182 では投与後 1～8 時間の間に認められた。イムルネストラントの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、Day 1 では 5～1500 mg/kg、Day 182 では 5～750 mg/kg の用量増加に伴い上昇したが、いずれの日も用量比例的な増加を下回った。5、375、750 mg/kg の各用量において、Day 182 で測定した値は Day 1 と比較して蓄積性は認められなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

イムルネストラントは、エストロゲン受容体に対する薬理作用による生殖発生リスクを有する。イムルネストラント投与により、母動物の生殖器の剖検所見、胚死亡、胎児の奇形及び変異、並びに胎児発育への影響が認められた。これらの所見は、イムルネストラントが、予想される薬理作用による胚・胎児毒性のリスクを有することを示すものであった。胚・胎児への影響は、臨床曝露量と同程度あるいはそれを下回る用量で認められた（CTD 第 2.4.5 項）。

2.6.6.6.1　ラットを用いた拡充型予備的胚・胎児発生に関する試験

報告書 9001840（4.2.3.5.2）、概要表 2.6.7.13-1、TK：第 2.6.4.3.2.1

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は、妊娠 Sprague Dawley ラット及び胚・胎児発生に対するイムルネストラントの影響を評価することであった。器官形成期（妊娠日数［Gestation Day：GD］6～17）の妊娠ラット（10 例/群）にイムルネストラントを 0.3、3、又は 30 mg/kg/day の用量で連日強制経口投与した後 GD 21 に帝王切開して、胚・胎児発生に対する子宮内曝露の影響を評価した。媒体には 1%ヒドロキシエチルセルロース（w/v）、0.25%ポリソルベート 80（w/v）、及び 0.05% antifoam（v/v）を含有する水溶液を使用し、投与容量は 5 mL/kg とした。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 剖検所見
- 一般状態
- 卵巣及び子宮の検査
- 体重
- 胎児体重
- 摂餌量
- TK
- 胎児の外表、内臓、及び骨格の評価

主要な所見

イムルネストラントの投与による主要な所見を以下に示す。

- すべての用量で、母動物の一般状態の変化として赤色の膣分泌物が認められた。
- 子宮（液体貯留、壁の肥厚）、卵巣（両側性嚢胞）、及びすべての用量で胎盤（腫大、暗色化）の剖検所見が認められた。
- 3 mg/kg/day の用量で早期分娩が認められた。
- すべての用量で、胎児の発育への軽度の影響として、胎児重量の減少が認められた。

- すべての用量で、胚死亡が認められた。
- 3 及び 30 mg/kg/day の用量で、胎児の奇形及び変異が認められ、催奇形性が示唆された。

肉眼病理学的変化が認められたため、母体毒性に関する NOAEL は決定できず、0.3 mg/kg/day 未満であった。すべての用量で胚死亡が認められたことから、胚・胎児発生に関する NOAEL は決定できず、0.3 mg/kg/day 未満であった。

TK

イムルネストラントへの曝露が妊娠 6 日及び 17 日の血漿で確認された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro ニュートラルレッド取込み光毒性試験

報告書 20183318（4.2.3.7.7.3）、概要表 2.6.7.17-1

イムルネストラントは in vitro 試験で光毒性陽性であった。

光毒性は、BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を紫外線照射の存在下及び非存在下でイムルネストラントに曝露したときの生存率の相対的低下により判定した。DMSO への溶解度に基づき、イムルネストラントの最高濃度は 10.02 µg/mL に設定し、濃度設定試験を実施後、本試験（アッセイ 1 及び 2）を同時に実施した。その結果、イムルネストラントは光毒性を示した（ 表 2.6.6-2）。濃度設定試験及び本試験のアッセイ 1 及び 2 を通して結果が一貫していたことから、試験の妥当性が確認された。

表 2.6.6-2.　In vitro 光毒性試験の結果

濃度設定試験							
被験化合物	IC_{50} (μg/mL) -UVR[a]		IC_{50} (μg/mL) +UVR[b]		UVR 生存率 (%)[c]		溶媒対照の OD_{540}[d]
イムルネストラント	8.242		0.761		81		0.777
本試験							
試験化合物	IC_{50} (μg/mL) -UVR[a]	IC_{50} (μg/mL) +UVR[b]	PIF[e]	MPE[f]	光毒性	UVR 生存率(%)[c]	溶媒対照の OD_{540}[d]
プロメタジン	110.862	1.630	68.720	0.495	あり	86	0.470
イムルネストラント（アッセイ 1）	4.928	0.199	25.093	0.759	あり	63	0.377
イムルネストラント（アッセイ 2）	5.193	0.250	20.761	0.823	あり	94	0.438

a　- UVR：細胞毒性：紫外線照射なし
b　+UVR：光毒性：紫外線照射あり
c　UVR 生存率：OECD の基準は 80%超
d　OD_{540}：OECD の基準は 0.400 以上
e　PIF：光毒性係数。「光毒性あり」の基準は PIF が 5 超である。
f　MPE：平均光作用。「光毒性あり」の基準は MPE が 0.15 超である。

2.6.6.8.2　ラットを用いた in vivo 光毒性試験

報告書 20405711（4.2.3.7.7.4）、概要表 2.6.7.17-1、TK：第 2.6.4.3.2.1 項

主要な所見

Long Evans ラットにイムルネストラントを 0、5、60、及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 日間強制経口投与し、4 日目に紫外線照射（ultraviolet radiation：UVR）して光毒性を評価した。

イムルネストラント関連の皮膚反応として、1000 mg/kg で UVR を行った有色皮膚及び非有色皮膚の両方にかろうじて識別できる発赤（グレード 1 の紅斑）のみが認められた。いずれの用量でも、イムルネストラントに関連した眼科学的所見及び眼の病理組織学的所見は認められなかった。以上より、イムルネストラントは 1000 mg/kg で軽微な光毒性を示した。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は、ラットを用いてイムルネストラントの in vivo 光毒性を評価することであった。雌の有色 Crl:LE（Long Evans）ラットに、イムルネストラントを 0、5、60、及び 1000 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、4 日間連続強制経口投与した。試験 4 日目のイムルネストラント最終投与約 8 時間後（血漿中 T_{max} の時点）に、皮膚の有色部位及び非有色部位に UVR を行った。なお、5 mg/kg では臨床使用時の曝露量での光毒性リスクを、60 mg/kg では用量反応の有無を、1000 mg/kg では ICH S10 に記載された限界用量を、それぞれ評価した。試験デザインを表 2.6.6-3 に示す。

表 2.6.6-3.　ラットを用いた in vivo 光毒性試験の試験デザイン

群	投与	用量[a] (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量[a] (mL/kg)	UVA 線量 (J/cm^2)	投与と UVR の間隔 (hr ± min)[b]	ラットの数	
							主試験	TK 試験[d]
1	媒体	0	0	10	10 ± 1	8 ± 30	5	NA
2	イムルネストラント	5	0.5	10	10 ± 1	8 ± 30	5	3
3	イムルネストラント	60	6	10	10 ± 1	8 ± 30	5	3
4	イムルネストラント	1000	100	10	10 ± 1	8 ± 30	5	3
5	イムルネストラント	1000	100	10	0	NA[c]	5	NA

TK = トキシコキネティクス、hr ± min = 時間 ± 分、J = ジュール、NA = 該当なし、UVA = 紫外線 A、UVR = 紫外線照射

[a] 直近の体重測定に基づく。

[b] 4 日目のイムルネストラント投与と UVR 曝露（被験物質の T_{max} 時点）との間隔（約 8 時間）。UVR 実施のタイミングは、この群の平均投与時間に基づく。

[c] シャム曝露：ラットを鎮静させ拘束したが、UVR は行わなかった。

[d] これらのラットには鎮静、拘束及び UVR は行わなかった。

本試験では以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 体重
- 皮膚の紅斑及び浮腫の採点
- 眼科学的検査
- 剖検及び病理組織学的検査
- TK

結果

イムルネストラント関連の死亡は認められなかった。イムルネストラント関連の一般状態の変化が、1000 mg/kg 群の UVR 実施例及びシャム実施例（それぞれ第 4 群及び第 5 群）で認められた。一般状態の変化として、円背位、くしゃみ、及び削痩が、UVR の有無にかかわらず認められた。他のいずれの群でも、イムルネストラント関連の一般状態の変化は認められなかった。イムルネストラント投与期間中及び試験期間全体を通して、第 4 群及び第 5 群で体重の減少が認められた。皮膚反応は、第 4 群（1000 mg/kg、UVR あり）の 5 例中 4 例で有色部位及び非有色部位の両方に、残りの 1 例で有色部位のみに、いずれもグレード 1 の紅斑（かろうじて識別できる発赤）が認められた。他の皮膚反応は認められなかった。イムルネストラントに関連した眼科学的所見及び眼の病理組織学的所見は認められなかった。1000 mg/kg でグレード 1 の紅斑が認められたことから、イムルネストラントは軽微な光毒性ありと判定された。光毒性に関する NOEL は 60 mg/kg であった。

TK

UVR 曝露時点でのイムルネストラントへの曝露が、最終投与日（4 日目）の血漿で確認された。

2.6.6.8.3　ラット皮膚刺激性試験

報告書 20183102（4.2.3.7.7.2）、概要表 2.6.7.17-1

イムルネストラントは、皮膚に直接塗布したとき、軽微な皮膚刺激性を示した。

本試験の目的は、雌雄の Sprague Dawley ラット（5 例/性）にイムルネストラントを単回経皮投与したときの皮膚刺激性を評価することであった。イムルネストラントは、逆浸透脱イオン水で調製し、ラットの体表面積の約 10%を占める背部剃毛領域に、ガーゼパッチを用いて 2000 mg/kg の用量で適用した。ガーゼパッチを用いて投与及び閉塞した後、14 日間にわたり毎日ラットを観察した。

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 剖検所見
- 一般状態
- 体重
- 皮膚の紅斑及び浮腫のスコア

軽微な皮膚刺激を除き、イムルネストラントの影響は認められなかった。イムルネストラントを 2000 mg/kg の用量で局所投与したとき、毒性変化は認められず、刺激性は軽微であった。経皮投与による 50%致死量は 2000 mg/kg 超と推定された。

2.6.6.8.4　ウシ角膜を用いた眼刺激性試験

報告書 19AD29.350055（4.2.3.7.7.1）、概要表 2.6.7.17-1

イムルネストラントは眼刺激性評価で非刺激性物質であった。

本試験では、単離したウシ角膜（N=3）を、20%（w/v）イムルネストラント水溶液に 4 時間局所曝露したときの眼刺激性を評価した。陽性対照のイミダゾールの結果から、本試験の妥当性が確認された。本試験の結果から、イムルネストラントは眼刺激性評価で非刺激性物質であることが示された。

2.6.6.8.5　不純物の評価

ICH Q3A ガイドラインに従い、イムルネストラント原薬中の不純物（不純物の合計量及び個別規格を設定した不純物）の規格値が、安全性確認が必要とされる閾値（0.15%）を超える不純物について、一般毒性（CTD 第 2.6.6.8.5.1 項）及び in vitro 遺伝毒性（Ames 試験、小核試験、または両方を実施：CTD 第 3.2.S.3.2 項、概要表 2.6.7.17-2）の評価を行った。各不純物の規格値の妥当性は CTD 第 3.2.S.3.2.1.1 項に示す。

2.6.6.8.5.1　不純物の in vivo における安全性評価

イムルネストラント原薬中の非遺伝毒性不純物（不純物の合計量及び個別規格を設定した不純物）の規格値における安全域を 表 2.6.6-4 に示す。安全域は、イムルネストラントのサル 3 ヵ月間反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.2.3 項）、及びラット 1 ヵ月間不純物安全性確認毒性試験（CTD 第 2.6.6.8.5.1.1 項）に基づき、臨床用量（400 mg）と比較した動物での用量比（体表面積換算）として示した。各不純物の規格は、毒性学的に妥当なものである。

表 2.6.6-4.　イムルネストラント原薬中の個別規格設定非遺伝毒性不純物の安全域

不純物	毒性試験用ロット（%不純物）	規格（%不純物、NMT）	評価方法	規格値における MOS（用量比）[c]
*不純物A	[redacted]	[redacted]	サル 3 ヵ月間反復投与毒性試験[a]での安全性確認	10 倍
*不純物B	[redacted]	[redacted]		12 倍
*不純物C	[redacted]	[redacted]		61 倍
*不純物D	[redacted]	[redacted]		28 倍
不純物の合計量	[redacted]	[redacted]		89 倍
*不純物E　([redacted])	[redacted]	[redacted]	ラット 1 ヵ月間不純物安全性確認試験[d]	22 倍
*不純物F [b]	[redacted]	[redacted]		1 倍
*不純物G [b]	[redacted]	[redacted]		1 倍

略号：MOS＝安全域、NMT＝以下

[a] ロット [redacted]（サル 3 ヵ月間反復投与毒性試験で使用）を AM-C18071754-J-56 法で分析した。

[b] [redacted] は、毒性試験報告書で使用した化合物番号の [redacted] と同一である。

[c] サル 3 ヵ月間反復投与毒性試験の非生殖系に関する無毒性量（600 mg/kg）、ラット 1 ヵ月間不純物安全性確認試験の非生殖系に関する無毒性量（100 mg/kg）、臨床用量 400 mg/day（ヒト体重を 60 kg と仮定）及び規格値に基づき比較。用量は、体表面積（body surface area：BSA）で補正した。用量比は以下の式で算出した。$用量比 = \frac{毒性試験ロットの\%不純物}{規格での\%不純物} * \frac{BSA(NOAEL)}{BSA(臨床)}$。
サル及びラットにおける BSA で補正した NOAEL は、それぞれ 7200 mg/m^2 及び 600 mg/m^2 であり、臨床用量（BSA 補正）は 247.67 mg/m^2 である。

[d] ロット [redacted]（ラット 1 ヵ月間不純物安全性確認試験で使用）を AM-C18071754-J-59 法で分析した。

2.6.6.8.5.1.1　ラットを用いた 1 ヵ月間不純物安全性確認毒性試験

報告書 20437314（4.2.3.7.6.1）、概要表 2.6.7.17-1

主要な所見

不純物の　*不純物F　及び　*不純物G　を含有するイムルネストラントを、Sprague Dawley ラットに 0 又は 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回、4 週間強制経口投与した。用量は、ラット 4 週間反復投与毒性試験の非生殖系に関する NOAEL である 100 mg/kg を選択し、不純物に関連する新たな毒性の有無を評価した。その結果、本試験の毒性プロファイルには、ラット 4 週間反復投与毒性試験と明らかな違いは認められなかった。すなわち、雌性生殖器の毒性変化が認められたが、非生殖系への毒性は認められず、非生殖系に関する NOAEL は 100 mg/kg であった。したがって、不純物の　*不純物F　及び　*不純物G　の安全性は適切に確認された。

試験の目的及びデザイン

本試験の目的は、原薬不純物の [redacted]（ *不純物E　）、 *不純物F　及び　*不純物G　を含有するイムルネストラントの毒性を検討することであった。雌雄の Sprague Dawley ラットに、これらの不純物を含有するイムルネストラントを、1 日 1 回、計 28 日間強制経口投与した（表 2.6.6-5）。

表 2.6.6-5.　ラットを用いた 1 ヵ月間不純物安全性確認毒性試験の試験デザイン

群	被験物質	用量 (mg/kg)	投与容量 [a] (mL/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	動物数	
					雄	雌
1	媒体対照 [b]	0	10	0	5	5
2	LY3484356 トシル酸塩 [c]	100	10	10	5	5

[a] 体重に基づく。
[b] 1%ヒドロキシエチルセルロース（w/v）、0.25%ポリソルベート 80（w/v）、及び 0.05% antifoam（v/v）を含有する水溶液
[c] 不純物の *不純物E（[redacted]）　*不純物F　及び *不純物G をそれぞれ [redacted]%、[redacted]%及び [redacted]%含むロット [redacted]

本試験では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。

- 死亡
- 一般状態
- 体重
- 摂餌量
- 眼科学的検査
- 臨床検査
- 器官重量測定・剖検・病理組織学的検査

結果

本試験での 100 mg/kg と、先に実施したラット 4 週間反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.1.1 項）の 100 mg/kg との間で、毒性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。予想どおり、以下の所見が認められた。

- 雌性生殖器の毒性変化として、卵巣、子宮及び子宮頸部、並びに膣の病理組織学的所見が、関連する肉眼所見及び器官重量の変化を伴って認められた。
- 非生殖系の毒性変化は認められなかった。

2.6.6.8.5.2　不純物の遺伝毒性評価

ICH M7(R1)ガイドラインの推奨事項に準拠し、商用原薬の製造工程における実際の不純物及び潜在的な不純物の変異原性の評価を実施した（CTD 第 2.3.S.2.6.6.1 項を参照）。

2.6.6.9　考察及び結論

イムルネストラントの毒性試験を ICH S9 を参照して計画・実施した。これらの試験結果から、添付文書に記載すべき非臨床安全性情報は得られており、臨床安全性データとの組み合わせにより、医療従事者及び患者に対する適切なリスクコミュニケーションが可能である。毒性及び安全性薬理試験で認められた主要な所見は以下のとおりであり、いずれもがん治療においては臨床で管理可能と考えられた。

- 薬理作用による生殖発生毒性所見

- 腎障害、炎症、及び膀胱の過形成性変化といった泌尿器系の変化
- 眼水晶体損傷

以上、これらの毒性試験結果は本承認申請を支持するものであった。

なお、進行がん以外の適応での開発をサポートするために実施した、rasH2 トランスジェニックマウスを用いたマウス 6 ヵ月間がん原性試験において、卵巣にイムルネストラントに関連する腫瘍性及び増殖性変化が認められた。

2.6.6.10　図表

図表は適切な項に記載した。

2.6.6.11　参考文献

Dominick MA, White MR, Sanderson TP, et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of male rats treated with muraglitazar, a PPAR alpha/gamma agonist: Evidence for urolithiasis as the inciting event in the mode of action. *Toxicol Pathol.* 2006;34(7):903-920.

Rudmann D, Cardiff R, Chouinard L, et al.; INHAND Mammary, Zymbal's, Preputial, and Clitoral Gland Organ Working Group. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse mammary, Zymbal's, preputial, and clitoral glands. *Toxicol Pathol.* 2012 Aug;40(6 Suppl):7S-39S.

