ムルプレタ錠 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.7 毒性試験概要表 5
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 5
2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 8
2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 9
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質 (ロット毎) 一覧 11
2.6.7.5 単回投与毒性試験 13
2.6.7.5.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験 13
2.6.7.5.2 イヌにおける単回経口投与毒性試験 14
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 15
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 16
2.6.7.7.1 ラットにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 16
2.6.7.7.2 ラットにおける 6 ヵ月反復経口投与毒性試験 22
2.6.7.7.3 イヌにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 26
2.6.7.7.4 イヌにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (追加) 29
2.6.7.7.5 イヌにおける 3 ヵ月反復経口投与毒性試験 30
2.6.7.7.6 イヌにおける 9 ヵ月反復経口投与毒性試験 33
2.6.7.7.7 イヌ 9 ヵ月反復経口投与毒性試験における胆嚢の追加病理組織学的評価 36
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 37
2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 37
2.6.7.8.2 ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 39
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 40
2.6.7.9.1 げっ歯類を用いる小核試験 40
2.6.7.10 がん原性試験 41
2.6.7.10.1 重要な試験以外の試験 (がん原性予備試験) 41
2.6.7.10.2 マウスにおける 104 週間がん原性試験 43
2.6.7.10.3 ラットにおける 104 週間がん原性試験 59
2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 73
2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 76
2.6.7.12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 76
2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 78
2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 78
2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 82
2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 86
2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 86
2.6.7.15 新生児を用いた試験 92
2.6.7.16 局所刺激性試験 93

2.6.7.17 その他の毒性試験 94
2.6.7.17.1 重要な試験以外の試験 94
2.6.7.17.1.1 皮膚光毒性試験 94
2.6.7.17.1.2 PT 及び APTT 延長に対するビタミン K の影響 94
2.6.7.17.1.3 遺伝子ノックインマウスにおける骨髄線維化ポテンシャルの検討試験 95

2.6.7 略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CK	クレアチンキナーゼ
C_{max}	最高血漿中濃度
MC	メチルセルロース
NOAEL	無毒性量
PEG	ポリエチレングリコール 400
PEG/Tween 80	Tween80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400
PT	プロトロンビン時間
TK	トキシコキネティクス
TPOR-Ki/Shi マウス	マウス TPO 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変したキメラ TPO 受容体遺伝子をノックインしたマウス

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：　一覧表

被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP適用	実施施設	試験番号[b]	試験報告書添付場所
単回投与毒性試験								
	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	単回	0，500，2000	適	塩野義製薬	R-888711-TB-044-L	4.2.3.1-01
	イヌ/ビーグル	強制経口	単回	0，500，2000	適	塩野義製薬	R-888711-TB-045-L	4.2.3.1-02
反復投与毒性試験								
	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	1ヵ月間	0，8，40，200，1000	適	塩野義製薬	R-888711-TB-046-L	4.2.3.2-01
	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	6ヵ月間	0，2，20，100	適	[redacted]	S-888711-TB-127-L ([redacted]07360)	4.2.3.2-02
	イヌ/ビーグル	強制経口	1ヵ月間	0，3，10，30，300	適	塩野義製薬	R-888711-TB-047-L	4.2.3.2-03
追加試験	イヌ/ビーグル	強制経口	1ヵ月間	0，100, 300	適	塩野義製薬	R-888711-TB-091-L	4.2.3.2-04
	イヌ/ビーグル	強制経口	3ヵ月間	0，10，80，600	適	[redacted]	S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)	4.2.3.2-05
	イヌ/ビーグル	強制経口	9ヵ月間	0，3，10，100	適	[redacted]	S-888711-TF-163-L ([redacted]055-072)	4.2.3.2-06
追加組織病理評価	イヌ/ビーグル	強制経口	9ヵ月間	0，3，10，100	適	塩野義製薬	S-888711-TB-265-L	4.2.3.2-07
反復投与予備試験	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	2週間	0, 20, 100, 500	非	塩野義製薬	R-888711-TB-004-R	4.2.3.2-08
	イヌ/ビーグル	強制経口	2週間	0, 50, 250	非	塩野義製薬	R-888711-TB-005-R	4.2.3.2-09
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	*S. typhimurium*, *E. coli*	*In vitro*	–	0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	適	塩野義製薬	R-888711-TB-060-L	4.2.3.3-01
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞	*In vitro*	–	0, 14.8, 19.8, 22.2, 29.6, 33.3, 44.4, 50.0, 66.7, 75.0 μg/mL	適	[redacted]	R-888711-TF-061-L ([redacted]06-061)	4.2.3.3-02
小核試験	マウス/CD1 (ICR) (骨髄細胞)	強制経口	2日間	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]	R-888711-TF-062-L ([redacted]06-062)	4.2.3.3-03