イムルリオ錠 200mg

2.6.7　毒性試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.7. Toxicology Tabulated Summary 1
2.6.7.1. Toxicology: Overview 1
2.6.7.2. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies 4
2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data 5
2.6.7.4. Toxicology: Drug Substance 7
2.6.7.5. Single-Dose Toxicity 9
2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies 10
2.6.7.7. Repeat-Dose Toxicity 11
2.6.7.8. Genotoxicity: In Vitro 76
2.6.7.9. Genotoxicity: In Vivo 80
2.6.7.10. Carcinogenicity 84
2.6.7.11. Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies 94
2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development 94
2.6.7.13. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development 95
2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development 102
2.6.7.15. Studies in Juvenile Animals 102
2.6.7.16. Local Tolerance 102
2.6.7.17. Other Toxicity Studies 103

2.6.7. Toxicology Tabulated Summary

Note: Imlunestrant may also be referred to as LY3484356 in the tables and study reports.

2.6.7.1. Toxicology: Overview

Table 2.6.7.1–1. Overview of Toxicology Studies

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration	Doses (mg/kg/day)	GLP	Testing Facility	Document ID	CTD section
Single-Dose Toxicity								
Not applicable								
Repeat-Dose Toxicity								
Toxicity and toxicokinetic	Rat, Sprague Dawley	Oral	14 days	0, 30, 300, 1000	No	[redacted] USA	130-699	4.2.3.2.1
			4 weeks + 2-week recovery	0, 30, 100, 300	Yes	[redacted] Canada	8002568	4.2.3.2.2
			3 months + 6-week recovery	0, 10, 30, 150	Yes	[redacted] Canada	8003221	4.2.3.2.3
			6 months + 3-month recovery	0, 10, 30, 60, 150	Yes	[redacted] Canada	8003353	4.2.3.2.4
Toxicity and toxicokinetic	Monkey, cynomolgus	Oral	7 days	100, 1000	No	[redacted] USA	130-698	4.2.3.2.5
			4 weeks	0, 30, 150, 600	Yes	[redacted] Canada	8002569	4.2.3.2.6
			3 months	0, 15, 100, 600	Yes	[redacted] Canada	8003147	4.2.3.2.7

(continued)

Table 2.6.7.1–1. Overview of Toxicology Studies (Continued)

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration	Doses	GLP	Testing Facility	Document ID	CTD section
Genotoxicity, In Vitro								
Bacterial mutation	*S. typhimurium* TA1537, TA98, TA100, TA1535 *E. coli* WP2 *uvrA*	Cell culture	48 hours with and without S9 activation	Nonactivated: 0.16–5000 µg/plate Activated: 1.6–5000 µg/plate	Yes	[redacted] USA	00353453	4.2.3.3.1.1
In vitro micronucleus	TK6 cells	Cell culture	27 hours without S9 activation; 4 hours with and without S9 activation	Preliminary toxicity assay: 0.05–500 µg/mL 27 hours nonactivated: 6.61–11.3 µg/mL 4 hours nonactivated: 6.61–14 µg/mL 4 hours activated: 3.31–20 µg/mL	Yes	[redacted] USA	AG12ER.361CRESTICH.BTL	4.2.3.3.1.2
Genotoxicity, In Vivo								
In vivo micronucleus	Rat, Sprague Dawley	Oral	2 days	0, 500, 1000, 2000 mg/kg/day	Yes	[redacted] USA	AG12ER.125021ICH.BTL	4.2.3.3.2.2
In vivo comet assay	Rat, Sprague Dawley	Oral	2 days	0, 500, 1000, 2000 mg/kg/day	Yes	[redacted] USA	130-1137	4.2.3.3.2.1
Supporting toxicokinetic evaluation	Rat, Sprague Dawley	Oral	2 days	0, 500, 1000, 2000 mg/kg/day	No	[redacted] USA	8451175	4.2.3.3.2.3
Carcinogenicity								
Carcinogenicity	Mouse, RasH2	Oral gavage	26 weeks	0, 5, 375, 750, 1500 mg/kg/day	Yes	[redacted] Canada	8003869	4.2.3.4.2.1

(continued)

Table 2.6.7.1–1. Overview of Toxicology Studies (Concluded)

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration	Doses	GLP	Testing Facility	Document ID	CTD section
Reproductive and Developmental Toxicity								
Embryo-fetal development	Rat, Sprague Dawley	Oral	GD 6–17	0, 0.3, 3, 30 mg/kg/day	Yes	[redacted] Canada	9001840	4.2.3.5.2.1
Local Tolerance								
Not applicable								
Other Toxicity Studies								
Phototoxicity	BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	In vitro	1 day	Range-finding assay: 0.032–100 µg/mL Definitive assays: 0.316–17.8 µg/mL	Yes	[redacted] USA	20183318	4.2.3.7.7.3
Phototoxicity	Rat, Long Evans	Oral	4 days	0, 5, 60, 1000 mg/kg/day	Yes	[redacted] USA	20405711	4.2.3.7.7.4
Impurity qualification	Rat, Sprague Dawley	Oral	28 days	0, 100 mg/kg/day	Yes	[redacted] Canada	20437314	4.2.3.7.6.1
Dermal irritation	Rat, Sprague Dawley	Topical	1 day	2000 mg/kg	Yes	[redacted] USA	20183102	4.2.3.7.7.2
Ocular irritation	Bovine cornea	In vitro	4 hours	750 µL of 20% (w/v) dilution in sterile, deionized water	Yes	[redacted] USA	19AD29.350055	4.2.3.7.7.1

Abbreviations: GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice compliance; S9 = postmitochondrial supernatant; w/v = weight in volume.

2.6.7.2. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

Table 2.6.7.2–1. Overview of Toxicokinetics Studies

Type of Study	Species	Route	Doses (mg/kg/day)	GLP	Document ID
Repeat dose, 4 weeks	Rat	Oral	0, 30, 100, 300	Yes	8002568
Repeat dose, 3 months	Rat	Oral	0, 10, 30, 150	Yes	8003221
Repeat dose, 6 months	Rat	Oral	0, 10, 30, 60, 150	Yes	8003353
Repeat dose, 4 weeks	Monkey	Oral	0, 30, 150, 600	Yes	8002569
Repeat dose, 3 months	Monkey	Oral	0, 15, 100, 600	Yes	8003147
Genotoxicity, supporting toxicokinetic evaluation	Rat	Oral	0, 500, 1000, 2000	No	8451175
Embryo-fetal development	Rat	Oral	0, 0.3, 3, 30	Yes	9001840
Phototoxicity	Rat	Oral	0, 5, 60, 1000	Yes	20405711

2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Table 2.6.7.3–1. Overview of Toxicokinetics Data[a]

Daily Dose (mg/kg)	Mean Steady State Imlunestrant C_{max} (ng/mL) and AUC (ng•hr/mL)							
	Rats				Monkeys			
	C_{max}		AUC		C_{max}		AUC	
	M	F	M	F	M	F	M	F
0.3[b]		9.25		180				
3[b]		116		2180				
5[c]		151		901				
10[d]	408	424	7340	7370				
10[e]	577	634	9970	9160				
15[f]					105	130	1540	2060
30[b]		902		15600				
30[d]	1490	1160	26600	18900				
30[e]	1230	1630	21000	26900				
30[g]	925	927	15000	12200				
30[h]					242	120	3440	2070
60[e]	2410	2440	45300	39600				
60[c]		1540		9620				
100[f]					399	381	6950	6750
100[g]	2660	2200	44400	32300				
150[d]	3990	4940	75900	85500				
150[e]	5230	3400	85500	59400				
150[h]					499	315	7270	5690
300[g]	6200	4210	115000	87600				
500[i]	6050	4790	131000	98300				
600[f]					1660	1130	28600	23000
600[h]					797	956	12800	12600
1000[i]	5330	5510	118000	117000				
1000[c]		5100		37600				
2000[i]	6010	4290	131000	97900				

(continued)

Table 2.6.7.3–1. Overview of Toxicokinetics Data (Concluded)

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximal observed plasma concentration; F = female; M = male.

[a] Exposure from individual sexes is presented here for completeness and because some studies included only a single sex; sex-averaged exposures are presented in Module 2.6.4 where applicable because there were no notable sex differences between males and females in either species.

[b] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Gestation Day 17 in the rat embryo-fetal development study (9001840).

[c] C_{max} and $AUC_{0\text{-}8h}$ on Day 4 in the rat phototoxicity study (20405711).

[d] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Day 91 in the 3-month rat study (8003221).

[e] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Day 182 in the 6-month rat study (8003353).

[f] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Day 105 in the 3-month monkey study (8003147).

[g] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Day 28 in the 4-week rat study (8002568).

[h] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Day 28 in the 4-week monkey (8002569).

[i] C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ on Day 2 in the 2-day rat TK study (8451175). Steady state was likely not achieved in this 2-day study.

2.6.7.4. Toxicology: Drug Substance

Table 2.6.7.4–1. Drug Substance in GLP-Compliant Studies

Batch Number	Purity (%)[a]	Total Impurities (%)	Specified Impurities (%)	Toxicology Study	Document ID (Study Number)
[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	*不純物E [redacted]	Repeat dose, 4 weeks, rat	8002568
				Repeat dose, 4 weeks, monkey	8002569
				Safety pharmacology, in vitro hERG	190112.FMD
				Ocular irritation, ex vivo	19AD29.350055
				Dermal irritation, in vivo, rat	20183102
				Phototoxicity, in vitro	20183318
				Genotoxicity, bacterial mutation	00353453
				Genotoxicity, in vitro micronucleus	AG12ER.361CRESTICH.BTL
				Genotoxicity, in vivo micronucleus	AG12ER.125021ICH.BTL

a Assay as imlunestrant tosylate on an anhydrous, solvent-free basis by high performance liquid chromatography.
b Batch was reanalyzed with newer analytical methods; thus, the percent impurity values here may not match the values in the certificate of analysis in the toxicology study reports. The values presented in this table are consistent with the values reported in Module 3.2.S.4.4.

Batch Number	Purity (%)[a]	Total impurities (%)	Specified Impurities (%)[b]							Type of Study	Document ID (Study Number)
			*不純物A	*不純物B	*不純物C	*不純物D	*不純物F	*不純物G	*不純物E		
Spec	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Repeat dose, 3 months, rat	8003221
										Repeat dose, 6 months, rat	8003353
										Repeat dose, 3 months, monkey	8003147
										Genotoxicity, in vivo comet assay, rat	130-1137
										Embryo-fetal development, rat	9001840
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Phototoxicity, in vivo, rat	20405711
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Impurity qualification, 4 weeks, rat	20437314

(continued)

Table 2.6.7.4–1.　Drug Substance in GLP-Compliant Studies (Concluded)

Abbreviations: < = less than; % = percent area; *不純物F and *不純物G = [redacted], [redacted]; [redacted] = batch [redacted]; GLP = Good Laboratory Practice; hERG = human ether-à-go-go-related gene patch clamp assay; ID = identification; [redacted] = batch [redacted]; [redacted] = batch [redacted]; LSN = Lilly Serial Number; NR = not reported; NT = not tested; Spec = proposed specification.

[a] Assay as imlunestrant tosylate on an anhydrous, solvent-free basis by high performance liquid chromatography

[b] Notes regarding reported levels and impurity nomenclature in toxicology reports. In cases where batches were reanalyzed with newer analytical methods, values may not match the certificate of analysis within the toxicology study report but are consistent with the values reported in Module 3.2.S.4.4. Some impurities in this table were referred to by another designation or not reported in the certificate of analysis within the toxicology study reports. For impurities referred to be another designation, the following is a key for translating report nomenclature to LSNs.

Impurity	Other Impurity Designation
*不純物A	*不純物I
*不純物B	*不純物J
*不純物C	*不純物K
*不純物E	[redacted]

2.6.7.5. Single-Dose Toxicity

Not applicable.

2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies

Table 2.6.7.6–1. Nonpivotal Repeat-Dose Toxicity Studies

Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	#Sex /Group	Noteworthy Findings	Document ID
Rat, Sprague Dawley	Oral	14 days	0[a], 30, 300, 1000	5M, 5F	**≥30 mg/kg/day:** ↓ RBC mass; ↓ reticulocyte mass; ovarian follicular cysts; uterine, cervical, and vaginal atrophy **≥300 mg/kg/day:** ↓ FC; abnormal feces, thin body condition, generally unkempt appearance; ↓ platelet count; ↓ sternal bone marrow hematopoietic cellularity; ↑ ALT & AST; ↓ total protein, albumin, and/or globulin individual hepatocyte necrosis and centrilobular necrosis in the liver; stomach erosion/ulcer; thymic and splenic lymphoid depletion; **1000 mg/kg/day:** mortality; ↓ BW; ↓ activity, shallow breathing, high carriage, loss of skin elasticity; nonglandular stomach squamous hyperplasia **NOAEL:** 30 mg/kg/day	130-699
Monkey, cynomolgus	Oral	7 days	100, 1000	1M, 1F	**1000 mg/kg:** ↓ BW; fecal change [b]; ↑ ALT; individual hepatocyte necrosis in the liver **NOAEL:** 100 mg/kg/day	130-698

Abbreviations: # = number; ↓ = decreased; ↑ = increased; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BW = body weight; F = females; FC = food consumption; M= males; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; RBC = red blood cell.

[a] Vehicle = 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra-pure water.

[b] Soft/watery feces were observed at 100 and 1000 mg/kg animals; the relationship of these observations to compound administration could not be definitely determined based upon the presence of similar findings pretest for all animals, generally similar frequency at both 100 and 1000 mg/kg/day (with the exception of the male animal given 1000 mg/kg/day), and the lack of a vehicle control group.

2.6.7.7. Repeat-Dose Toxicity

Table 2.6.7.7–1. 4-Week Study in Rats

Report title: A Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Administered Daily by Oral Gavage in Rats for 4 Weeks with a 2 Week Recovery Period

Species/strain: Rat, Sprague Dawley
Initial age: 10 to 11 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 100 mg/kg/day for non-reproductive toxicity; not established for reproductive toxicity
Special features: None

Duration of dosing: 4 weeks (0, 30, 100, 300 mg/kg/day)
Duration of reversibility: 2 weeks (0, 300 mg/kg/day)
Route: Oral gavage
Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra-pure water

Document ID: 8002568
GLP compliance: Yes
Test Article: LY3484356 tosylate

Composite Toxicokinetics ± SD (for C_{max}) or SE (for $AUC_{0\text{-}24hr}$ and $AUC_{0\text{-}144hr}$)

Sample: Plasma | Analyte: Imlunestrant | Number of animals: 3/sex/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8404120

Dose (mg/kg/day):	30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics, Day 1						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	11200 ± 912	11500 ± 895	26600 ±1570	34900 ± 1830	44400 ± 4910	59700 ± 1920
C_{max} (ng/mL)	709 ± 158	857 ± 47.3	1720 ± 565	2090 ± 251	1990 ± 310	3120 ± 178
T_{max} (hr)	8	4	4	8	8	24
Toxicokinetics, Day 28						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	15000 ± 944	12200 ± 451	44400 ± 4010	32300 ± 1850	115000 ± 6660	87600 ± 5840
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng•hr/mL)	20100 ± 1440	15900 ± 719	61400 ± 5390	45100 ± 2640	343000 ± 68200	208000 ± 14100
C_{max} (ng/mL)	925 ± 156	927 ± 167	2660 ± 660	2200 ±269	6200 ± 2330	4210 ± 806
T_{max} (hr)	4	4	8	4	4	8

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Noteworthy Findings								
Dosing Phase								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
Body Weight (%)[b]								
Day -1	364.5 g	244.1 g	↑3	↓2	↑0	↓0	↑1	↑0
Day 14	438.1 g	267.8 g	↓4	↑5	↓4	↑12*	↓11*	↑6*
Day 28	478.7 g	278.2 g	↓6	↑13*	↓8*	↑21*	↓21*	↑6
Body Weight Change (g)								
Days -1 to 28	114.3	34.1	73.5*	76.3*	76.2*	92.1*	6.8*	50.4*
Food Consumption (%)[b]								
Days -1 to 7	31.17 g/day	19.31 g/day	↑8	↓6	↓8	↓6	↓14	↓12
Days 7 to 14	28.47 g	19.65 g	↑1	↑4	↓0	↑18	↓19	↓3
Days 21 to 28	28.25 g	16.59 g	↓7	↑25	↓7	↑50	[c]	↑13
Days 21 to 26[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.20 g	NA
Days 26 to 28[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.36 g	NA
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations[e]								
Dehydration	0	0	0	0	0	0	2 (9)	2 (6)
Thin	0	0	0	0	0	0	2 (9)	2 (6)
Prominent backbone	0	0	0	0	0	0	2 (6)	2 (6)
Salivation	0	0	0	0	0	0	12 (22)	2 (2)

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Hematology – Day 29								
White blood cell count (10^3/µL)	9.833	5.303	11.424	7.190	13.289*	9.062*	19.340*	14.461*
Neutrophil count (10^3/µL)	0.948	0.449	0.713	0.479	1.002	0.665	2.780*	1.831*
Lymphocyte count (10^3/µL)	8.474	4.665	10.240	6.435	11.743*	8.031*	15.418*	11.911*
Monocyte count (10^3/µL)	0.188	0.085	0.207	0.127	0.263	0.180*	0.946*	0.553*
Eosinophil count (10^3/µL)	0.119	0.062	0.131	0.078	0.125	0.112*	0.016*	0.025
Basophil count (10^3/µL)	0.027	0.012	0.041	0.019	0.058*	0.029*	0.096*	0.065*
Large unstained cell count (10^3/µL)	–	0.030	–	0.050	–	0.047	–	0.076*
Red blood cell count (10^6/µL)	8.390	–	8.429	–	8.551	–	8.802*	–
Hemoglobin (g/dL)	14.74	–	14.79	–	14.97	–	15.27*	–
Hematocrit (%)	45.05	–	45.24	–	45.78	–	46.73*	–
Red blood cell distribution width (%)	12.34	11.45	11.61*	11.99*	11.36*	11.91*	11.34*	11.25
Platelet count (10^3/µL)	1178.8	1039.8	1060.0*	1065.9	995.0*	971.5	712.0*	758.4*
Reticulocyte count (10^9/L)	182.92	130.25	147.76	195.26*	136.06*	181.22*	87.47*	156.05
Coagulation – Day 29								
Prothrombin time (sec)	16.15	15.66	16.60	16.46*	15.96	16.51*	17.54*	17.42*