a：特に記載のない場合，投与量の単位は mg/kg/日．反復投与毒性試験の下線を施した投与量は，無毒性量を示す．
b：( ) 内は試験委託先の試験番号．

(続く)

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 (続き)

被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP適用	実施施設	試験番号[a]	試験報告書添付場所
がん原性試験								
がん原性試験	マウス/CD1 (ICR)	強制経口	104 週間	0 (水対照), 0 (媒体対照), 2, 6, 20	適	[redacted]	S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)	4.2.3.4-01
	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	104 週間	雄：0 (水対照), 0 (媒体対照), 2, 6, 20 雌：0 (水対照), 0 (媒体対照), 0.5, 1, 2	適	[redacted]	S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)	4.2.3.4-02
がん原性予備試験	マウス/CD1 (ICR)	強制経口	13 週間	0, 10, 40, 120	適	[redacted]	S-888711-TF-209-L ([redacted]0006)	4.2.3.4-03
	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	13 週間	0, 10, 20, 100	適	[redacted]	S-888711-TF-208-L ([redacted]0007)	4.2.3.4-04
生殖発生毒性試験								
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	雄:63～66 日間[b] 雌:23～25 日間[c]	0, 4, 20, 100	適	[redacted]	S-888711-TF-153-L (100127)	4.2.3.5-01
胚・胎児発生関する試験	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	妊娠 7～17 日	0, 4, 12.5, 40, 80	適	[redacted]	R-888711-TF-106-L (200326)	4.2.3.5-02
	ウサギ/JW	強制経口	妊娠 6～18 日	0, 100, 300, 1000	適	[redacted]	R-888711-TF-107-L (250326)	4.2.3.5-03
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	妊娠 7 日～哺育 20 日	0, 1, 4, 12.5, 40	適	[redacted]	S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)	4.2.3.5-04
胚・胎児発生に関する試験 (予備試験)	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	妊娠 7～17 日	0, 8, 40, 200, 1000	適	[redacted]	R-888711-TF-082-L (200326P)	4.2.3.5-05
	ウサギ/JW	強制経口	2 週間	0, 30, 100, 300, 1000	非	[redacted]	R-888711-TF-065-R (250326A)	4.2.3.5-07
	ウサギ/JW	強制経口	妊娠 6～18 日	0, 30, 100, 300, 1000	適	[redacted]	R-888711-TF-081-L (250326P)	4.2.3.5-08

a：( ) 内は試験委託先の試験番号.
b：雄；交配前 28 日間及び交配期間を経て剖検前日まで.
c：雌；交配前 14 日間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで.

(続く)

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 (続き)

被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP適用	実施施設	試験番号	試験報告書添付場所
生殖発生毒性試験								
毒性発現における週齢と妊娠の影響を検討した試験	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	単回 4日間	8，40，200，1000 0，200	非	塩野義製薬	R-888711-TF-098-R	4.2.3.5-06
その他の毒性試験								
皮膚光毒性試験	マウス/HR-1	強制経口	単回	0，50，500	適	塩野義製薬	S-888711-TB-225-L	4.2.3.7-01
PT及びAPTT延長に対するビタミンKの影響	ラット/Sprague-Dawley	強制経口	1ヵ月間	0, 200	適	塩野義製薬	R-888711-TB-096-L	4.2.3.7-02
遺伝子ノックインマウスにおける骨髄線維化ポテンシャルの検討試験	マウス/TPOR-Ki/Shi	強制経口	8週間	0，0.3，10	非	塩野義製薬	R-888711-TB-214-R	4.2.3.7-03

2.6.7.2 トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP適用	試験番号[a]	試験報告書添付場所
単回投与毒性試験	ラット	強制経口	500，2000	適	R-888711-TB-044-L	4.2.3.1-01
単回投与毒性試験	イヌ	強制経口	500，2000	適	R-888711-TB-045-L	4.2.3.1-02
1ヵ月間反復投与毒性試験	ラット	強制経口	8，40，200，1000	適	S-888711-TB-046-L	4.2.3.2-01
6ヵ月間反復投与毒性試験	ラット	強制経口	2，20，100	適	S-888711-TB-127-L ([redacted]07360)	4.2.3.2-02
1ヵ月間反復投与毒性試験	イヌ	強制経口	3，10，30，300	適	R-888711-TB-047-L	4.2.3.2-03
1ヵ月間反復投与毒性試験 (追加試験)	イヌ	強制経口	100，300	適	R-888711-TB-091-L	4.2.3.2-04
3ヵ月間反復投与毒性試験	イヌ	強制経口	10，80，600	適	S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)	4.2.3.2-05
9ヵ月間反復投与毒性試験	イヌ	強制経口	3，10，100	適	S-888711-TF-163-L ([redacted]055-072)	4.2.3.2-06
104週がん原性試験	マウス	強制経口	2，6，20	適	S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)	4.2.3.4-01
104週がん原性試験	ラット	強制経口	雄：2，6，20 雌：0.5，1，2	適	S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)	4.2.3.4-02
13週がん原性試験予備試験	マウス	強制経口	10，40，120	適	S-888711-TF-209-L ([redacted]0006)	4.2.3.4-03
13週がん原性試験予備試験	ラット	強制経口	10，20，100	適	S-888711-TF-208-L ([redacted]0007)	4.2.3.4-04
胚・胎児発生関する試験	ラット	強制経口	4，12.5，40，80	適	R-888711-TF-106-L (200326)	4.2.3.5-02
胚・胎児発生関する試験	ウサギ	強制経口	100，300，1000	適	R-888711-TF-107-L (250326)	4.2.3.5-03
皮膚光毒性試験	マウス	強制経口	50，500	適	S-888711-TB-225-L	4.2.3.7-01
PT及びAPTT延長に対するビタミンKの影響	ラット	強制経口	200	適	S-888711-TB-096-L	4.2.3.7-02

a：( ) 内は試験委託先の試験番号.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ルストロンボパグ

定常状態でのルストロンボパグの AUC (μg·hr/mL)

1日投与量	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト
(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	(男性患者)
0.06								4.799[n]
0.5	–	–	–	18.4[c]	–	–	–	
1	–	–	–	44.7[c]	–	–	–	
2	15.3[a]	8.59[a]	35.7[d], 17.3[c]	77.6[d], 83.4[c]	–	–	–	
3	–	–	–	–	–	38.14[j], 4.33[k]	41.04[j], 4.24[k]	
4	–	–	–	124.39[e]	–	–	–	
6	83.3[a]	28[a]	56.1[c]	–	–	–	–	
8	–	–	93.08[f]	196.52[f]	–	–	–	
10	97.1[b]	39[b]	77.2[g]	220[g]	–	138.49[j], 18.6[l], 20.3[k]	136.36[j], 13.8[l], 14.2[k]	
12.5	–	–	–	392.74[e]	–	–	–	
20	227[a]	124[a]	391[d], 135[c], 142[g]	993[d], 379[g]	–	–	–	
30	–	–	–	–	–	200.69[j]	148.13[j]	
40	200[b]	220[b]	446.87[f]	838.64[f], 1228.37[e]	–	–	–	
80	–	–	–	1045.44[e]	–	78.4[l]	96.91	
100	–	–	441[d], 148[g]	1550[d], 624[g]	148.60[i]	57.48[m], 107[k]	56.66[m], 108[k]	
120	714[b]	534[b]	–	–	–	–	–	
200	–	–	968.79[f], 1010.52[h]	2695.7[f]	–	–	–	
300	–	–	–	–	661.56[i]	219.57[j], 83.72[m]	179.84[j], 153.40[m]	
600	–	–	–	–	–	303[l]	374[l]	
1000	–	–	447.78[f]	952.03[f]	587.76[i]	–	–	