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Clinical Chemistry – Day 29								
Aspartate aminotransferase (U/L)	–	93.67	–	101.00	–	100.30	–	122.56
Alanine aminotransferase (U/L)	33.30	27.60	39.60	35.20	36.30	36.80	62.22*	66.70*
Alkaline phosphatase (U/L)	125.50	58.20	136.30	129.90*	132.50	149.20*	151.89	181.70*
Total bilirubin (mg/dL)	–	0.067	–	0.055	–	0.052	–	0.031*
Urea nitrogen (mg/dL)	13.50	–	12.60	–	10.80*	–	21.22	–
Creatinine (mg/dL)	0.32	0.37	0.29	0.33	0.29	0.36	0.37	0.41
Glucose (mg/dL)	156.00	137.44	195.00*	131.60	201.20*	201.10*	172.22	182.89*
Cholesterol (mg/dL)	52.10	74.30	47.70	43.10*	50.90	41.10*	43.56	39.10*
Triglycerides (mg/dL)	51.40	44.80	65.70	37.30	57.10	44.00	48.11	53.50
Total protein (g/dL)	5.90	6.66	5.95	5.92*	5.99	5.84*	5.41*	5.48*
Albumin (g/dL)	4.04	4.89	3.92	4.17*	3.99	4.10*	3.69*	3.76*
Albumin/globulin ratio (Ratio)	2.19	2.83	1.95	2.43	2.03	2.38	2.19	2.22*
Calcium (mg/dL)	9.37	9.92	9.34	9.40*	9.27	9.39*	9.00*	9.24*
Potassium (mmol/L)	5.26	4.66	5.15	5.22*	5.32	5.25*	5.99*	5.59*
Urinalysis – Day 28								
pH	8.05	–	7.50	–	7.20	–	6.60*	–

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Organ Weight[b] – Day 29								
Number weighed	10	10	10	10	10	10	9	10
Gland, Adrenal								
Absolute value	0.0633 g	0.0675 g	↓22	↓32*	↓20	↓26*	↑34	↑21
% of body weight	0.0143	0.0258	↓21*	↓41*	↓18	↓41*	↑69	↑7
% of brain weight	2.9381	3.4595	↓21	↓33*	↓19	↓29*	↑39	↑23
Liver								
Absolute value	10.6324 g	6.4090 g	↑8	↑10	↑10	↑38*	↓4	↑41*
% of body weight	2.4053	2.4459	↑10	↓4	↑14*	↑10	↑21*	↑24*
% of brain weight	492.6885	328.6335	↑9	↑9	↑12	↑33*	↓1	↑43*
Thymus								
Absolute value	0.3749 g	0.3385 g	↑10	↑16	↑6	↑63*	↓42*	↓2
% of body weight	0.0852	0.1285	↑11	↑1	↑9	↑32*	↓29*	↓13
% of brain weight	17.4103	17.4137	↑11	↑14	↑7	↑57*	↓41*	↓0
Gland, Pituitary								
Absolute value	0.0119 g	0.0151 g	↓9	↓24*	↓6	↓24*	↓15*	↓13
% of body weight	0.0027	0.0058	↓8	↓34*	↓3	↓40*	↑6	↓23*
% of brain weight	0.5538	0.7761	↓8	↓25*	↓5	↓27*	↓12	↓12
Gland, Prostate								
Absolute value	1.1370 g	NA	↓13*	NA	↓11	NA	↓43*	NA
% of body weight	0.2584	NA	↓12*	NA	↓8	NA	↓29*	NA
% of brain weight	52.7752	NA	↓12	NA	↓9	NA	↓42*	NA

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Organ Weight[b] – Day 29 (continued)								
Ovary								
Absolute value	NA	0.0861 g	NA	↑257*	NA	↑301*	NA	↑316*
% of body weight	NA	0.0329	NA	↑212*	NA	↑221*	NA	↑267*
% of brain weight	NA	4.4213	NA	↑251*	NA	↑288*	NA	↑324*
Uterus								
Absolute value	NA	0.6258 g	NA	↓68*	NA	↓67*	NA	↓71*
% of body weight	NA	0.2398	NA	↓72*	NA	↓73*	NA	↓74*
% of brain weight	NA	31.9725	NA	↓68*	NA	↓68*	NA	↓70*
Gross Pathology[f]								
Number examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Lung								
Focus. pale	0	0	0	0	0	1	0	5
Gland, adrenal								
Enlargement	0	0	0	0	0	0	4	3
Small	0	0	0	5	0	2	0	0
Thymus								
Small	0	0	0	0	0	0	1	1
Lymph node, mesenteric								
Focus , pale	0	0	0	0	0	0	1	4
Small intestine, duodenum								
Thick	0	0	0	0	0	0	2	5
Small intestine, jejunum								
Thick	0	0	0	0	0	0	2	6
Small intestine, ileum								
Thick	0	0	0	0	0	0	2	5

(continued)

Table 2.6.7.7–1. 4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Gross Pathology[f] (continued)								
Ovary								
Enlargement	NA	0	NA	8	NA	8	NA	9
Cyst, pale	NA	0	NA	10	NA	9	NA	10
Cyst, dark	NA	0	NA	4	NA	3	NA	9
Focus, dark	NA	0	NA	5	NA	7	NA	7
Uterus								
Small	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Cervix								
Small	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Gland, prostate								
Small	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Gland, seminal vesicle								
Small	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Histopathology[f]								
Number examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Bone marrow								
Decreased cellularity, hematopoietic	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)	(0)
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	0
Spleen								
Decreased cellularity, necrosis, lymphoid	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(2)	(9)	(10)
Minimal	0	0	0	0	3	2	3	4
Mild	0	0	0	0	0	0	5	6
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, macrophage	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(5)	(2)
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	1
Mild	0	0	0	0	0	0	1	1

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[f] (continued)								
Thymus								
Decreased cellularity, necrosis, lymphoid	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(5)	(4)
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	2
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1
Mandibular lymph node								
Decreased cellularity, necrosis, lymphoid	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(4)
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	3
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Mesenteric lymph node								
Decreased cellularity, necrosis, lymphoid	(0)	(0)	(2)	(1)	(3)	(4)	(9)	(10)
Minimal	0	0	2	1	3	4	3	2
Mild	0	0	0	0	0	0	5	8
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, macrophage	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(3)	(6)	(10)
Minimal	0	0	0	0	3	3	3	4
Mild	0	0	0	0	0	0	1	5
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	1
Erythrocytosis	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(5)	(6)
Minimal	0	0	0	0	1	1	3	4
Mild	0	0	0	0	0	0	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1

(continued)

Table 2.6.7.7–1. 4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[f] (continued)								
GALT								
Decreased cellularity, necrosis, lymphoid	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7)	(8)
Minimal	0	0	0	0	0	0	7	5
Mild	0	0	0	0	0	0	0	3
Lungs								
Vacuolation, macrophage, alveolar	(0)	(0)	(1)	(0)	(6)	(3)	(9)	(9)
Minimal	0	0	1	0	6	3	5	1
Mild	0	0	0	0	0	0	1	6
Moderate	0	0	0	0	0	0	3	2
Liver								
Vacuolation, macrophage, sinusoid	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Kidneys								
Degeneration, tubular	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, tubular	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Dilatation, tubular	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Stomach								
Hyperplasia, nonglandular	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(1)	(5)	(4)
Minimal	0	0	0	0	3	1	3	4
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Duodenum								
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(1)
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	1

(continued)

Table 2.6.7.7–1. 4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[f] (continued)								
Jejunum								
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(9)	(10)
Minimal	0	0	0	0	2	0	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	6	8
Moderate	0	0	0	0	0	0	3	1
Ileum								
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(1)	(9)	(10)
Minimal	0	0	0	0	3	1	2	7
Mild	0	0	0	0	0	0	7	3
Ovary								
Cyst, follicle	NA	(0)	NA	(10)	NA	(10)	NA	(10)
Mild	NA	0	NA	5	NA	6	NA	5
Moderate	NA	0	NA	5	NA	4	NA	5
Uterus								
Atrophy	NA	(0)	NA	(10)	NA	(10)	NA	(10)
Mild	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Cervix								
Atrophy	NA	(0)	NA	(10)	NA	(10)	NA	(10)
Mild	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Vagina								
Atrophy	NA	(0)	NA	(9)	NA	(10)	NA	(10)
Mild	NA	0	NA	9	NA	10	NA	10

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[f] (continued)								
Adrenal								
Hypertrophy, cortical	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)	(5)
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	5
Atrophy, cortical	(0)	(0)	(4)	(6)	(4)	(4)	(0)	(0)
Minimal	0	0	4	6	4	4	0	0
Recovery Phase								
Body Weight Change (g)[b]								
Day 28 to 42	31.0	-3.2	NA	NA	NA	NA	76.0*	27.2*
Food Consumption (%)[b]								
Day 35 to 42	28.91 g/day	17.40 g/day	NA	NA	NA	NA	[c]	↑53
Hematology – Day 43								
Red blood cell distribution width (%)	13.00	11.40	NA	NA	NA	NA	14.68*	12.70*
Reticulocyte (10^9/L)	218.98	128.58	NA	NA	NA	NA	282.88*	169.30
Coagulation – Day 43								
Prothrombin time (second)	–	16.72	NA	NA	NA	NA	–	17.48*
Clinical Chemistry – Day 43								
Alkaline phosphatase (U/L)	98.40	57.80	NA	NA	NA	NA	116.40	81.40*
Cholesterol (mg/dL)	80.80	82.00	NA	NA	NA	NA	50.20-	52.00*
Total protein (g/dL)	6.28	6.62	NA	NA	NA	NA	6.24	6.26*
Albumin (g/dL)	3.98	4.80	NA	NA	NA	NA	4.02	4.24*
Albumin/globulin ratio (Ratio)	1.74	2.66	NA	NA	NA	NA	1.82	2.12*
Potassium (mmol/L)	–	4.42	NA	NA	NA	NA	–	4.86*

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Recovery Phase (continued)								
Organ Weight[b] – Day 43								
Number weighed	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
Thymus								
Absolute value	0.4604	0.3654	NA	NA	NA	NA	↓34*	↑12
% of body weight	0.0882	0.1336	NA	NA	NA	NA	↓25*	↑2
% of brain weight	21.5866	18.6043	NA	NA	NA	NA	↓35*	↑9
Ovary								
Absolute value	NA	0.0950	NA	NA	NA	NA	NA	↑228*
% of body weight	NA	0.0349	NA	NA	NA	NA	NA	↑188*
% of brain weight	NA	4.8427	NA	NA	NA	NA	NA	↑218*
Uterus								
Absolute value	NA	0.5086	NA	NA	NA	NA	NA	↓57*
% of body weight	NA	0.1869	NA	NA	NA	NA	NA	↓61*
% of brain weight	NA	25.9119	NA	NA	NA	NA	NA	↓58*
Gross Pathology[f] – Day 43								
Number examined	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
Ovary								
Enlargement	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	5
Cyst, pale	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	3
Focus, dark	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	5
Uterus								
Small	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	5
Cervix								
Small	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	5
Gland, adrenal								
Small	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		100		300	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Recovery Phase (continued)								
Histopathology[f] – Day 43								
Number examined	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
Mesenteric lymph node								
Vacuolation, macrophage	(0)	(0)	NA	NA	NA	NA	(0)	(1)
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Gland, adrenal								
Atrophy, cortical	(0)	(0)	NA	NA	NA	NA	(0)	(2)
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Lung								
Vacuolation, macrophage; alveolar	(0)	(0)	NA	NA	NA	NA	(3)	(3)
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	3	3
Ovary								
Cyst, follicular	NA	(0)	NA	NA	NA	NA	NA	(5)
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2
Mild	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2
Moderate	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
Uterus								
Atrophy	NA	(0)	NA	NA	NA	NA	NA	(5)
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	5
Cervix								
Atrophy	NA	(0)	NA	NA	NA	NA	NA	(5)
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	5
Vagina								
Atrophy	NA	(0)	NA	NA	NA	NA	NA	(4)
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	4

(continued)

Table 2.6.7.7–1.　4-Week Study in Rats (Concluded)

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}144hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 144 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; SE = standard error; T_{max} = time of C_{max}.

[a] One Main Study male was euthanized due to poor and deteriorating condition on Day 17. In addition, early deaths also occurred in 2 Toxicokinetic males; one was euthanized due to poor and deteriorating condition on Day 28, and another was found dead on Day 29. The cause of death of these 3 males could not be determined but was likely LY3484356-related.

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

[c] Data are not recorded due to change in food consumption frequency in Group 4 males but not in control Group; therefore, percent differences from controls could not be calculated during that period.

[d] As per footnote c, only group means could be shown for Group 4 males during the period of change in food consumption frequency.

[e] Number of animals affected (number of occurrences).

[f] Incidence is presented. Numbers in parentheses represent the number of animals with the finding.

*p≤.05; refer to data tables in study report for actual significance levels and tests used.

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats

Report title: A 3-Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Administered by Oral Gavage Daily to Rats with a 6-Week Recovery Period

Species/strain: Rat, Sprague Dawley
Initial age: 11 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 150 mg/kg/day for non-reproductive toxicity; not established for reproductive toxicity

Duration of dosing: 3 months (0, 10, 30, 150 mg/kg/day)
Duration of reversibility: 6 weeks (0, 150 mg/kg/day)
Route: Oral gavage
Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra-pure water

Document ID: 8003221
GLP compliance: Yes
Test Article: LY3484356 tosylate

Special features: Estrous evaluations; white buffy coat collection; blood, spleen, and thymus immunophenotyping; T-cell dependent antibody response (TDAR)

Composite Toxicokinetics ± SD (for C_{max}) or SE (for $AUC_{0\text{-}24hr}$ and $AUC_{0\text{-}144hr}$)

Sample: Plasma | Analyte: Imlunestrant | Number of animals: 3/sex/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8404120

Dose (mg/kg/day):	10		30		150	
Sex	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics, Day 1						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	4050 ± 105	4840 ± 303	14200 ± 513	15500 ± 1280	43900 ± 2600	56700 ± 2540
C_{max} (ng/mL)	262 ± 115	356 ± 17.2	1060 ± 151	1260 ± 344	2690 ± 228	3640 ± 213
T_{max} (hr)	2	4	4	4	12	12
Toxicokinetics, Day 91						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	7340	7370	26600	18900	75900	85500
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng•hr/mL)	9980 ± 627	9820 ± 522	38100 ± 3470	27800 ± 2620	153000 ± 8670	151000 ± 14900
C_{max} (ng/mL)	408 ± 101	424 ± 39.1	1490 ± 313	1160 ± 273	3990 ± 1030	4940 ± 588
T_{max} (hr)	8	4	4	4	8	12

(continued)

Table 2.6.7.7–2.　3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Noteworthy Findings								
Dosing Phase								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[a]								
Day 91	642.5 g	309.5 g	↓19B	↑22D	↓17B	↑31D	↓23B	↑28D
Body Weight Change (g)								
Days -1 to 91	273.5	68.0	161.6B	132.1B	168.5B	168.8B	137.0B	160.1B
Food Consumption (%)[a]								
Days 84 to 91	30.47 g/day	17.98 g/day	↓20	↑6	↓20	↑15	↓9	↑25
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations[b]								
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Salivation	0	0	0	0	0	0	4 (8)	7 (12)
Wet fur, lower jaw	0	0	0	0	0	0	1 (3)	4 (7)
Feces, abnormal consistency								
Liquid	0	0	3 (6)	3 (3)	0	0	0	0
Soft	0	0	0	5 (8)	3 (3)	0	6 (14)	3 (3)
With mucoid material	0	0	0	0	0	0	3 (3)	0
Estrous cycling evaluations (0, 10, 30, 150 mg/kg)	Prolonged diestrus period (14 consecutive days) in all LY3484356 treated females							

(continued)

Table 2.6.7.7–2.　3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Hematology – Day 92								
White blood cell count (10^3/µL)	8.621	5.791	8.093	7.844	9.739	9.325*	16.141*	13.194*
Neutrophil count (10^3/µL)	1.479	0.932	1.168	1.095	1.677	1.229	2.601*	2.146*
Lymphocyte count (10^3/µL)	6.784	4.596	6.577	6.427	7.635	7.600*	12.890*	10.487*
Monocyte count (10^3/µL)	0.200	0.135	0.206	0.194	0.252	0.283*	0.417*	0.362*
Basophil count (10^3/µL)	0.010	0.005	0.006	0.006	0.011	0.013	0.026*	0.022*
Large unstained cell count (10^3/µL)	0.043	0.035	0.050	0.034	0.053	0.060	0.113*	0.073*
Red blood cell count (10^6/µL)	8.977	8.157	8.799	8.808*	8.563	8.996*	9.020	8.716*
Hemoglobin (g/dL)	16.41	15.32	15.34*	15.91	15.62	16.37	15.98	15.63
Hematocrit (%)	48.52	45.02	45.41*	46.68	46.06	48.18	47.18	46.33
Reticulocyte count (10^9/L)	184.01	158.24	162.01	175.88	148.19*	196.68*	160.41	203.31*
Red blood cell distribution width (%)	–	11.34	–	12.51*	–	12.43*	–	12.92*
Platelet count (10^3/µL)	1134.7	1056.7	980.9	993.1	1035.4	993.0	885.7*	892.1
Lymphocytes, cytoplasmic vacuolation[d]	0	0	0	0	0	0	9	10
Coagulation – Day 92								
Prothrombin time (sec)	19.58	19.17	20.94*	20.65*	21.94*	20.06	20.29	20.58*
Clinical Chemistry – Day 92								
Alkaline phosphatase (U/L)	66.9	34.1	77.1	77.7*	75.6	75.4*	90.3*	90.2*
Total bilirubin (mg/dL)	0.070	0.082	0.061	0.058*	0.046*	0.047*	0.040*	0.049*
Cholesterol (mg/dL)	66.3	80.8	41.3*	37.3*	38.3*	34.9*	35.5*	40.1*
Total protein (g/dL)	5.95	6.98	6.07	5.99*	5.89	6.08*	5.66*	5.65*
Albumin (g/dL)	–	5.15	–	4.08*	–	4.02*	–	3.76*
Globulin (g/dL)	2.10	1.83	2.18	1.91	1.96	2.06	1.92	1.89
Albumin/globulin ratio (Ratio)	1.83	2.87	1.81	2.16*	2.04	2.00*	1.97	2.02*
Phosphorus (mg/dL)	6.38	–	7.70*	–	7.84*	–	8.18*	–
Glucose (mg/dL)	163.0	167.9	176.9	162.0	172.9	186.7	199.0	202.1
Potassium (mmol/L)	–	4.58	–	4.84	–	4.78	–	5.08*