–：実施せず.

a：104 週がん原性試験 TK 群の投与 26 週目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.4-01).

b：13 週がん原性予備試験の投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.4-03).

c：104 週がん原性試験 TK 群の投与 26 週目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.4-02).

d：6 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 182 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.2-02).

e：胚・胎児発生関する試験の投与 11 日目 (妊娠 17 日目) の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.5-02).

f：1 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 30 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.2-01).

g：13 週がん原性予備試験の投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.4-04).

h：PT 及び APTT 延長に対するビタミン K の影響を検討した試験の (単独) 投与 30 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.7-02).

i：胚・胎児発生に関する試験の投与 13 日目 (妊娠 18 日目) の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.5-03).

j：1 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 29 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.2-03).

k：9 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 273 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.2-06).

l：3 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 91 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.2-05).

m：1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (追加試験) の投与 29 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.2-04).

n：日本人慢性肝疾患患者に対して 0.06 mg/kg (1 日投与量を体重 50 kg として換算) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した試験の投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ [2.7.2.2.3.2 項参照].

(続く)

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

被験物質：ルストロンボパグ

定常状態でのルストロンボパグの C_{max} (μg/mL)

1日投与量	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト
(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	(男性患者)
0.06								0.250[n]
0.5	–	–	–	0.983[c]	–	–	–	
1	–	–	–	2.44[c]	–	–	–	
2	1.18[a]	0.633[a]	3.33[d], 1.13[c]	6.18[d], 4.74[c]	–	–	–	
3	–	–	–	–	–	4.77[j], 0.377[k]	4.67[j], 0.350[k]	
4	–	–	–	6.78[e]	–	–	–	
6	6.52[a]	2.44[a]	3.87[c]	–	–	–	–	
8	–	–	7.35[f]	11.91[f]	–	–	–	
10	8.83[b]	4.53[b]	5.63[g]	12.4[g]	–	16.05[j], 1.39[l], 1.42[k]	14.7[j], 1.25[l], 1.27[k]	
12.5	–	–	–	21.85[e]	–	–	–	
20	18.7[a]	9.6[a]	24.3[d], 9.75[c], 10.7[g]	70.8[d], 25.6[g]	–	–	–	
30	–	–	–	–	–	21.45[j]	16.01[j]	
40	25.4[b]	15.3[b]	30.88[f]	47.83[f], 62.73[e]	–	–	–	
80	–	–	–	52.63[e]	–	6.56[l]	7.65[l]	
100	–	–	28.6[d], 12.4[g]	84.4[d], 35.4[g]	8.10[i]	3.11[m], 8.00[k]	4.22[m], 6.99[k]	
120	60.1[b]	39.3[b]	–	–	–	–	–	
200	–	–	56.62[f], 62.06[h]	123.32[f]	–	–	–	
300	–	–	–	–	30.53[i]	17.14[j], 6.26[m]	14.05[j], 9.16[m]	
600	–	–	–	–	–	18.9[l]	28[l]	
1000	–	–	28.39[f]	49.36[f]	37.98[i]	–	–	

–：実施せず.

a：104 週がん原性試験 TK 群の投与 26 週目の C_{max} (4.2.3.4-01).

b：13 週がん原性予備試験の投与 13 週目の C_{max} (4.2.3.4-03).

c：104 週がん原性試験 TK 群の投与 26 週目の C_{max} (4.2.3.4-02).

d：6 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 182 日目の C_{max} (4.2.3.2-02).

e：胚・胎児発生関する試験の投与 11 日目 (妊娠 17 日目) の C_{max} (4.2.3.5-02).

f：1 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 30 日目の C_{max} (4.2.3.2-01).

g：13 週がん原性予備試験の投与 13 週目の C_{max} (4.2.3.4-04).

h：PT 及び APTT 延長に対するビタミン K の影響を検討した試験の (単独) 投与 30 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ (4.2.3.7-02).

i：胚・胎児発生に関する試験の投与 13 日目 (妊娠 18 日目) の C_{max} (4.2.3.5-03).

j：1 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 29 日目の C_{max} (4.2.3.2-03).

k：9 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 273 日目の C_{max} (4.2.3.2-06).

l：3 ヵ月反復経口投与毒性試験の投与 91 日目の C_{max} (4.2.3.2-05).

m：1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (追加試験) の投与 29 日目の C_{max} (4.2.3.2-04).

n：日本人慢性肝疾患患者に対して 0.06 mg/kg (1 日投与量を体重 50 kg として換算) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した試験の投与 7 日目の C_{max} [2.7.2.2.3.2 項参照].

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質 (ロット毎) 一覧

被験物質：ルストロンボパグ

ロット番号	含量規格	規格設定された不純物[a]			試験番号[b]	試験の種類
		(+)-ルストロンボパグ	その他の個々の類縁物質	類縁物質の総量		
申請規格：	98.0 ～ 102.0% (脱水物換算)	0.50%以下	0.10%以下	1.00%以下		
A69002	94.5% (脱水物換算)	2.48	0.36 (最大)	0.93	R-888711-TB-044-L	ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-01)
					R-888711-TB-045-L	イヌ単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-02)
					R-888711-TB-046-L	ラット 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-01)
					S-888711-TF-127-L ([redacted]07360)	ラット 6 ヵ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-02)
					R-888711-TB-047-L	イヌ 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-03)
					R-888711-TB-091-L	イヌ 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (追加) (4.2.3.2-04)
					S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)	イヌ 3 ヵ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-05)
					R-888711-TB-060-L	細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3-01)
					R-888711-TF-061-L ([redacted]06-061)	チャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3-02)
					R-888711-TF-062-L ([redacted]06-062)	マウス骨髄細胞を用いる小核試験 (4.2.3.3-03)
					S-888711-TB-225-L	ヘアレスマウス経口投与皮膚光毒性試験 (4.2.3.7-01)
					R-888711-TB-096-L	ラットにおける S-888711 誘発 PT 及び APTT 延長に対するビタミン K の影響 (4.2.3.7-02)

a：含有%.
b：( ) 内は外部委託先試験番号.

(続く)

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質 (ロット毎) 一覧 (続き)

ロット番号	含量規格	規格設定された不純物[a]			試験番号[b]	試験の種類
A69001	95.2% (脱水物換算)	2.48	0.36 (最大)	0.90	S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)	イヌ 3 ヵ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-05)
					S-888711-TF-163-L ([redacted]055-072)	イヌ 9 ヵ月反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-06)
					S-888711-TF-153-L (100127)	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5-01)
					R-888711-TF-106-L (200326)	ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5-02)
					R-888711-TF-107-L (250326)	ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5-03)
					R-888711-TF-082-L (200326P)	ラット胚・胎児発生に関する経口投与予備試験 (4.2.3.5-05)
					R-888711-TF-081-L (250326P)	ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与予備試験 (4.2.3.5-07)
B33003	100.3 % (脱水物換算)	< 0.05[c]	–	< 0.05[c]	S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5-04)
B85001	96.8% (脱水物換算)	1.59	0.24 (最大)	0.32	S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)	強制経口投与によるマウス 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4-01)
					S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)	強制経口投与によるラット 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4-02)
					S-888711-TF-209-L ([redacted]0006)	強制経口投与によるマウス 13 週間がん原性予備試験 (4.2.3.4-03)
					S-888711-TF-208-L ([redacted]0007)	強制経口投与によるラット 13 週間がん原性予備試験 (4.2.3.4-04)

a：含有%.
b：( ) 内は外部委託先試験番号.
c：定量下限 (0.05%) 未満.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	概略の致死量(mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
ラット/Sprague-Dawley	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	0，500，2000	雄/5，雌/5	>2000	2000：被験物質と考えられる黄白色物を含む便	R-888711-TB-044-L	4.2.3.1-01

PEG/Tween 80：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液.