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Urinalysis	–	–	–	–	–	–	–	–
Immunophenotyping – Day 92								
Blood (cells/µL)								
Total lymphocytes	6784.4	4596.0	6576.7	6427.0	7635.0	7600.0*	12890.0*	10487.0*
Total T lymphocytes	–	2392.373	–	3514.274	–	3836.839*	NA	NA
Helper T lymphocytes	–	1693.763	–	2460.220*	–	2790.789*	NA	NA
Cytotoxic T lymphocytes	–	901.367	–	1292.115	–	1543.327*	NA	NA
B lymphocytes	1668.184	1320.270	1515.630	1888.189	2316.749	1976.378	NA	NA
B lymphocytes (relative %)	24.899	–	23.570	–	31.583	–	NA	NA
NK cells	–	252.543	–	209.012	–	359.538*	NA	NA
NK cells (relative %)	–	5.722	–	3.982	–	4.781	NA	NA
Spleen ([cells/spleen]x10^6)								
Total lymphocytes	–	74.0	–	159.5*	–	183.8*	–	517.0*
Total T lymphocytes	–	30.949	–	69.195*	–	67.764*	NA	NA
Helper T lymphocytes	–	19.122	–	42.215*	–	38.432*	NA	NA
Cytotoxic T lymphocytes	–	11.517	–	26.091*	–	28.276*	NA	NA
B lymphocytes	–	32.780	–	68.059*	–	82.491*	NA	NA
NK cells	–	4.554	–	9.529	–	11.839*	NA	NA
Helper T : Cytotoxic T ratio	1.659	1.656	1.688	1.661	1.336	1.487	NA	NA

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Immunophenotyping – Day 92 (continued)								
Thymus ([cells/thymus]x10^6)								
Total lymphocytes	–	254.1	–	479.0	–	447.4	–	475.0
Total T lymphocytes	66.282	40.905	55.583	75.296	69.100	70.950	60.430	82.324
Total T lymphocytes (relative %)	16.540	–	16.910	–	16.103	–	19.231*	–
Helper T lymphocytes	–	20.950	–	36.053	–	33.398	–	36.417
Cytotoxic T lymphocytes	–	6.120	–	11.680	–	11.342*	–	15.938*
Cytotoxic T lymphocytes (relative %)	2.444	–	2.520	–	2.566	–	3.508*	–
Helper T: Cytotoxic T ratio	3.438	3.559	3.437	3.230	2.836	2.918	2.655*	2.680*
CD3+/CD4+/CD8a+	–	12.740	–	25.217	–	24.523	–	27.259
CD3-/CD4+/CD8a+	–	201.534	–	382.461	–	356.475	–	371.614

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
TDAR Analysis[a]								
Anti-KLH IgG response (titer)								
7 days postdose, Day 78	4789.0	–	↓19	–	↑68	–	↑275	–
10 days postdose, Day 81	20218.4	–	↑7	–	↑28	–	↑254	–
14 days postdose, Day 85	44031.0	–	↓29	–	↑49	–	↑200	–
21 days postdose, Day 92	90664.6	–	↓14	–	↑16	–	↑85	–
Anti-KLH IgM response (titer)								
7 days postdose, Day 78	–	88392.6	–	↓36	–	↑23	–	↓77
10 days postdose, Day 81	–	56239.6	–	↓42	–	↑12	–	↓85
14 days postdose, Day 85	–	28723.8	–	↑28	–	↓6	–	↓88
21 days postdose, Day 92	–	15172.0	–	↑133	–	↑204	–	↓89

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Organ Weight[a, c] – Day 92								
Gland, Adrenal								
Absolute value	0.05222 g	0.05963 g	↓24*	↓32*	↓27*	↓41*	↓7	↓13
Gland, Pituitary								
Absolute value	0.01366 g	0.02017 g	↓16*	↓45*	↓20*	↓44*	↓14*	↓36*
Kidney								
Absolute value	3.0460 g	1.7875 g	↓7	↑12	↓9	↑24*	↑6	↑48*
% of body weight	0.49980	0.61723	↑14*	↓9	↑10	↓7	↑34*	↑16
% of brain weight	138.57441	89.30531	↓9	↑9	↓9	↑20*	↑7	↑42*
Spleen								
Absolute value	0.9106 g	0.4973 g	↓16	↑26	↓13	↑34*	↓1	↑73*
Ovary								
Absolute value	NA	0.0982 g	NA	↑530*	NA	↑339*	NA	↑306*
Uterus/cervix								
Absolute value	NA	0.7963 g	NA	↓72*	NA	↓70*	NA	↓72*

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Gross Pathology[d]								
Number examined[e]	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal gland								
Small	0	0	0	0	1	2	0	0
Lymph node, mesenteric								
Focus, raised	0	0	0	0	0	0	0	1
Ovary								
Cyst, pale	NA	1	NA	10	NA	10	NA	10
Cyst, dark	NA	0	NA	1	NA	2	NA	2
Focus, dark	NA	0	NA	10	NA	9	NA	10
Enlargement	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Mass/nodule	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5
Cervix								
Small	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Uterus								
Small	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[d]								
Number examined[e]	10	10	10	10	10	10	10	10
Ovary								
Cyst; follicular/luteal								
Mild	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1
Moderate	NA	0	NA	1	NA	4	NA	6
Marked	NA	0	NA	9	NA	5	NA	2
Severe	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Hyperplasia; granulosa cell								
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
Moderate	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Marked	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Corpora lutea number, increased								
Minimal	NA	0	NA	1	NA	1	NA	3
Cervix								
Atrophy								
Moderate	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Uterus								
Atrophy								
Marked	NA	0	NA	10	NA	10	NA	10
Vagina								
Atrophy								
Minimal	NA	0	NA	7	NA	3	NA	0
Mild	NA	0	NA	3	NA	7	NA	8

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[d] (continued)								
Gland, mammary								
Number examined	10	10	0	10	0	10	10	10
Hypertrophy/hyperplasia; epithelial, alveolus/duct; lobule								
Minimal	0	0	NA	4	NA	4	0	3
Mild	0	0	NA	5	NA	6	0	5
Moderate	0	0	NA	0	NA	0	0	2
Gland, pituitary								
Hypertrophy; cellular, pars distalis								
Minimal	0	0	NA	1	NA	4	0	5
Epididymis								
Vacuolation; epithelial								
Minimal	0	NA	0	NA	2	NA	8	NA
Mild	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Bone marrow								
Cellularity, increased; hematopoietic								
Minimal	0	0	0	0	0	2	0	5
Mild	0	0	0	0	0	1	0	2
Thymus								
Cellularity, decreased; lymphoid, medullary								
Minimal	0	0	0	0	1	0	4	0
Single cell necrosis; lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	1	0	3

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[d] (continued)								
Spleen								
Number examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Cellularity, increased; lymphoid								
Minimal	0	0	0	1	0	1	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	0	2
Cellularity, decreased/single cell necrosis; lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	0	7	0
Lymph node, mandibular								
Cellularity, decreased/single cell necrosis; lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	1	0	6	3
Vacuolation; macrophage								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	1
Lymph node, mesenteric								
Cellularity, decreased/single cell necrosis; lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	0	6	7
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[d] (continued)								
Lymph node, mesenteric								
Vacuolation; macrophage								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	4
Mild	0	0	0	0	0	0	5	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	3
Erythrocytosis/erythrophagocytosis								
Minimal	1	0	1	0	1	0	4	3
Lymph node								
Number examined	0	1	0	1	3	1	3	3
Vacuolation; macrophage								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Kidney[f]								
Degeneration/regeneration; tubular								
Minimal	0	0	0	0	0	2	3	3
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Cast; hyaline								
Minimal	0	0	0	1	1	3	5	5

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)								
Histopathology[d] (continued)								
Small intestine, jejunum								
Vacuolation; macrophage; lamina propria								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	2
Mild	0	0	0	0	0	0	1	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	7	2
Marked	0	0	0	0	0	0	2	1
Small intestine, ileum								
Vacuolation; macrophage; lamina propria								
Minimal	0	0	0	0	3	1	3	6
Mild	0	0	0	0	0	0	5	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Adrenal Gland								
Vacuolation; cortical, decreased								
Minimal	0	0	2	0	2	0	6	0
Atrophy; cortical								
Minimal	0	0	2	5	2	8	1	4
Mild	0	0	0	4	0	1	0	3
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0

(continued)

Table 2.6.7.7–2.　3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase								
Body Weight (%)[a]								
Day 134	–	306.2 g	NA	NA	NA	NA	–	↑10
Body Weight Change (g)								
Days 91 to 133	–	17.4	NA	NA	NA	NA	–	-16.4*
Food Consumption (%)[a]								
Days 126 to 133	–	19.06 g	NA	NA	NA	NA	–	↑14
Estrous cycling evaluations (0 and 150 mg/kg)	Prolonged diestrus (6 to 11 consecutive days) in 3 out of 5 LY3484356-150 mg/kg treated females							
Hematology – Day 134								
Red blood cell count (10^6/µL)	–	8.022	NA	NA	NA	NA	–	8.684*
Hemoglobin (g/dL)	–	15.16	NA	NA	NA	NA	–	15.98
Hematocrit (%)	–	44.30	NA	NA	NA	NA	–	46.62
Reticulocyte count (10^9/L)	–	137.68	NA	NA	NA	NA	–	171.12
Red blood cell distribution width (%)	–	10.54	NA	NA	NA	NA	–	12.16*
Clinical Chemistry – Day 134								
Cholesterol (mg/dL)	69.6	–	NA	NA	NA	NA	52.6*	–
Total protein (g/dL)	–	7.14	NA	NA	NA	NA	–	6.36*
Albumin (g/dL)	–	5.42	NA	NA	NA	NA	–	4.46*
Albumin/globulin ratio	–	3.20	NA	NA	NA	NA	–	2.38*
Phosphorus (mg/dL)	6.60	–	NA	NA	NA	NA	7.60	–
Glucose (mg/dL)	–	169.8	NA	NA	NA	NA	–	188.2

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)								
Immunophenotyping – Day 134								
Blood (cells/µL)								
Total lymphocyte	–	4558.0	NA	NA	NA	NA	–	5788.0
Total T lymphocytes	–	2653.938	NA	NA	NA	NA	–	3576.850
Helper T lymphocytes	–	2001.092	NA	NA	NA	NA	–	2630.728
Cytotoxic T lymphocytes	–	910.174	NA	NA	NA	NA	–	1397.030
B lymphocytes	–	957.022	NA	NA	NA	NA	–	1192.124
NK cells (relative %)	–	6.804	NA	NA	NA	NA	–	3.686*
Gross Pathology[d]								
Ovary								
Cyst, pale	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	3
Cyst, dark	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
Focus, dark	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	2
Organ Weight[a, c] – Day 134								
Terminal Body Weight								
Absolute value	665.8 g	–	NA	NA	NA	NA	↓21*	–
Gland, Pituitary								
Absolute value	–	0.01996 g	NA	NA	NA	NA	–	↓28*
Ovary								
Absolute value	NA	0.0672 g	NA	NA	NA	NA	NA	↑143*

(continued)

Table 2.6.7.7–2.　3-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)								
Histopathology[d]								
Number examined[e]	5	5	NA	NA	NA	NA	5	5
Ovary								
Cyst; follicular/luteal								
Minimal	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	2
Mild	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
Moderate	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2
Hyperplasia; granulosa cell								
Moderate	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
Pigment								
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	3
Mild	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
Moderate	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
Epididymis								
Vacuolation; epithelial								
Minimal	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Bone marrow								
Cellularity, increased; hematopoietic								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Lymph node, mesenteric								
Pigment								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	5	5
Erythrocytosis/erythrophagocytosis								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2

(continued)

Table 2.6.7.7–2.　3-Month Study in Rats (Concluded)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals – Main Study:	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)								
Histopathology[d] (continued)								
Kidney[f]								
Degeneration/regeneration; tubular								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Cast; hyaline								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Small intestine, jejunum								
Vacuolation; macrophage; lamina propria								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}144hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 144 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NK = natural killer; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; SE = standard error; TDAR = T-cell dependent antibody response; T_{max} = time of C_{max}.

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

[b] Number of animals affected (number of observations).

[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated unless otherwise indicated.

[d] Incidence is presented.

[e] Number examined unless otherwise indicated.

[f] Nephropathy in 2 main phase animals was considered likely unrelated to imlunestrant because of its low incidence and ascending nature. Renal pelvic effects in 2 recovery phase animals were considered likely unrelated to imlunestrant because of their low severity, presence in a single sex, the lack of associated urinary tract findings observed in the main study. Similar urinary tract findings were later observed in the 6-month rat study (Table 2.6.7.7–3) at an increased severity and incidence. Those findings were considered related to the administration of imlunestrant and adverse.

*p≤.05; refer to data tables in study report for actual significance levels and tests used.

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats

Report title: A 6-Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) by Oral Gavage Daily to Rats with a 3-Month Recovery Period

Species/strain: Rat, Sprague Dawley
Initial age: 6 to 8 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 30 mg/kg/day for non-reproductive toxicity; not established for reproductive toxicity

Duration of dosing: 6 months (0, 10, 30, 60, 150 mg/kg/day)
Duration of reversibility: 3 months (0, 60, 150 mg/kg/day)
Route: Oral gavage
Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra-pure water

Document ID: 8003353
GLP compliance: Yes
Test Article: LY3484356 tosylate

Special features: Electron microscopy on buffy coats; blood, spleen, and thymus immunophenotyping; T-cell dependent antibody response (TDAR)

Composite Toxicokinetics ± SD (for C_{max}) or SE (for $AUC_{0\text{-}24hr}$ and $AUC_{0\text{-}144hr}$)

Sample: Plasma　Analyte: Imlunestrant　Number of animals: 2 or 3/sex/group/time point
Feeding condition: Fed　Dose frequency: Daily　Assay/Method: LC-MS/MS / 8404120

Dose (mg/kg/day):	10		30		60		150	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics, Day 1								
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	4010 ± 149	3900 ± 374	9420 ± 537	10700 ± 627	23900 ± 3740	19600 ± 1010	38200 ± 2870	32200 ± 2700
C_{max} (ng/mL)	342 ± 59.8	267 ± 51.6	611 ± 170	701 ± 4.36	2310 ± 1910	1140 ± 288	1850 ± 109	1920 ± 560
T_{max} (hr)	4	8	2	8	4	8	8	8
Toxicokinetics, Day 182								
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	9970 ± 393	9160 ± 922	21000 ± 1390	26900 ± 1870	45300 ± 2940	39600 ± 4710	85500 ± 10000	59400 ± 4070
$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng•hr/mL)	13900 ± 439	12500 ± 1340	31700 ± 2410	40300 ± 3600	70800 ± 4580	60900 ± 6340	161000 ± 21700	118000 ± 11900
C_{max} (ng/mL)	577 ± 125	634 ± 134	1230 ± 356	1630 ± 323	2410 ± 378	2440 ± 1900	5230 ± 1580	3400 ± 476
T_{max} (hr)	4	4	8	8	4	4	4	8

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Noteworthy Findings										
Dosing Phase										
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	1[a]	0	0[b]	2[c]
Body Weight (%)[d]										
Day 182	698.1 g	361.8 g	↓18*	↑14*	↓26*	↑20*	↓21*	↑22*	↓25*	↑19*
Body Weight Change (g)										
Days -1 to 182	374.4	139.0	233.5*	194.8*	189.4*	211.6*	220.3*	218.6*	206.2*	221.2*
Food Consumption (%)[d]										
Days 14 to 21	29.36 g/day	20.37 g/day	↓2	↑1	↓7	↑12	↑2	↑12	↓5	↑14
Days 21 to 28	29.43 g/day	20.59 g/day	↓3	↑2	↓7	↑14	↑2	↑17	↓12	↑9
Days 28 to 35	33.91 g/day	20.29 g/day	↓15	↑5	↓23	↑16	↓8	↑23	↓12	↑31
Days 35 to 42	26.25 g/day	20.61 g/day	↓2	↑5	↑0	↑12	↑10	↑18	↑8	↑25
Days 168 to 175	30.37 g/day	20.34 g/day	↓19	↓4	↓19	↑3	↓11	↑4	↓12	↑14
Ophthalmology – Week 26										
Central posterior cortical lens opacity	2/50		0/40		1/40		1/50		6/50	
Focal posterior cortical lens opacity	2/50		0/40		1/40		1/50		6/50	
Clinical Observations	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Hematology – Day 183										
Red blood cell count (10^6/µL)	–	6.808	–	8.367*	–	8.383*	–	7.977*	–	8.229*
Hemoglobin (g/dL)	–	12.68	–	14.90*	–	14.62*	–	14.13	–	14.48*
Hematocrit (%)	–	36.66	–	43.84*	–	43.09*	–	41.25	–	42.88*
Mean corpuscular volume (fL)	–	54.15	–	52.42	–	51.45*	–	51.71*	–	52.22
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	–	18.64	–	17.79*	–	17.46*	–	17.72*	–	17.65*
Red blood cell distribution width (%)	13.31	12.65	12.58*	12.17	12.29*	12.15	12.26*	12.67	12.78	11.85
White blood cell count (10^3/µL)	5.500	4.277	4.257	5.232	4.184	5.149	6.109	5.703*	7.984*	6.442*
Lymphocyte count (10^3/µL)	4.464	3.395	3.465	4.377	3.381	4.402	5.225	4.913*	6.659*	5.550*
Monocyte count (10^3/µL)	0.113	0.096	0.085	0.108	0.076	0.107	0.121	0.115	0.178*	0.150
Reticulocyte count (10^9/L)	179.22	166.23	151.35	153.82	137.51*	156.40	141.63*	191.64	159.30	126.62*
Basophil count (10^3/µL)	–	0.001	–	0.002	–	0.007*	–	0.006	–	0.009*
Platelet count (10^3/µL)	1013.8	928.6	935.0	941.8	869.7*	854.8	879.5*	928.1	920.9	846.3
Lymphocytes, cytoplasmic vacuolation			0	0	0	0	7	5	14	13
Coagulation – Day 183										
Prothrombin time (sec)	–	17.95	–	19.45	–	19.67*	–	19.69*	–	20.88*