トキシコキネティクス											
動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	ルストロンボパグ				(+)-ルストロンボパグ			
				C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	
ラット/Sprague-Dawley	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	0 500 2000	雄/4 雌/4	NE 47.12 23.68	NE 51.88 28.25	NE 777.64 429.68	NE 926.52 556.32	NE 0.25 0.05	NE 0.30 0.05	NE 3.69 0.72	NE 5.07 0.70

PEG/Tween 80：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液.
NE：算出せず.

2.6.7.5.2 イヌにおける単回経口投与毒性試験

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	概略の致死量(mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
イヌ/ビーグル	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	0 500 2000	雄/1，雌/1	>2000	>500：嘔吐 0, >500：軟便，水様便	R-888711-TB-045-L	4.2.3.1-02

PEG/Tween 80：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液.

トキシコキネティクス											
動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び動物数/群	ルストロンボパグ				(+)-ルストロンボパグ			
				C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	
イヌ/ビーグル	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	0 500 2000	雄/1，雌/1	NE 7.55 12.15	NE 9.97 7.57	NE 81.3 210	NE 132 109	NE 0.06 0.09	NE 0.07 0.04	NE 0.69 1.42	NE 1.32 0.81

PEG/Tween 80：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液.
NE：算出せず.

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び動物数/群	無毒性量(mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
ラット/Sprague-Dawley	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	2 週間	0 20 100 500	雄/4, 雌/4	20	>100：APTT の延長 0, >100：軽度の軟便	R-888711-TB-004-R	4.2.3.2-08
イヌ/ビーグル	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	2 週間	0 50 250	雄/1, 雌/1	<50	>50：嘔吐/吐物, 軟便/水様便, 胆嚢粘膜に軽度の炎症性細胞浸潤と水腫, 副腎皮質の軽度の萎縮	R-888711-TB-005-R	4.2.3.2-09

PEG/Tween 80：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.7.1　ラットにおける１ヵ月反復経口投与毒性試験

報告書の題名：One-Month Oral Toxicity Study of RSC-888711 in Rats　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：ラット/ Sprague-Dawley
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：1 ヵ月
休薬期間：1 ヵ月
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液

試験番号：R-888711-TB-046-L
試験報告書添付場所：4.2.3.2-01
GLP 適用：適

特記事項：無し
無毒性量：8 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		40		200		1000	
動物数	雄：17	雌：17	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄: 12	雌：12	雄：17	雌：17
トキシコキネティクス										
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ルストロンボパグ										
C_{max} (μg/mL)										
Day 1	NE	NE	6.01	7.62	30.11	40.66	51.87	75.67	34.86	40.87
Day 10	NE	NE	6.42	9.12	30.11	50.10	46.59	84.62	30.05	55.78
Day 30	NE	NE	7.35	11.91	30.88	47.83	56.62	123.32	28.39	49.36
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)										
Day 1	NE	NE	88.15	124.82	461.38	501.65	960.93	1452.14	610.23	766.98
Day 10	NE	NE	86.30	143.77	434.03	848.63	735.46	1613.50	508.06	1072.82
Day 30	NE	NE	93.08	196.52	446.87	838.64	968.79	2695.70	447.78	952.03
(+)-ルストロンボパグ										
C_{max} (μg/mL)										
Day 1	NE	NE	0.10	0.12	0.59	0.71	1.15	1.28	0.07	0.06
Day 10	NE	NE	0.11	0.13	0.52	0.74	0.73	0.97	0.07	0.09
Day 30	NE	NE	0.13	0.18	0.58	0.65	1.12	2.22	0.05	0.09
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)										
Day 1	NE	NE	1.42	1.75	8.95	8.48	19.15	24.75	1.32	1.31
Day 10	NE	NE	1.40	2.25	7.59	12.26	10.73	17.11	1.14	1.82
Day 30	NE	NE	1.52	2.95	8.63	10.67	18.34	43.77	0.59	1.63

初回投与日を Day 1 とする.　NE：対照群は投与後 4 時間のみ測定. すべて検出下限未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず.

(続く)

2.6.7.7.1　ラットにおける１ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-046-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		40		200		1000	
動物数	雄：17	雌：17	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄: 12	雌：12	雄：17	雌：17
特記すべき所見										
死亡及び屠殺動物数 [a]	0	0	0	0	0	1[b]	1[b]	0	0	0
一般状態										
被毛粗剛	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+
落屑	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+
鼻周囲の汚れ	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−
立毛	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−
腹部膨満	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−
下腹部の汚れ	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−
軟便	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
体重 (%) (Day 31) [c]	387.3 g	230.6 g	0	4	+1	−3	−2	−3 Day 28/Day 31 *240.8g/216.7 g* *(No. 4201)*	0	−1
摂餌量 (%) (Day 4) [c]	−	15.2 g	−	−6	−	−7	−	−18**	−	−9*
摂餌量 (%) (Day 7) [c]	−	14.6 g	−	−1	−	−1	−	−14** Day 4/Day 7 *12.0 g/9.6 g (No. 4209)* Day 4/Day 7 *14.3 g/9.4 g (No. 4212)* Day 25/Day 31 *16.4 g/8.9 g (No. 4201)*	−	−3
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

初回投与日を Day 1 とする．－：特記すべき所見なし．+：所見あり．　**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).
a：所見の認められた例数 (動物番号)．　b：200 mg/kg/日群の雄 1 例及び 40 mg/kg/日群の雌 1 例が投与過誤によりそれぞれ Day 12 及び Day 29 に死亡．
c：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．　斜体は個体値を示す．

(続く)

2.6.7.7.1　ラットにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-046-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		40		200		1000	
動物数	雄：17	雌：17	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄: 12	雌：12	雄：17	雌：17
尿検査 (Day 29)										
検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿量 (%) [a]	11.8 mL	5.0 mL	−11	−8	−55**	−50**	−75**	−52**	−55**	−40**
比重 [b]	1.060	−	1.060	−	1.078**	−	1.080**	−	1.079**	−
pH [b]	8.0	−	8.1	−	8.7*	−	8.6*	−	8.7*	−
たん白質 [c]										
陰性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
疑陽性	3	3	1	1	0	1	0	1	0	2
強陽性	7	7	9	9	2	6	0	3	1	6
極めて強陽性	0	0	0	0	8	2	10	3	9	1
最大陽性	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1
血液学的検査 [b]										
検査例数	12	12	12	12	12	9	11	12 d	12	12
APTT (秒)	16.5	14.0	16.9	13.8	21.9	13.7	40.6**	17.0**	20.5	13.9
PT (秒)	14.4	15.5	14.7	15.5	16.0	15.1	26.8**	16.7 *42.1 (No.4201)*	15.5	15.3
フィブリノゲン濃度 (mg/dL)	−	177.5	−	178.2	−	167.9	−	193.5 *544.9 (No.4201)*	−	180.8
検査例数	12	11	12	12	12	9	11	12	12	12
血小板数 ($\times 10^3/\mu L$)	−	1002	−	1009	−	936	−	1160 *2337 (No.4201)*	−	973
好中球数 ($\times 10^3/\mu L$)	1.59	0.76	1.39	0.67	1.57	0.75	2.53*	1.65**	1.78	0.90
好中球比 (%)	16.4	12.6	14.7	11.5	16.6	12.6	21.4	23.7**	16.3	14.5
好酸球比 (%)	1.1	−	1.3	−	1.0	−	0.4**	−	0.9	−
赤血球数 ($\times 10^6/\mu L$)	−	6.85	−	7.12	−	6.82	−	5.94**	−	6.56
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	−	13.8	−	14.0	−	13.6	−	12.1**	−	13.4
ヘマトクリット値 (%)	−	37.1	−	37.7	−	36.5	−	33.0**	−	36.0
リンパ球比 (%)	−	83.7	−	85.1	−	83.8	−	72.8**	−	81.9
単球比 (%)	−	1.6	−	1.0**	−	1.4	−	1.7	−	1.5