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Clinical Chemistry – Day 183										
Alanine aminotransferase (U/L)	49.7	45.4	48.1	42.5	52.9	42.9	47.1	48.4	64.7*	57.9*
Alkaline phosphatase (U/L)	92.6	46.0	103.1	85.5*	123.3	86.9*	108.9	83.0*	132.4*	118.0*
Cholesterol (mg/dL)	92.5	108.5	40.2*	42.5*	40.3*	42.9*	43.7*	51.3*	45.5*	49.3*
Glucose (mg/dL)	–	183.9	–	195.3	–	243.9*	–	227.6*	–	211.7
Total protein (g/dL)	–	7.45	–	6.33*	–	6.25*	–	6.16*	–	6.22*
Albumin (g/dL)	–	5.27	–	4.25*	–	4.13*	–	4.09*	–	4.03*
Albumin/globulin ratio (Ratio)	–	2.46	–	2.06*	–	1.97*	–	1.98*	–	1.85*
Calcium (mg/dL)	–	10.29	–	9.48*	–	9.51*	–	9.59*	–	9.46*
Chloride (mmol/L)	–	100.5	–	103.7*	–	102.9*	–	102.8	–	102.6
Potassium (mmol/L)	–	4.33	–	4.91*	–	4.87*	–	5.00*	–	5.22*
Urinalysis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Electron Microscopy on Buffy Coats – Day 183										
Number Evaluated	3	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	3
Accumulation, cytoplasm, multicentric lamellar bodies	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	3

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Immunophenotyping – Day 183										
Blood (cells/µL)										
Total lymphocytes	4464.3	3142.3	3464.7	4376.9*	3380.7	4402.0*	5224.7	4912.7*	6659.3*	5550.0*
Total T lymphocytes	2230.759	1542.394	1677.123	2063.104*	1475.818*	1895.064	NA	NA	NA	NA
Helper T lymphocytes	1322.514	947.271	1053.079	1357.587*	984.144*	1204.261	NA	NA	NA	NA
Cytotoxic T lymphocytes	922.771	–	628.171	–	510.880*	–	NA	NA	NA	NA
Cytotoxic T lymphocytes (relative %)	20.471	–	18.261	–	15.011*	–	NA	NA	NA	NA
B lymphocytes	–	1119.485	–	1605.397*	–	1738.133*	NA	NA	NA	NA
NK cells	–	184.302	–	251.366	–	254.747	NA	NA	NA	NA
Helper T: Cytotoxic T ratio	1.566	–	1.724	–	2.063	–	NA	NA	NA	NA
Spleen ([cells/spleen]x10^6)										
Total lymphocytes	–	161.6	–	190.4	–	188.0	–	240.1*	–	297.4*
Total T lymphocytes	–	68.576	–	80.684	–	79.422	–	97.781*	NA	NA
Helper T lymphocytes	–	40.104	–	48.307	–	47.396	–	56.479	NA	NA
Cytotoxic T lymphocytes	–	27.904	–	33.038	–	32.296	–	41.395*	NA	NA
B lymphocytes	–	62.306	–	76.441	–	70.689	–	98.289*	NA	NA
NK cells	–	9.018	–	11.637	–	12.766	–	12.911	NA	NA

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Immunophenotyping – Day 183 (continued)										
Thymus ([cells/thymus]x10^6)										
Total Lymphocytes	–	161.4	–	212.0	–	211.0	–	232.7	–	–
Total T lymphocytes	–	28.747	–	34.311	–	37.005	–	42.611	NA	NA
Cytotoxic T lymphocytes	–	4.507	–	5.350	–	5.703	–	7.271*	NA	NA
CD3+/CD4+/CD8a+	9.562	7.912	13.182	11.142	9.683	13.244	13.091	15.033*	NA	NA
CD3+/CD4+/CD8a+ (relative %)	4.817	4.799	5.641	5.195	4.978	6.226*	6.474*	6.339*	NA	NA
CD3-/CD4+/CD8a+	–	122.688	–	166.338	–	161.964	–	178.305	NA	NA
Helper T: Cytotoxic T ratio	–	3.486	–	3.283	–	3.027	–	2.688*	NA	NA

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Immunophenotyping – Day 183 (continued)										
TDAR Analysis[d]										
Anti-KLH IgM response (titer; 1st dosing)										
7 days postdose, Day 106	24338.0	99793.8	↓46	↓39	↑3	↓82	↓55	↓70	↓64	↓87
14 days postdose, Day 113	10267.0	17824.6	↓70	↑4	↑107	↓73	↓23	↑303	↓64	↓77
21 days postdose, Day 120	1581.6	3310.2	↑45	↑511	↑1402	↑14	↑80	↑307	↑101	↑22
Anti-KLH IgM response (titer; 2nd dosing)										
7 days postdose, Day 169	100321.8	–	↓21	–	↑5	–	↑153	–	↑178	–
14 days postdose, Day 176	53187.0	–	↓1	–	↑25	–	↑44	–	↑119	–
21 days postdose, Day 183	44392.0	–	↓38	–	↑30	–	↑38	–	↑52	–

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
TDAR Analysis[d] (continued)										
Anti-KLH IgG response (titer; 1st dosing)										
7 days postdose, Day 106	–	18022.6	–	↓71	–	↓86	–	↓74	–	↓74
Anti-KLH IgG response (titer; 2nd dosing)										
7 days postdose, Day 169	988423.2	–	↓25	–	↓2	–	↓21	–	↑84	–
14 days postdose, Day 176	1264360.4	–	↑4	–	↑12	–	↑8	–	↑88	–
21 days postdose, Day 183	1177574.8	–	↓12	–	↓7	–	↓0	–	↑142	–

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Gross Pathology[e]										
Number examined[f]	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14
Ovary										
Cyst, pale/dark[g]	NA	3	NA	7	NA	13	NA	14	NA	14
Enlargement	NA	0	NA	10	NA	6	NA	2	NA	4
Focus, dark	NA	0	NA	4	NA	7	NA	3	NA	4
Masses	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
Uterus										
Small	NA	0	NA	12	NA	15	NA	15	NA	14
Cervix										
Small	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Lymph node, mesenteric										
Enlargement	0	1	0	0	0	0	1	0	6	3
Lung										
Focus, pale	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Urinary bladder										
Thick	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Organ Weight[d] – Day 183										
Gland, Adrenal										
Absolute value	0.05123 g	0.07662 g	↓23*	↓48*	↓26*	↓39*	↓20*	↓40*	↓15*	↓37*
% of body weight	0.00737	0.02062	↓6	↓53*	↓1	↓47*	↑4	↓48*	↑16	↓45*
% of brain weight	2.23342	3.69946	↓19*	↓49*	↓24*	↓41*	↓18*	↓42*	↓12	↓40*
Gland, Pituitary										
Absolute value	0.01328 g	0.02504 g	↓18*	↓58*	↓20*	↓54*	↓22*	↓56*	↓21*	↓52*
% of body weight	0.00191	0.00692	↓1	↓63*	↑7	↓61*	↑2	↓62*	↑9	↓59*
% of brain weight	0.57857	1.21024	↓15*	↓59*	↓18*	↓55*	↓20*	↓57*	↓18*	↓55*
Spleen										
Absolute value	0.9677 g	1.4673 g	↓21*	↓59	↓21*	↓58	↓19*	↓53*	↓16*	↓51*
% of body weight	0.13821	0.36263	↓4	↓59	↑7	↓60	↑6	↓55	↑15	↓53
% of brain weight	42.25315	67.66876	↓18*	↓58	↓19*	↓57	↓18*	↓52*	↓14	↓51*
Kidney										
Absolute value	3.2581 g	2.0811 g	↓8	↑9	↓10	↑20*	↓6	↑15*	↓5	↑16*
% of body weight	0.47022	0.57944	↑11	↓5	↑21*	↓0	↑22*	↓4	↑29*	↓2
% of brain weight	142.05095	100.66634	↓4	↑7	↓8	↑16	↓4	↑12	↓2	↑10
Ovary										
Absolute value	NA	0.0867 g	NA	↑357*	NA	↑281*	NA	↑244*	NA	↑343*
% of body weight	NA	0.02499	NA	↑287*	NA	↑203*	NA	↑179*	NA	↑258*
% of brain weight	NA	4.20277	NA	↑344*	NA	↑270*	NA	↑235*	NA	↑317*
Uterus/Cervix										
Absolute value	NA	0.8011 g	NA	↓65*	NA	↓69*	NA	↓69*	NA	↓70*
% of body weight	NA	0.22552	NA	↓70*	NA	↓74*	NA	↓74*	NA	↓75*
% of brain weight	NA	38.80915	NA	↓66*	NA	↓70*	NA	↓69*	NA	↓71*

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e]										
Number examined[f]	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14
Eye										
Degeneration; lens										
Minimal	0	3	6	5	5	3	3	6	6	9
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
Ovary										
Cyst; follicular/luteal										
Minimal	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Mild	NA	0	NA	5	NA	2	NA	2	NA	0
Moderate	NA	0	NA	10	NA	3	NA	6	NA	3
Marked	NA	0	NA	0	NA	10	NA	7	NA	9
Severe	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Hyperplasia; granulosa cell										
Minimal	NA	0	NA	1	NA	2	NA	1	NA	0
Mild	NA	0	NA	1	NA	2	NA	1	NA	2
Moderate	NA	0	NA	1	NA	2	NA	3	NA	2
Marked	NA	0	NA	0	NA	1	NA	3	NA	3
Severe	NA	0	NA	1	NA	6	NA	5	NA	5
Uterus										
Atrophy										
Minimal	NA	0	NA	12	NA	2	NA	4	NA	0
Mild	NA	0	NA	0	NA	13	NA	11	NA	4
Moderate	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	10

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Cervix										
Atrophy										
Minimal	NA	0	NA	0	NA	7	NA	12	NA	1
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7
Moderate	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	6
Vagina										
Number examined	NA	15	NA	15	NA	15	NA	14	NA	14
Atrophy										
Minimal	NA	0	NA	10	NA	12	NA	10	NA	1
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	6
Moderate	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	7
Gland, Mammary										
Number examined	9	13	10	13	13	14	13	11	11	12
Hypertrophy/ hyperplasia; alveolus/duct, lobule										
Minimal	0	0	0	4	0	3	0	5	0	2
Mild	0	0	0	6	0	3	0	2	0	4
Moderate	0	0	0	1	0	4	0	2	0	6

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Gland, Pituitary										
Number examined	15	15	15	15	15	15	15	15	14	14
Hypertrophy; cellular, pars distalis										
Minimal	0	0	0	7	0	9	0	7	0	10
Lung										
Alveolar macrophages, increased										
Minimal	0	3	3	1	0	0	1	2	6	0
Mild	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Kidney										
Degeneration/ regeneration; tubular										
Minimal	0	0	5	0	6	4	5	5	3	3
Mild	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	1	7	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Glomerulopathy										
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Cast; hyaline										
Minimal	1	3	0	0	6	3	4	4	7	4
Mild	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Inflammation; pelvis										
Minimal	0	0	0	1	0	1	0	3	0	4
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Urinary Bladder										
Hyperplasia; transitional epithelium										
Minimal	0	0	0	1	0	2	6	3	6	4
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Transitional cell carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Spleen										
Cellularity, decreased; lymphoid										
Minimal	0	1	3	0	2	4	5	6	4	6
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0	10	3
Bone Marrrow										
Cellularity, increased; hematopoietic										
Minimal	0	0	1	1	2	0	4	1	0	7
Lymph Node, Mesenteric										
Vacuolation; macrophage										
Minimal	0	0	2	0	6	7	6	10	1	1
Mild	0	0	0	0	2	1	8	2	9	10
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Epididymis										
Vacuolation; epithelial										
Minimal	0	NA	0	NA	5	NA	13	NA	6	NA
Mild	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	8	NA
Cellular debris, lumen										
Minimal	0	NA	0	NA	1	NA	2	NA	0	NA
Mild	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Cellularity, decreased; sperm; lumen										
Minimal	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	1	NA
Marked	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Severe	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Testis										
Spermatid retention										
Minimal	0	NA	2	NA	5	NA	2	NA	3	NA
Mild	0	NA	1	NA	0	NA	2	NA	0	NA

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Small Intestine, Jejunum										
Vacuolation; macrophage; lamina propria										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	3	4	3
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	11	9
Small Intestine, Ileum										
Number examined	15	15	15	14	15	15	15	15	15	14
Vacuolation; macrophage; lamina propria										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1	12	11
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Gland, Adrenal										
Hypertrophy; cortical										
Minimal	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase										
Body Weight (%)[d]										
Day 273	770.4g	413.8g	NA	NA	NA	NA	↓3	↑9	↓8	↑8
Body Weight Gains (g)										
Days 182 to 273	60.6	48.0	NA	NA	NA	NA	156.5*	-35.2*	136.6*	-11.5*
Ophthalmology – Week 39										
Central posterior cortical lens opacity	1/10		NA		NA		0/10		3/10	
Focal posterior cortical lens opacity	1/10		NA		NA		0/10		3/10	
Immunophenotyping –Day 274										
Blood (cells/µL)										
Helper T Lymphocytes	841.628	–	NA	NA	NA	NA	737.668	–	1245.946	–
Helper T lymphocytes (relative %)	21.258	–	NA	NA	NA	NA	24.515	–	28.306*	–
Helper T: Cytotoxic T ratio	1.384	–	NA	NA	NA	NA	1.440	–	2.188	–
NK cells	–	111.568	NA	NA	NA	NA	–	184.000	–	118.185
NK cells (relative %)	–	5.542	NA	NA	NA	NA	–	9.434	–	6.345

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)										
Immunophenotyping – Day 274 (continued)										
Spleen ([cells/spleen]x10^6)										
Total lymphocytes	204.4	–	NA	NA	NA	NA	208.8	–	329.0*	–
Total T lymphocytes	79.484	–	NA	NA	NA	NA	86.008	–	129.237*	–
Helper T lymphocytes	45.776	–	NA	NA	NA	NA	51.745	–	81.203*	–
Cytotoxic T lymphocytes	34.580	–	NA	NA	NA	NA	35.023	–	50.173	–
B lymphocytes	76.410	–	NA	NA	NA	NA	69.580	–	145.910*	–
Thymus ([cells/thymus]x10^6)										
Total lymphocytes	44.6	71.0	NA	NA	NA	NA	59.8	95.2	99.0	94.8
Total T lymphocytes	8.086	12.466	NA	NA	NA	NA	10.885	16.532	18.306	18.123
Helper T lymphocytes	3.914	6.736	NA	NA	NA	NA	5.158	8.690	9.200	9.375
Cytotoxic T lymphocytes	1.490	2.294	NA	NA	NA	NA	1.788	3.182	3.238*	3.530
CD3+/CD4+/CD8a+	2.336	2.958	NA	NA	NA	NA	3.563	4.028	5.022	4.553
CD3-/CD4+/CD8a+	33.424	53.634	NA	NA	NA	NA	44.568	71.922	74.620	69.583

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)										
Gross Pathology[e]										
Number examined[f]	5	5	NA	NA	NA	NA	4	5	5	4
Ovary										
Cyst, pale	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	2
Focus, dark	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	0
Organ Weight (%)[d]										
Gland, Pituitary										
Absolute value	0.01678 g	0.02448 g	NA	NA	NA	NA	↓24*	↓24	↓17	↓22
% of body weight	0.00221	0.00609	NA	NA	NA	NA	↓22	↓32*	↓10	↓28
% of brain weight	0.71208	1.15628	NA	NA	NA	NA	↓23*	↓25	↓12	↓25
Thymus										
Absolute value	0.0902 g	–	NA	NA	NA	NA	↓3	–	↑90*	–
% of body weight	0.01172	–	NA	NA	NA	NA	↓0	–	↑108*	–
% of brain weight	3.83256	–	NA	NA	NA	NA	↓2	–	↑101*	–
Ovary										
Absolute value	NA	0.0908 g	NA	NA	NA	NA	NA	↑74	NA	↑55
% of body weight	NA	0.02213	NA	NA	NA	NA	NA	↑60	NA	↑45
% of brain weight	NA	4.22348	NA	NA	NA	NA	NA	↑75	NA	↑55
Uterus/Cervix										
Absolute value	NA	0.8412 g	NA	NA	NA	NA	NA	↓12	NA	↓17
% of body weight	NA	0.21121	NA	NA	NA	NA	NA	↓20	NA	↓25
% of brain weight	NA	39.72668	NA	NA	NA	NA	NA	↓14	NA	↓19

(continued)

Table 2.6.7.7–3.　6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)										
Histopathology[e]										
Number examined[f]	5	5	NA	NA	NA	NA	4	5	5	4
Epididymis										
Number examined	5	NA	NA	NA	NA	NA	4	NA	5	NA
Vacuolation; epithelial										
Minimal	0	NA	NA	NA	NA	NA	4	NA	5	NA
Eye										
Degeneration; lens										
Minimal	1	0	NA	NA	NA	NA	1	1	3	3
Gland, Adrenal										
Vacuolation; cortical										
Minimal	4	0	NA	NA	NA	NA	0	1	0	4
Kidney										
Cast; hyaline										
Minimal	0	1	NA	NA	NA	NA	1	0	2	3
Mild	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Degeneration/ regeneration; tubular										
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0	1	1
Mild	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	2	0

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Lymph node, Mesenteric										
Vacuolation; macrophage										
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	4	2	4	3
Mild	0	0	NA	NA	NA	NA	0	3	1	0
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0	1
Ovary										
Number examined	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	5	NA	4
Cyst; follicular/luteal										
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	2
Mild	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA	2
Hyperplasia; granulosa cell										
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	1
Moderate	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	0
Pigment										
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	2
Mild	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	1
Testis										
Number examined	5	NA	NA	NA	NA	NA	4	NA	5	NA
Spermatid retention										
Minimal	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	1	NA

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 6-Month Study in Rats (Concluded)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		10		30		60		150	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of Animals – Main Study:	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals – Recovery:	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5
No. of Animals – TDAR:	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery Phase (continued)										
Histopathology[e] (continued)										
Urinary bladder										
Hyperplasia; transitional epithelium										
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1	0	1

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}144hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 144 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NK = natural killer; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; SE = standard error; TDAR = T-cell dependent antibody response; T_{max} = time of C_{max}.

[a] One Recovery male was found dead on Day 258. This death was considered unrelated to imlunestrant administration and was attributed to a spontaneous histiocytic sarcoma involving multiple organs.

[b] No mortality occurred among Main Study, Recovery, or TDAR males. One Toxicokinetic male was euthanized in poor and deteriorating condition on Day 176. The poor condition of this animal was considered unrelated to imlunestrant and was attributed to a mass in the thymus.

[c] Two females were euthanized in poor and deteriorating condition: 1 Recovery female on Day 82 and 1 Main Study female on Day 106. The poor condition of these animals was attributed to a urinary obstruction, which was interpreted to be imlunestrant related.

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

[e] Incidence is presented.

[f] Number examined unless otherwise indicated.

[g] Incidence of cyst recorded per animal, regardless of the color (pale or dark).

*p≤.05; refer to data tables in study report for actual significance levels and tests used.

Table 2.6.7.7–4. 4-Week Study in Monkeys

Report title: A Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Administered Daily by Oral Gavage in Cynomolgus Monkey for 4 Weeks

Species/strain: Monkey, cynomolgus
Initial age: 2 to 4 years
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 600 mg/kg/day for non-reproductive toxicity; not established for reproductive toxicity

Duration of dosing: 4 weeks
Duration of reversibility: Not applicable
Route: Oral gavage
Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra pure water

Document ID: 8002569
GLP compliance: Yes
Test Article: LY3484356 tosylate

Special features: None

Mean Toxicokinetics ± SD

Sample: Plasma | Analyte: Imlunestrant | Number of animals: 3/sex/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8404121

Dose (mg/kg/day):	30		150		600	
Sex	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics, Day 1						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	1540 ± 488	2090 ± 886	4150 ± 948	6370 ± 2270	10800 ± 2120	12900 ± 1410
C_{max} (ng/mL)	95.1 ± 35.7	129 ± 65.1	277 ± 82.2	421 ± 144	661 ± 66.7	788 ± 130
T_{max} (hr)	6.67 ± 2.31	4.00 ± 0.00	6.67 ± 2.31	6.67 ± 2.31	9.33 ± 2.31	8.00 ± 0.00
Toxicokinetics, Day 28						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	3440 ± 865	2070 ± 972	7270 ± 2250	5690 ± 1920	12800[a]	12600 ± 2070
C_{max} (ng/mL)	242 ± 78.0	120 ± 50.6	499 ± 139	315 ± 109	797[a]	956 ± 224
T_{max} (hr)	2.67 ± 1.15	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4.67 ± 3.06	3.00[a]	0.00 ± 0.00

(continued)

Table 2.6.7.7–4.　4-Week Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		150		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	3	3	3	3	3	3	3	3
Noteworthy Findings								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	–	–	–	–	–	–	–	–
Food Consumption	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiology	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations[b]								
Feces, liquid	2 (2)	0	0	0	0	3 (6)	3 (4)	3 (49)
Feces, soft	3 (5)	1 (1)	1 (2)	3 (9)	3 (5)	3 (10)	2 (9)	3 (37)
Fur, thin cover, cranium	0	1 (3)	1 (5)	0	1 (8)	1 (1)	2 (11)	0
Fur, thin cover, dorsal aspect generalized	0	0	0	1 (10)	0	2 (23)	0	2 (13)
Fur, thin cover, dorsal cervical	1 (3)	1 (5)	0	1 (5)	1 (3)	0	0	0
Fur, thin cover, dorsal thoracic	0	1 (7)	1 (2)	2 (5)	0	0	0	1 (8)
Fur, thin cover, forelimb, left	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)
Fur, thin cover, forelimb, right	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)
Fur, thin cover, hindlimb, left	0	0	1 (1)	1 (6)	1 (3)	2 (13)	0	2 (12)
Fur, thin cover, hindlimb, right	0	1 (2)	1 (4)	2 (11)	1 (3)	1 (11)	0	2 (9)
Fur, thin cover, lumbar	0	1 (4)	1 (4)	2 (12)	0	0	0	1 (2)
Fur, thin cover, tail	2 (18)	3 (15)	1 (6)	3 (33)	2 (15)	2 (23)	3 (30)	3 (25)
Hematology	–	–	–	–	–	–	–	–
Coagulation	–	–	–	–	–	–	–	–

(continued)

Table 2.6.7.7–4.　4-Week Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		150		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	3	3	3	3	3	3	3	3
Clinical Chemistry								
Alanine aminotransferase (U/L)								
Week 2	37.7	43.7	150.0	62.0	50.7	84.3	118.7	146.3
Week 4	39.0	45.0	79.3	52.3	57.3	90.7	94.7	85.7
Aspartate aminotransferase (U/L)								
Week 2	–	39.0	–	42.0	–	44.7	–	60.7
Week 4	–	42.3	–	44.3	–	53.0	–	59.3
Triglycerides (mg/dL)								
Week 2	46.3	44.0	63.7	51.0	49.7	68.3	61.3	72.0 A
Week 4	52.7	43.0	59.0	46.7	43.3	70.3 A	64.0	68.3 A
Urinalysis								
pH	–	8.67	–	7.67	–	7.33 A	–	6.67 B
Organ Weight[c] – Day 29								
Number weighed	3	3	3	3	3	3	3	3
Ovaries								
Absolute value	NA	0.1300 g	NA	↑2722	NA	↑3719*	NA	↑1439
% of body weight	NA	0.00590	NA	↑2564	NA	↑3511*	NA	↑1544
% of brain weight	NA	0.20646	NA	↑2706	NA	↑3730*	NA	↑1405
Gross Pathology[d]								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Ovaries								
Mass	NA	0	NA	2	NA	3	NA	2
Cyst, pale	NA	0	NA	2	NA	1	NA	2

(continued)

Table 2.6.7.7–4.　4-Week Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		150		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	3	3	3	3	3	3	3	3
Histopathology[d]								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Ovary								
Cyst, follicle	NA	(0)	NA	(3)	NA	(3)	NA	(3)
Minimal	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Moderate	NA	0	NA	2	NA	1	NA	2
Marked	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
Small intestine, jejunum								
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(3)	(3)	(3)
Minimal	0	0	0	0	2	3	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	3	2
Small intestine, ileum								
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(2)
Minimal	0	0	0	0	0	1	1	2
Lymph node, mesenteric								
Vacuolation, macrophage	(0)	(0)	(2)	(0)	(1)	(1)	(3)	(1)
Minimal	0	0	0	0	1	0	3	1
Mild	0	0	2	0	0	1	0	0
Lymph node, mandibular								
Vacuolation, macrophage	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Mild	0	0	0	0	0	0	1	1
Lung								
Vacuolation, alveolar, macrophage	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	2

(continued)

Table 2.6.7.7–4.　4-Week Study in Monkeys (Concluded)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		30		150		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	3	3	3	3	3	3	3	3
Histopathology[d] (continued)								
Spleen								
Vacuolation, macrophage	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Liver								
Pigment, kupffer cell	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(2)
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	2

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; T_{max} = time of C_{max}.

[a] N = 2 for males because Male No. 4003 was excluded from group summary due to dosing issues on Day 28.

[b] Number of animals affected (number of occurrences).

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

[d] Incidence is presented. Numbers in parentheses represent the number of animals with the finding.

*p≤.05; refer to data tables in study report for actual significance levels and tests used.

Table 2.6.7.7–5. 3-Month Study in Monkeys

Report title: A 3 Month Toxicity and Toxicokinetic Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Given Daily by Oral Gavage to Cynomolgus Monkeys

Species/strain: Monkey, cynomolgus
Initial age: 2 to 4 years
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 600 mg/kg/day for non-reproductive toxicity; not established for reproductive toxicity

Duration of dosing: 15 weeks
Duration of reversibility: NA
Route: Oral gavage
Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra pure water

Document ID: 8003147
GLP compliance: Yes
Test Article: LY3484356 tosylate

Special features: Respiratory rate, neurological examinations, body temperature, T-Cell dependent antibody response (TDAR) and immunophenotyping (blood)

Mean Toxicokinetics ± SD

Sample: Plasma | Analyte: Imlunestrant | Number of animals: 4/sex/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8404121

Dose (mg/kg/day):	15		100		600	
Sex	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics, Day 1						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	938 ± 317	1210 ± 456	3590 ± 2470	3240 ± 1840	10700 ± 8420	14900 ± 10100
C_{max} (ng/mL)	61.1 ± 30.5	75.8 ± 37.5	194 ± 129	187 ± 75.2	623 ± 378	896 ± 609
T_{max} (hr)	3.50 ± 3.00	4.00 ± 2.83	8.50 ± 4.73	3.00 ± 1.15	7.00 ± 5.77	15.0 ± 10.5
Toxicokinetics, Day 105						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	1540 ± 314	2060 ± 527	6950 ± 696	6750 ± 3620	28600 ± 18600	23000 ± 9940
C_{max} (ng/mL)	105 ± 29.3	130 ± 36.6	399 ± 46.1	381 ± 206	1660 ± 997	1130 ± 497
T_{max} (hr)	3.00 ± 3.37	2.50 ± 1.73	5.33 ± 2.31	5.00 ± 2.00	7.50 ± 5.26	5.50 ± 5.51

(continued)

Table 2.6.7.7–5.　3-Month Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		15		100		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	4	4	4	4	4	4	4	4
Noteworthy Findings								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	–	–	–	–	–	–	–	–
Food Evaluation	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography	–	–	–	–	–	–	–	–
Respiratory Rate	–	–	–	–	–	–	–	–
Neurological Examinations	–	–	–	–	–	–	–	–
Body Temperature	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Observations[a]								
Vomitus, foamy, clear	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
Vomitus, foamy, yellow	0	0	0	0	2 (4)	0	2 (2)	1 (1)
Vomitus, liquid, yellow	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
Vomitus, liquid with particles, yellow	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Salivation	0	1(2)	0	0	0	0	2 (2)	4 (16)
Reduced appetite	0	0	0	2 (2)	0	0	2(4)	4 (40)
Abdominal distension	1 (2)	0	0	0	0	1 (1)	4 (24)	4 (18)
Abnormal feces color, pale	0	0	0	0	0	2 (2)	4 (263)	4 (303)
Abnormal feces consistency, liquid	0	0	0	0	0	0	4 (42)	4 (135)
Abnormal feces consistency, soft	0	2 (2)	0	2 (17)	0	2 (12)	4 (44)	4 (74)
Material present, dry, red	0	2 (4)	0	0	0	0	0	0
Material present, dry, white	1 (1)	0	0	0	0	0	2 (2)	0
Material present, dry, yellow	0	0	0	0	2 (2)	0	1 (1)	2 (12)
Material present, foamy, green	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
Material present, foamy, white	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)
Material present, foamy, yellow	0	0	0	0	0	2 (2)	4 (8)	4 (18)
Material present, liquid, brown	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0
Material present, liquid, clear	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0	0

(continued)

Table 2.6.7.7–5.　3-Month Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		15		100		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	4	4	4	4	4	4	4	4
Clinical Observations[a] (continued)								
Material present, liquid, green	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
Material present, liquid, white	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
Material present, liquid, yellow	0	0	0	0	0	0	2 (4)	2 (3)
Material present, liquid with particles, yellow	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)
Thin	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)
Prominent backbone	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)
Hematology	–	–	–	–	–	–	–	–
Coagulation	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical Chemistry								
Alanine aminotransferase (U/L)								
Week 4	51.8	56.8	44.0	47.0	65.5	49.5	89.0	122.8*
Week 15	51.0	58.8	45.0	54.3	49.0	62.8	99.8	88.0
Urinalysis	–	–	–	–	–	–	–	–
Immunophenotyping	–	–	–	–	–	–	–	–
T-cell Dependent Antibody Response	–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weight[b]								
Spleen	5.5588 g	4.3260 g	↓30	↓12	↓32	↓21	↓21	↓36
Thymus	4.4970 g	2.3118 g	↓21	↑1	↓27	↑64	↓55	↓73
Ovary	NA	0.2395 g	NA	↑1445	NA	↑2683*	NA	↑3124*

(continued)

Table 2.6.7.7–5.　3-Month Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		15		100		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	4	4	4	4	4	4	4	4
Gross Pathology[c]								
Number examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Liver								
Discoloration dark	0	0	0	0	0	0	1	1
Large/small intestine[d]								
Abnormal content, watery	0	0	0	0	0	0	0	1
Ovary								
Cyst, pale	NA	0	NA	1	NA	0	NA	2
Mass	NA	0	NA	3	NA	4	NA	3
Thymus								
Small	0	1	1	2	1	0	2	3
Histopathology[c]								
Number examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Ovary								
Cyst								
Mild	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Moderate	NA	0	NA	2	NA	1	NA	0
Marked	NA	0	NA	1	NA	3	NA	1
Severe	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
Cervix								
Atrophy								
Minimal	NA	0	NA	3	NA	4	NA	0
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	4
Uterus								
Atrophy								
Minimal	NA	0	NA	2	NA	4	NA	4
Vagina								
Atrophy								
Minimal	NA	0	NA	4	NA	4	NA	4

(continued)

Table 2.6.7.7–5.　3-Month Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		15		100		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	4	4	4	4	4	4	4	4
Histopathology[c] (continued)								
Small intestine, jejunum								
Vacuolation; macrophage; lamina propria								
Mild	0	0	0	0	0	0	4	4
Small intestine, ileum								
Vacuolation; macrophage; lamina propria								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	2
Mild	0	0	0	0	0	0	1	1
Small intestine, duodenum								
Vacuolation; macrophage; lamina propria								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	2
Lymph node, mesenteric								
Vacuolation; macrophage								
Minimal	0	0	1	1	0	2	0	3
Mild	0	0	0	1	0	0	2	1
Lung								
Alveolar macrophages, increased								
Minimal	1	0	0	0	1	2	4	4
Bone marrow								
Hematopoietic cells, decreased								
Minimal	0	0	0	1	0	1	2	4
Spleen								
Pigment; macrophage								
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Cellularity, decreased; lymphoid								
Minimal	0	0	2	0	2	2	3	2
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1

(continued)

Table 2.6.7.7–5.　3-Month Study in Monkeys (Concluded)

Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		15		100		600	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	4	4	4	4	4	4	4	4
Histopathology[c] (continued)								
Thymus								
Cellularity, decreased; lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	3
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1
Liver								
Pigment; kupffer cell								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	2
Mild	0	0	0	0	0	0	1	1

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; T_{max} = time of C_{max}.

[a] Number of animals affected (number of observations).

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

[c] Incidence is presented.

[d] duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, and rectum.

*p≤.05; refer to data tables in study report for actual significance levels and tests used.

2.6.7.8. Genotoxicity: In Vitro

Table 2.6.7.8–1. Bacterial Mutation

Report Title: LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) *Salmonella-E. Coli* Reverse Mutation Assay
Test Article: LY3484356 tosylate
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Number of Independent Assays: 2
Document ID: 00353453
Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
Number of Replicate Cultures: 3
Lot Number: [redacted]
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
Number of Cells Analyzed/Culture: NA
GLP Compliance: Yes
Vehicles: Test Article: DMSO Positive Controls: DMSO
Dates of Treatment: [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]
Treatment: Plate incorporation for 2 days.
Cytotoxic Effects: Reduction in the background lawn or mean number of revertant colonies at ≥ 50 µg/plate in TA1537, TA98 and TA100 -S9; ≥160 µg/plate in TA1535 ±S9 and in TA1537 and TA100 +S9; and ≥ 500 µg/plate in TA98 +S9; and at ≥ 1600 µg/plate in WP2 *uvrA* ±S9.
Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (µg/plate)	Mutagenicity Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3 Plates ± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537 [a]	WP2 *uvrA*
Without Metabolic Activation						
Control (DMSO)	0.1 mL/plate	9 ± 1	69 ± 4	9 ± 1	4 ± 2	26 ± 4
LY3484356 tosylate	0.16	NT	NT	NT	2 ± 2	NT
LY3484356 tosylate	0.50	NT	NT	NT	7 ± 2	NT
LY3484356 tosylate	1.60	7 ± 1	60 ± 7	7 ± 2	5 ± 3	28 ± 2
LY3484356 tosylate	5.00	8 ± 3	65 ± 2	8 ± 3	4 ± 1	37 ± 3
LY3484356 tosylate	16.0	9 ± 3	49 ± 5 [b]	8 ± 2	5 ± 4 [b]	31 ± 6
LY3484356 tosylate	50.0	4 ± 3 [b]	– [c]	7 ± 3 [b]	– [c]	27 ± 7
LY3484356 tosylate	160	– [c]	– [c]	– [c]	– [c]	27 ± 4
LY3484356 tosylate	500	– [c]	– [c]	– [c]	NT	21 ± 5
LY3484356 tosylate	1600	– [c]	– [c]	– [c]	NT	7 ± 3
LY3484356 tosylate	5000	– [c]	– [c]	– [c]	NT	0 ± 0 [b]
Positive controls						
2-Nitrofluorene	2.5	783 ± 36	NT	NT	NT	NT
Sodium azide	1.0	NT	477 ± 15	477 ± 24	NT	NT
ICR-191 acridine	0.5	NT	NT	NT	114 ± 27	NT
4-Nitroquinoline-N-oxide	2.0	NT	NT	NT	NT	847 ± 382

(continued)

Table 2.6.7.8–1. Bacterial Mutation (Concluded)

Test Article	Dose (µg/plate)	Mutagenicity Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3 Plates ± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
With Metabolic Activation						
Control (DMSO)	0.1 mL/plate	9 ± 3	62 ± 7	10 ± 4	4 ± 2	31 ± 8
LY3484356 tosylate	1.60	9 ± 1	65 ± 12	4 ± 2	4 ± 1	33 ± 3
LY3484356 tosylate	5.00	12 ± 3	58 ± 10	8 ± 3	4 ± 4	33 ± 7
LY3484356 tosylate	16.0	13 ± 2	63 ± 7	7 ± 4	4 ± 1	34 ± 5
LY3484356 tosylate	50.0	10 ± 4	45 ± 1 [b,d]	6 ± 1	4 ± 4	35 ± 3
LY3484356 tosylate	160	5 ± 1 [b]	– [c]	– [c]	– [c]	27 ± 4
LY3484356 tosylate	500	– [c]	– [c]	1 ± 1	0 ± 1	21 ± 4
LY3484356 tosylate	1600 [e]	3 ± 1	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1	7 ± 4
LY3484356 tosylate	5000 [e]	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0
Positive controls						
2-Aminoanthracene	2.5	2165 ± 111	1510 ± 175	217 ± 20	129 ± 6	NT
2-Aminoanthracene	10.0	NT	NT	NT	NT	208 ± 21

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; NA = not applicable; NT = not tested; S9 = postmitochondrial supernatant; SD = standard deviation.
Criteria for significance: at least 2-fold (TA 98, TA 100, and WP2 *uvrA*) and 3-fold (TA 1535 and TA 1537) over controls.

[a] Data provided from the repeat assay for the without S9 treatment (Assay Date [redacted] 20[redacted]).
[b] Slightly reduced background lawn.
[c] Reduced background lawn, plate not counted.
[d] Calculated from duplicate plates.
[e] Precipitates present.

Table 2.6.7.8–2.　In Vitro Micronucleus

Report Title: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells with LY3484356 Tosylate (Compound 3513322)		Test Article: LY3484356 tosylate
Test for Induction of: Micronuclei	No. of Independent Assays: 1	Document ID: AG12ER.361CRESTICH.BTL
Strains: Human TK6 Cells	No. of Replicate Cultures: 2	GLP Compliance: Yes
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	No. of Cells Analyzed/Culture: 1000	
Vehicles: For Test Article: DMSO For Positive Controls: Water (MMC, CP, VB)		
Treatment: 27 hours without S9; 4 hours with and without S9		Date of Treatment: [redacted] 20[redacted] (Definitive Assay)

Cytotoxic Effects:	In micronucleus assay cytotoxicity (≥ 45 % decrease in RPD to the vehicle control) was observed at doses ≥ 12.6 µg/mL in the non-activated 4-hour exposure group; at doses ≥ 14 µg/mL in the S9-activated 4-hour exposure group; and at doses ≥ 11.3 µg/mL in the non-activated 27-hour exposure group.
Genotoxic Effects:	The results for the positive and vehicle controls indicate that all criteria for a valid assay were met. Under the conditions of the assay described in this report, LY3484356 tosylate (Compound 3513322) was concluded to be positive for the induction of micronuclei in the S9-activated test system and negative for the induction of micronuclei in the non-activated test system in the *in vitro* mammalian micronucleus test using TK6 cells. Subsequent CREST analysis indicated that LY3484356 tosylate (Compound 3513322) induced micronuclei by a mixed clastogenic and aneugenic mechanism of action.[a]

(continued)

Table 2.6.7.8–2. In Vitro Micronucleus (Concluded)

Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	PD	Cytotoxicity (% of Control)	Percentage of Mononucleated Cells Per Total Mononucleated Cells Counted
27-hr Continuous Treatment Without Activation	DMSO	NA	1.9	0	0.30
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	6.61	1.9	2	0.55
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	9.18	1.5	21	0.40
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	11.3	0.9	52	0.35
	VB	12 ng/mL	1.0	49	4.20**
4-hr Treatment Without Activation	DMSO	NA	1.8	0	0.30
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	6.61	1.6	9	0.25
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	11.3	1.1	37	0.30
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	14	0.9	53	0.35
	MMC	0.12	0.9	49	3.30**
4-hr Treatment With Activation	DMSO	NA	2.0	0	0.30
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	3.31	1.6	17	0.30
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	10.2	1.2	40	0.45
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	12.6	1.1	42	0.40
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	14	1.0	47	0.75*
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	16	1.1	45	1.25**
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	20	1.0	50	1.05**
	CP	4	1.2	39	1.60**

Abbreviations: CP = cyclophosphamide; DMSO = dimethyl sulfoxide; MMC = mitomycin C; NA = not applicable; PD = population doubling; S9 = postmitochondrial supernatant; VB = vinblastine.

[a] Refer study report for mechanistic criteria.

* p≤.05; ** p≤.01 (Fisher's Exact and Cochran-Armitage tests).

2.6.7.9. Genotoxicity: In Vivo

Table 2.6.7.9–1. Micronucleus Study in Rats

Report Title: *In Vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Rats with LY3484356 Tosylate (Compound 3513322)		Test Article: LY3484356 tosylate
Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	Treatment Schedule: Once per day for two consecutive days	Document ID: AG12ER.125021ICH.BTL
Species/Strain/Sex: Sprague Dawley (SD, CD) male and female rats	Sampling Times: 24 hours after the last dose	
Age: 6 weeks old	Route of Administration: Oral gavage	GLP Compliance: Yes
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE)	Vehicle for Test Article Formulation: 1% (w/v) Hydroxyethylcellulose (100-150 cPs), 0.25% (v/v) polysorbate 80, 0.05% (w/v) Dow Corning Antifoam 1510-US, in deionized water Vehicle for Positive Control(cyclophosphamide monohydrate; [CP]: deionized water	
No. of Cells Analyzed/Animal: 4000 PCE/animal	Feeding Condition: *Ad libitum*	Dates of Dosing: [redacted] and [redacted] 20[redacted]
Special Features: Dose Formulation Analysis		

Toxic/Cytotoxic Effects:
No mortality occurred at any dose level during the course of the definitive assay.
At 2000 mg/kg, ruffled fur (males) and diarrhea and piloerection (females) were observed during cage side observations. All other groups including vehicle appeared normal throughout the observation period.
No appreciable reductions in the PCEs/ EC ratio were observed in the test article groups compared to the vehicle control group, indicating the test article did not induce cytotoxicity.

Genotoxic Effects:
None. No statistically significant increase in the incidence of MnPCEs in the test article treated groups was observed relative to the vehicle control groups.

Evidence of Exposure:
No toxicokinetic evaluation

(continued)

Table 2.6.7.9–1. Micronucleus Study in Rats (Concluded)

Sampling Time	Controls/Test Articles	Dose Level (mg/kg)	Sex/No. of Animals/Group		%MnPCE (Mean ± SD)	No. of MnPCE/PCE scored
24 hours after second dose	1% (w/v) hydroxyethylcellulose (100-150 cPs), 0.25% (v/v) polysorbate 80, 0.05% (w/v) Dow Corning Antifoam 1510-US, in deionized water	0	Male	6	0.13 ± 0.02	31 /24000
			Female	6	0.12 ± 0.02	29 /24000
	LY3484356 tosylate (Compound 3513322)	500	Male	6	0.13 ± 0.04	30 /24000
			Female	6	0.12 ± 0.04	27 /24000
		1000	Male	6	0.12 ± 0.04	29 /24000
			Female	6	0.15 ± 0.03	35 /24000
		2000	Male	6	0.15 ± 0.03	34 /24000
			Female	6	0.12 ± 0.02	28 /24000
	Cyclophosphamide [a]	40	Male	5	1.58 ± 0.20**	315 /20000

Abbreviations: EC = erythrocytes; MnPCE = micronucleated polychromatic erythrocytes; No. = number; PCE = polychromatic erythrocytes; SD = standard deviation.

[a] Scoring positive control slides (fixed and unstained), generated from BioReliance Study No. AG06BG.125M012.BTL were included to verify scoring.

**p<.01 (One-Way ANOVA with Post-Hoc Dunnett's Test or T-Test).

Table 2.6.7.9–2. Comet Assay in Rats

Report Title: An In Vivo Comet Assay in Rats with LY3484356 Tosylate (Imlunestrant)		Test Article: LY3484356 tosylate
Test for Induction of: DNA damage	Treatment Schedule: Once daily for 2 days	Document ID: 130-1137
Species/Strain: Sprague Dawley rat (female)	Method of Administration: Oral gavage	
Age: Approximately 9 weeks	Vehicle: 1% Hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% Polysorbate 80 (w/v), 0.05% Antifoam 1510-US (v/v) in ultra pure water	
No. of Cells Analyzed/Animal[a]: 150 per tissue	Reference Item: Ethyl methanesulfonate (EMS)	GLP Compliance: Yes
Dates of Dosing: [redacted] and [redacted] 20[redacted]	Reference Item Vehicle: 0.9% Sodium Chloride for Injection, USP	
Special Features: None		
Toxic/Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		
Evidence of Exposure: No toxicokinetic evaluation		

Liver				
Test article	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Total Cloud Frequency (%)	Median %TI (Mean ± SD)
Vehicle	0	5	3.6	0.880 ± 0.548
LY3484356	500	5	5.8	0.775 ± 0.382
	1000	5	2.1	0.781 ± 0.549
	2000	5	1.1	0.375 ± 0.155
EMS	200	3	4.7	12.804 ± 1.361
Duodenum				
Test article	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Total Cloud Frequency (%)	Median %TI (Mean ± SD)
Vehicle	0	5	26.0	2.064 ± 1.624
LY3484356	500	5	16.8	2.323 ± 1.467
	1000	5	12.8	4.326 ± 4.049
	2000	5	4.4	2.127 ± 2.014
EMS	200	3	10.0	19.313 ± 3.397

Abbreviations: EMS = ethyl methanesulfonate; No. = number; SD = standard deviation; TI = tail intensity.

[a] While a target of 150 cells/animal were to be scored, some slides did not have 150 cells present. However, in all cases >50 cells/tissue were scored. 12/46 animals had <150 cells analyzed, 59 being the minimum number of cells.

Table 2.6.7.9–3. Supporting Toxicokinetic Study in Rats (Nonpivotal)

Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	#Sex /Group	Noteworthy Findings	Document ID
Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	2 days	0[a], 500, 1000, 2000	3M, 3F	**500 mg/kg/day:** mortality (female)[b]; piloerection **1000 mg/kg/day:** piloerection (females) **2000 mg/kg/day:** piloerection (females)	8451175

Mean Toxicokinetics ± SD

Sample: Plasma | Analyte: Imlunestrant | Number of animals: 2 or 3/sex/group/time point

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8404120

Dose (mg/kg):	500		1000		2000	
Sex	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics, Day 1						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	75000 ± 12800	71600 ± NA	72200 ± 11200	71000 ± 6660	83500 ± 9280	77000 ± 15800
C_{max} (ng/mL)	5120 ± 651	4670 ± NA	4460 ± 536	4150 ± 695	5170 ± 673	4920 ± 1670
T_{max} (hr)	24	24	24	24	24	18.7
Toxicokinetics, Day 2						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	131000 ± 15400	98300 ± NA	118000 ± 10500	117000 ± 10600	131000 ± 8040	97900 ± 29200
C_{max} (ng/mL)	6050 ± 994	4790 ± NA	5330 ± 363	5510 ± 587	6010 ± 380	4290 ± 1180
T_{max} (hr)	12	14	17.3	8	18.7	18.7

Abbreviation: # = number; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M= male; NA = not applicable; SD = standard deviation; T_{max} = time of C_{max}.

[a] Vehicle = 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in purified water.

[b] One female was euthanized in moribund condition, which was attributed to struggling during sample collection and was considered unrelated to imlunestrant.

2.6.7.10. Carcinogenicity

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice

	Report Title: A Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in 001178-T (Hemizygous) and 001178-W (Wild Type) rasH2 Transgenic Mice Administered LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) Daily by Oral Gavage for 26 Weeks	**Test Article:** LY3484356 tosylate
Species/Strain: Mouse/ Hemizygous rasH2 (Main Study) Mouse/Wild type rasH2 TK Study	**Duration of Dosing:** 26 weeks **Duration of Recovery:** N/A	**Study Number:** 8003869 **Alternate Project Code:** 230-1986
Initial Age: 7 weeks old	**Method of Administration:** Oral (Gavage), Imulnestrant Intraperitoneal, Positive Control, Days 1, 3, and 5	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra pure water /suspension	**Location in CTD:** 4.2.3.4.2.1
Carcinogenicity: Carcinogenic in females at ≥ 5 mg/kg and not carcinogenic in males.	**Positive Control:** Urethane in 0.9% sodium chloride	**GLP Compliance:** Yes, except pathology peer review was conducted on digitized tissue images (slide scans) using commercially available and non-validated equipment and software systems, following Sponsor peer review guideline.
Basis For High Dose Selection: The high dose of 1500 mg/kg was selected as it corresponds to the regulatory limit dose for 6-month carcinogenicity studies in rasH2 transgenic mice (ICH S1C[R2]). **Special Features:** N/A		

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		375		750		1500[a]		500 (Positive Control)	
No. of Main Study Animals	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 10**	**F: 10**
No. of Toxicokinetic Animals	**M: 7**	**F: 7**	**M: 40**	**F: 40**	**M: 40**	**F: 40**	**M: 40**	**F: 40**	**M: 40**	**F: 40**	**M: 0**	**F: 0**
Toxicokinetics (sex combined)												
Day 1												
$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr*ng/mL)	BLQ		3110		54600		75600		90200		N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	BLQ		215		3040		3990		4660		N/A	N/A
Day 182												
$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr*ng/mL)	-[g]		4030		75600		98100		N/A		N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	-[g]		231		4350		5250		N/A		N/A	N/A

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
No. of Main Study Animals	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 10**	**F: 10**
At Start	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	10	10
Main Study Animals Found Dead/Euthanized in Extremis [b]	2	1	1	1	1	0	2	3	25	25	1	0
Accidental Death	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
Scheduled Euthanasia	23	24	24	24	24	25	23	22	0	0	9	10
Survival (%)	92	96	96	96	96	100	92	88	0	0	90	100
Body Weight (%)[c]												
Day -1	23.04 g	17.85 g	-1.03	-0.06	0.24	0.73	-3.38	-2.64	-3.74	-1.86	-	-
Day 7	23.46 g	18.26 g	1.51	3.44	3.88	7.12 D	0.04	3.62	-21.42 B	-8.85	-	-
Day 14	23.84 g	19.08 g	2.53	8.18 B	6.96 B	14.68 B	2.38	10.87 B	N/A	4.16	-	-
Day 91	26.74 g	21.94 g	6.07	4.85	7.30 A	14.73 D	- 1.23	6.06	N/A	N/A		
Day 183	28.12 g	22.98 g	12.07 D	7.54 A	9.24 C	12.20 B	-0.59	7.19 A	N/A	N/A	-	-
Body Weight Gains (g)												
Day -1 to 183	5.34	4.95	8.67 D	6.90 D	7.58 D	7.81 D	5.69	7.28 D	N/A	N/A	N/A	N/A
Palpable Masses	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Clinical Observations[d]												
Activity Decreased	-	-	-	-	-	-	-	-	14 (19)	4 (5)	-	-
Eye Closed	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (3)	2 (2)	-	-
Dehydrated Suspected	-	-	-	-	-	-	-	-	9 (17)	11 (16)	-	-
Hunched Posture	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (11)	5 (6)	-	-
Thin	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (6)	6 (8)	-	-
Feces, Abnormal Color, Black	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0)	1 (1)	-	-
Feces, Abnormal Color, Yellow	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0)	2 (2)	-	-
Feces, Abnormal Consistency, Liquid	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2)	1 (1)	-	-

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
Clinical Observations[d] [Con't]												
Feces, Abnormal Consistency, Soft	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0)	2 (2)	-	-
Ophthalmic Examinations[d]												
Week 26												
Retina, Pigmentation Irregular, very slight	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	13 (25)	N/A	N/A	N/A	N/A
Microscopic Pathology – Neoplastic Lesions												
Number Evaluated[e]	25	25	25	25	25	25	25	24	0	0	1	0
Large intestine, cecum												
Leiomyoma	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number Evaluated[e]	25	25	25	25	25	25	25	25	0	0	10	10
Lung												
Bronchioloalveolar adenoma	0	1	3	0	1	0	1	0	0	0	10	5
Bronchioloalveolar carcinoma	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	4	5
Number Evaluated[e]	25	25	25	25	25	25	25	25	0	0	1	1
Skin												
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Number Evaluated[e]	25	25	25	25	25	25	25	25	0	0	1	0
Small intestine, ileum												
Leiomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated[e]	25	25	25	25	25	25	25	25	0	0	5	7
Spleen												
Hemangiosarcoma	2	2	1	1	0	1	2	1	0	0	4	6
Number Evaluated[e]	25	25	25	25	25	25	25	25	0	0	1	0
Stomach												
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number Evaluated[e]	N/A	25	N/A	25	N/A	25	N/A	25	N/A	0	N/A	0
Uterus												
Hemangioma	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
Microscopic Pathology – Neoplastic Lesions [Con't]												
Number Evaluated[e]	N/A	25	N/A	25	N/A	25	N/A	25	N/A	0	N/A	0
Ovary[f]												
Granulosa cell tumor, benign	N/A	0	N/A	4	N/A	4	N/A	1	N/A	0	N/A	0
Granulosa cell tumor, malignant	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	1	N/A	0	N/A	0
Mixed sex cord stromal tumor, benign	N/A	0	N/A	2	N/A	5	N/A	0	N/A	0	N/A	0
Mixed sex cord stromal tumor, malignant	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0
Macroscopic Pathology												
Number Evaluated[e]	23	24	24	24	24	25	23	22	N/A	N/A	9	10
Adrenal gland												
Discoloration, dark	0	0	0	0	2	2	8	7	N/A	N/A	0	0
Number Evaluated[e]	N/A	0	N/A	9	N/A	13	N/A	9	N/A	N/A	N/A	0
Clitoral gland												
Enlargement	N/A	0	N/A	9	N/A	13	N/A	9	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	N/A	24	N/A	24	N/A	25	N/A	22	N/A	N/A	N/A	10
Ovary												
Discoloration, dark	N/A	0	N/A	17	N/A	25	N/A	22	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	23	24	24	24	24	25	23	22	N/A	N/A	9	10
Thymus												
Small	0	0	4	10	12	2	15	1	N/A	N/A	0	0
Microscopic Pathology – Non-Neoplastic Lesions												
Number Evaluated[e]	N/A	24	N/A	24	N/A	25	N/A	22	N/A	N/A	N/A	0
Proliferative Findings												
Ovary												
Hyperplasia; granulosa cell												
Mild	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	4	N/A	0	N/A	1	N/A	N/A	N/A	0

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
Marked	N/A	0	N/A	4	N/A	2	N/A	1	N/A	N/A	N/A	0
Hypertrophy/hyperplasia; stromal												
Minimal	N/A	0	N/A	0	N/A	14	N/A	3	N/A	N/A	N/A	0
Mild	N/A	0	N/A	4	N/A	5	N/A	11	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	14	N/A	1	N/A	5	N/A	N/A	N/A	0
Marked	N/A	0	N/A	5	N/A	0	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	23	N/A	24	N/A	24	N/A	23	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Testis												
Hypertrophy/ hyperplasia; Leydig cell												
Minimal	0	N/A	3	N/A	9	N/A	6	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Mild	0	N/A	6	N/A	9	N/A	8	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Moderate	0	N/A	10	N/A	5	N/A	5	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Marked	0	N/A	3	N/A	1	N/A	2	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Number Evaluated[e]	23	24	24	24	24	25	23	22	N/A	N/A	0	0
Stomach												
Hyperplasia; squamous mucosa												
Minimal	0	0	0	0	1	2	1	5	N/A	N/A	0	0
Mild	0	0	0	0	0	2	0	5	N/A	N/A	0	0
Number Evaluated[e]	N/A	24	N/A	24	N/A	25	N/A	22	N/A	N/A	N/A	0
Non proliferative Findings												
Ovary												
Hemorrhage; follicle												
Minimal	N/A	0	N/A	8	N/A	4	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Mild	N/A	0	N/A	7	N/A	8	N/A	2	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	4	N/A	6	N/A	6	N/A	N/A	N/A	0
Marked	N/A	0	N/A	4	N/A	7	N/A	14	N/A	N/A	N/A	0
Severe	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Corpora lutea number, decreased												
Mild	N/A	2	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	2	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A	N/A	N/A	0
Marked	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A	1	N/A	N/A	N/A	0

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
Severe	N/A	0	N/A	23	N/A	23	N/A	20	N/A	N/A	N/A	0
Uterus												
Atrophy												
Minimal	N/A	0	N/A	3	N/A	5	N/A	1	N/A	N/A	N/A	0
Mild	N/A	0	N/A	8	N/A	9	N/A	9	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	3	N/A	6	N/A	9	N/A	N/A	N/A	0
Cervix												
Atrophy												
Minimal	N/A	0	N/A	5	N/A	5	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Mild	N/A	0	N/A	10	N/A	11	N/A	9	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	3	N/A	5	N/A	10	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	N/A	24	N/A	22	N/A	25	N/A	22	N/A	N/A	N/A	0
Vagina												
Atrophy												
Minimal	N/A	0	N/A	2	N/A	1	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Mild	N/A	0	N/A	8	N/A	8	N/A	3	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	8	N/A	12	N/A	12	N/A	N/A	N/A	0
Marked	N/A	0	N/A	1	N/A	2	N/A	5	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	N/A	21	0	21	N/A	24	N/A	20	N/A	N/A	N/A	0
Mammary gland												
Atrophy												
Minimal	N/A	0	N/A	1	N/A	1	N/A	1	N/A	N/A	N/A	0
Mild	N/A	0	N/A	3	N/A	4	N/A	2	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	7	N/A	11	N/A	7	N/A	N/A	N/A	0
Marked	N/A	0	N/A	10	N/A	8	N/A	10	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	N/A	0	N/A	9	N/A	13	N/A	9	N/A	N/A	N/A	0
Clitoral gland												
Dilatation												
Mild	N/A	0	N/A	1	N/A	2	N/A	2	N/A	N/A	N/A	0
Moderate	N/A	0	N/A	6	N/A	10	N/A	7	N/A	N/A	N/A	0
Marked	N/A	0	N/A	2	N/A	1	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0
Number Evaluated[e]	23	24	24	24	24	25	23	22	N/A	N/A	0	0

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
Salivary gland, mandibular												
Secretion, increased												
Mild	0	0	0	1	0	0	0	3	N/A	N/A	0	0
Moderate	0	0	0	10	0	16	0	14	N/A	N/A	0	0
Marked	0	0	0	13	0	9	0	5	N/A	N/A	0	0
Number Evaluated[e]	23	24	24	24	24	25	23	22	N/A	N/A	0	0
Adrenal gland												
Vacuolation, decreased; cortical												
Minimal	0	0	0	18	0	16	0	13	N/A	N/A	0	0
Mild	0	0	0	3	0	8	0	5	N/A	N/A	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	3	N/A	N/A	0	0
Number Evaluated[e]	23	N/A	24	N/A	24	N/A	23	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Testis												
Degeneration/atrophy; seminiferous tubule												
Minimal	9	N/A	5	N/A	10	N/A	7	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Mild	1	N/A	5	N/A	4	N/A	4	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Moderate	0	N/A	5	N/A	4	N/A	5	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Marked	0	N/A	7	N/A	2	N/A	2	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Epididymis												
Sperm, decreased												
Minimal	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Mild	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Moderate	1	N/A	7	N/A	3	N/A	5	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Marked	0	N/A	10	N/A	6	N/A	5	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Number Evaluated[e]	23	24	24	24	24	25	23	22	N/A	N/A	0	0
Kidney												
Vacuolation; tubular												
Minimal	4	0	15	0	12	4	16	3	N/A	N/A	0	0
Mild	1	0	0	0	0	0	3	1	N/A	N/A	0	0

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Continued)												
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**375**		**750**		**1500[a]**		**500 (Positive Control)**	
Moderate	0	0	0	0	0	1	1	0	N/A	N/A	0	0
Lymph node, mesenteric												
Cellularity, increased; macrophage												
Minimal	0	0	0	0	17	17	4	11	N/A	N/A	0	0
Mild	0	0	0	0	0	4	13	10	N/A	N/A	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0	N/A	N/A	0	0
Number Evaluated[e]	23	24	24	21	24	25	23	22	N/A	N/A	1	2
Thymus												
Cellularity, decreased; lymphoid												
Minimal	3	4	1	4	0	4	0	4	N/A	N/A	0	0
Mild	0	6	3	0	2	4	0	3	N/A	N/A	0	0
Moderate	0	1	5	10	4	4	6	1	N/A	N/A	0	0
Marked	0	0	5	3	17	1	13	0	N/A	N/A	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	3	0	N/A	N/A	0	0

Table 2.6.7.10-1. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (Concluded)

TK = toxicokinetic; BQL = below the quantitation limit; - = no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$ = the area under the concentration versus time curve from time zero to 24 hours.; C_{max} = the maximum observed concentration measured; F = female; M = male; N/A = Not applicable.

Significantly different from control group (Group 1) value: A = $p \leq 0.05$ (Dunnett's); B = $p \leq 0.01$ (Dunnett's); C = $p \leq 0.05$ (Dunn's); D = $p \leq 0.01$ (Dunn's)

[a] Due to general deteriorating condition of animals (Main and Toxicokinetic cohorts) receiving 1500 mg/kg/day, all males were euthanized early between Days 4 and 8, and all females between Days 5 and 9. Thus, the exact nature of the LY3484356 related morbidity remained undetermined.

[b] Toxicokinetic study, 3 males at 750 mg/kg and 1 female at 5 mg/kg were found dead or preterminally euthanized between Study Days 15 and 134. In the absence of histopathological evaluation, the precise cause of death remained undetermined.

[c] For controls, group means are shown. For test article-treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] Number of animals affected (Number of observations).

[e] Number of animals examined unless otherwise indicated.

[f] Pairwise statistical comparisons at the revealed significant group differences in the incidence of ovarian granulosa cell tumors and mixed sex cord stromal tumors (both benign and malignant). Notably, group 1 vs. group 3 comparisons consistently yielded highly significant p-values (e.g., $p < 0.0001$), indicating treatment-related effects.

[g] LY3484356 was unexpectedly detected at low levels in control animals on Day 182, though absent in the reference formulation. The cause was undetermined, but due to the minimal concentrations (1–7% of low-dose levels), these findings did not affect interpretation of dose-response, sex differences, or repeated exposure effects.

2.6.7.11.　Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies

Not applicable.

2.6.7.12.　Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development

Not applicable.

2.6.7.13. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats

Report title: An Enhanced Pilot Embryo-fetal Development Study of LY3484356 Tosylate (Compound 3513322) via Oral Gavage in Rats

Design similar to ICH S5(R3): Yes	Duration of dosing: GD 6 through GD 17	Document ID: 9001840
Species/strain: Rat, Sprague Dawley	Day of mating: GD 0	GLP compliance: Yes
Initial age: 77 to 84 days	Day of C-section: GD 21	Test Article: LY3484356 tosylate
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]	Route: Oral gavage	

Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose (w/v), 0.25% polysorbate 80 (w/v), 0.05% antifoam 1510-US (v/v) in ultra pure water
Special features: Toxicokinetic parameters
No-observed-adverse-effect level:

F_0 general toxicity:	Not determined
F_1 development:	Not determined
F_1 survival and morphology:	Not determined

Composite Toxicokinetics ± SD (for C_{max}) or SE (for $AUC_{0\text{-}24hr}$)			
Sample: Plasma	Analyte: Imlunestrant	Number of animals: 3 or 4/group/time point	
Feeding condition: Fed	Dose frequency: Daily	Assay/Method: LC-MS/MS / 8404120	
Dose (mg/kg):	0.3	3	30
Toxicokinetics, GD 6			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	96.3 ± 3.76	977 ± 47.3	11000 ± 345
C_{max} (ng/mL)	6.42 ± 0.520	66.9 ± 8.12	709 ± 61.9
T_{max} (hr)	8	8	8
Toxicokinetics, GD 17			
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	180 ± 16.7	2180 ± 222	15600 ± 977
C_{max} (ng/mL)	9.25 ± 1.95	116 ± 41.4	902 ± 187
T_{max} (hr)	8	8	8

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0.3	3	30
Females				
No. Pregnant	10	10	10	10
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. With Total Resorption of Litter	0	0	1	0
No. Females that Delivered	0	0	4	0
Clinical Observations[a]				
GDs 6 to 17				
Discharge, color, vagina	0	1(1)	2(2)	2(3)
Discharge, consistency, vagina	0	1(1)	2(2)	2(3)
GDs 18 to 21				
Discharge, color, vagina	0	0	0	3(3)
Discharge, consistency, vagina	0	0	0	3(3)
Cold to touch	0	0	1(1)	0
Lying on side	0	0	1(1)	0
Activity decreased	0	0	1(1)	0
Breathing, labored	0	0	1(1)	0
Eyeball, sunken, right	0	0	1(1)	0
Eyeball, sunken, left	0	0	1(1)	0
Fur, staining				
Abdominal	0	0	1(1)	0
Urogenital	0	0	3(3)	0
Dorsal thoracic	0	0	1(1)	0
Cranium	0	0	1(1)	0
Skin, staining, tail	0	0	2(2)	0

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0.3	3	30
Necropsy Observations[b]				
Uterus				
Fluid accumulation, pale	0	0	5	7
Fluid accumulation, dark	0	0	2	0
Thick	0	0	7	9
Enlargement[c]	0	1	4	3
Discoloration, pale[c]	0	0	5	3
Abnormal appearance; deformity[c]	0	0	0	1
Focus, dark[c]	0	0	1	1
Discoloration, dark[c]	0	1	0	0
Vagina				
Fluid accumulation, dark	0	0	1	0
Ovary				
Cyst, pale	0	0	0	9
Body Weight (%[d])				
GD 21	383.9 g	↓3	↓10*	↓9*
Food Consumption (%[d])				
GDs 6 to 18	22.50 g/day	↓2	↓0	↓6
GDs 16 to 17	26.43 g/day	↓8	↓15	↓18
GDs 18 to 21	25.63 g/day	↓19	↓45	↓42
Mean No. Corpora Lutea	13.8	14.7	15.0	15.9
Mean No. Implantations[e]	13.0	13.5	13.5 (13.8)	13.1
Mean % Preimplantation Loss	5.95	8.09	7.76	16.90***

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0.3	3	30
Litters				
s No. Litters Evaluated[e]	10	10	10 (9)	10
Mean No. Live Fetuses[e]	12.8	11.5	6.6**** (7.3****)	6.4****
Mean No. Dead Fetuses[e]	0.0	0.1	0.5*** (0.6***)	0.0
Mean No. Live Female Fetuses[e]	6.8	5.8	3.3*** (3.7***)	2.6****
Mean No. Total Resorptions[e]	0.2	1.9	6.4**** (5.9****)	6.7****
Mean No. Early Resorptions[e]	0.2	1.2	3.3**** (2.6****)	1.3***
Mean No. Late Resorptions[e]	0.0	0.7	3.1**** (3.3****)	5.4****
Mean % Postimplantation Loss[e]	1.39	15.94	52.17**** (46.85****)	50.38****
Mean Fetal Body Weight (g)				
Sex combined	5.99	5.66	5.46	5.57
Fetal Sex Ratios - % Live Male	-	-	-	-

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0.3	3	30
Fetal Malformations[f]				
External Exam				
Face:				
Eye bulge, small	0	0	1 (1)	0
Jaw, lower (mandible), small	0	0	7 (5)****	1 (1)
Jaw, upper (maxilla), small	0	0	10 (6)****	1 (1)
General:				
Entire subcutis, edema	0	0	3 (3)	2 (2)
Head/Neck:				
Head, domed	0	0	0	2 (2)
Head/neck, exencephaly	0	0	2 (2)	0
Limb:				
Forelimb, short	0	0	0	1 (1)
Hindlimb, hyperextension	0	0	6 (4)***	4 (3)
Hindlimb, malrotated	0	0	16 (6)****	11 (7)***
Hindlimb, hyperflexion	0	0	1 (1)	0
Mouth:				
Tongue, protruding	0	0	11 (6)****	2 (2)
Paw:				
Forepaw, hyperflexion	0	0	3 (3)***	0
Hindpaw, hyperflexion	0	0	0	1 (1)
Paw/Digit:				
Hindpaw, malpositioned	0	0	2 (2)	1 (1)
Tail:				
Tail, bent	0	0	1 (1)	1 (1)
Tail, curled tail	0	0	5 (4)	8 (4)
Trunk:				
Trunk, scoliosis	0	0	0	1 (1)

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0.3	3	30
Fetal Malformations[f] (continued)				
Visceral (Fixed head) Exam				
Brain:				
Perimeningeal space, large	0	0	1 (1)	0
Mouth:				
Tongue, abnormal texture	0	0	1 (1)	0
Tongue, misshapen	0	0	1 (1)	0
Skeletal Exam				
Skull:				
Frontal, misshapen	0	0	2 (1)	1 (1)
Mandible, small	0	0	2 (2)	0
Maxilla, small	0	0	2 (2)	0

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Rats (Concluded)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0.3	3	30
Fetal Variations[f]				
External Exam				
General:				
Localized subcutis, edema	1 (1)	1 (1)	14 (6)***	15 (9)****
Visceral (Fixed head) Exam				
Brain:				
Perimeningeal space, red material	0	0	8 (5)***	9 (4)
Skeletal Exam	–	–	–	–

Abbreviations: ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GD = Gestation Day; No. = number; SD = standard deviation; SE = standard error; T_{max} = time of C_{max}.

[a] Number of animals affected (number of observations).

[b] Incidence is presented.

[c] Noted in placenta only.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). There were no changes attributed to imlunestrant on body weight parameters after correction for gravid uterine weight. For food consumption, there were no imlunestrant-related food consumption changes overall, from GD 6 to 18.

[e] Including animal with total resorption (excluding animal with total resorption).

[f] Number of affected fetuses (number of affected litters).

Significantly different from control group value:

*p≤.05; **p≤.01 (Dunnett)

*** p≤.05; ****p≤.01 (Dunn)

2.6.7.14.　Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development

Not applicable.

2.6.7.15.　Studies in Juvenile Animals

Not applicable.

2.6.7.16.　Local Tolerance

Not applicable.

2.6.7.17. Other Toxicity Studies

Table 2.6.7.17–1. Other Toxicity Studies with Imlunestrant

Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses	#Sex /Group	Noteworthy Findings	Document ID
Impurity Qualification						
Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	28 days	0, 100 mg/kg	5M, 5F	Similar toxicology findings to imlunestrant: adverse reproductive effects at 100 mg/kg; no adverse effects in non-reproductive systems.	20437314
Phototoxicity						
BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	In vitro	1 day	Range-finding assay: 0.032–100 µg/mL Definitive assays: 0.316–17.8 µg/mL	Not applicable	Imlunestrant demonstrated phototoxic potential by the PIF and MPE criteria. Promethazine positive control cytotoxicity and phototoxicity criteria were met, indicating that the assay was valid.	20183318
Rat, Long Evans	Oral gavage	4 days	0, 5, 60, 1000 mg/kg	5F (Main) 3F (TK)	Minor phototoxicity at 1000 mg/kg, limited to grade 1 erythema (barely perceptible redness) in light and/or dark pigmented sites. The NOEL was 60 mg/kg. No ocular histology or ophthalmic findings were noted at any dose.	20405711
Dermal Irritation						
Rat, Sprague Dawley	Topical	1 day	2000 mg/kg	5M, 5F	Imlunestrant was considered non-toxic with a minimal potential for dermal irritation. Positive control imidazole performed as expected, indicating that the study was valid. MLD > 2000 mg/kg	20183102
Ocular Irritation						
Bovine cornea	In vitro	4 hours	750 µL of 20% (w/v) dilution in sterile, deionized water	Not applicable	Imlunestrant was predicted to be a non-irritant.	19AD29.350055

Abbreviations: # = number; $AUC_{0\text{-}8hr}$ = area under the concentration curve from time 0 to 8 hours postdose; C_{max} = maximum observed concentration; F = females; M = males; MLD = median lethal dose; MPE = mean photo effect; NOEL = no-observed-effect level; PIF = photoirritancy factor; TK = toxicokinetic; T_{max} = time of C_{max}.

Table 2.6.7.17–2.　Other Toxicity Studies with Impurities

Test Article	Study Type	Test System	Method of Administration	Noteworthy Findings	Document ID	CTD section
*不純物E ([redacted])	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8524678	4.2.3.7.6.2
	In Vitro Micronucleus	Human TK6 Cells	In vitro	Positive	8524679	4.2.3.7.6.3
*不純物D	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8506479	4.2.3.7.6.4
*不純物A	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8521438	4.2.3.7.6.5
	In Vitro Micronucleus	Human TK6 Cells	In vitro	Positive	8521439	4.2.3.7.6.6
*不純物B	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8521033	4.2.3.7.6.7
	In Vitro Micronucleus	Human TK6 Cells	In vitro	Negative	8521034	4.2.3.7.6.8
*不純物C	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8521287	4.2.3.7.6.9
	In Vitro Micronucleus	Human TK6 Cells	In vitro	Negative	8521288	4.2.3.7.6.10
*不純物F	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8525034	4.2.3.7.6.11
	In Vitro Micronucleus	Human TK6 Cells	In vitro	Negative	8525035	4.2.3.7.6.12
*不純物G	Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Negative	8525073	4.2.3.7.6.13
	In Vitro Micronucleus	Human TK6 Cells	In vitro	Negative	8525072	4.2.3.7.6.14
*不純物H	Enhanced Bacterial Reverse Mutation	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli* WP2 *uvr*A	In vitro	Positive	8540397	4.2.3.7.6.15