初回投与日を Day 1 とする．　−：特記すべき所見なし．　**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).
a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．尿量の統計学的有意差は実測値に基づく (%の差ではない)　b：平均値および個体値 (動物番号) を示す．
c：所見の認められた例数．d：APTT は 1 例除外のため 11 例.

(続く)

2.6.7.7.1 ラットにおける１ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-046-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		40		200		1000	
動物数	雄：17	雌：17	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄: 12	雌：12	雄：17	雌：17
血液化学的検査 [a]										
検査例数	12	12	12	12	12	11	11	12	12	12
AST (U/L)	62	53	61	54	66	64*	78**	78**	61	56
ALT (U/L)	35	28	35	26	39	36	70**	67**	38	36
ALP (U/L)	884	484	844	472	994	611	1254*	910*	1009	557
総たん白質 (g/dL)	5.55	5.36	5.42	5.30	5.47	5.38	5.12**	4.95*	5.43	5.13
アルブミン/グロブリン比	0.91	1.06	0.91	1.07	0.91	1.10	1.00*	1.06 0.34 *(No.4201)*	0.90	1.04
クロール (mmol/L)	100	–	102	–	102*	–	101	–	101	–
カルシウム (mg/dL)	–	10.0	–	9.8	–	9.9	–	9.6*	–	9.7
カリウム (mmol/L)	–	3.8	–	3.7	–	4.0	–	3.2**	–	3.8
アルブミン (g/dL)	–	2.76	–	2.74	–	2.81	–	2.53 0.89 *(No.4201)*	–	2.60
無機リン (mg/dL)	–	6.6	–	6.9	–	7.1	–	7.3 2.5 *(No.4201)*	–	7.5
総コレステロール (mg/dL)	–	72	–	76	–	59	–	64 216 *(No.4201)*	–	61
アミラーゼ (U/L)	–	1259	–	1318	–	1380	–	1471*	–	1262
総ビリルビン (mg/dL)	–	0.05	–	0.04	–	0.05	–	0.06**	–	0.05
ナトリウム (mmol/L)	–	143	–	143	–	144	–	146**	–	144
器官重量 [b]										
検査例数	12	12	12	12	12	11	11	12	12	12
肝臓	–	9.30 g	–	−6	–	+1	–	+19**	–	+2
腎臓	2.93 g	1.76 g	−1	−1	+5	+6	+6	+24**	+3	+7
脾臓	–	0.50 g	–	−8	–	−3	–	+22**	–	+3
副腎	59.8 mg	65.9 mg	+1	+2	−3	+15	+14	+44**	+5	+8
顎下腺	–	0.40 g	–	+9	–	+6	–	+30**	–	+14**
胸腺	–	462.0 mg	–	−7	–	−11	–	−38**	–	−13
下垂体	–	11.7 mg	–	−7	–	−8	–	−13*	–	−11

－：特記すべき所見なし．　**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).

a：平均値及び個体値 (動物番号) を示す．b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．器官重量の統計学的有意差は実測値に基づく (%の差ではない)

(続く)

2.6.7.7.1　ラットにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-046-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		40		200		1000	
動物数	雄：17	雌：17	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄: 12	雌：12	雄：17	雌：17
剖検所見[a]										
検査例数	12	12	12	12	12	11	11	12	12	12
胸水	0	0	0	0	0	0	0	1 *(No.4201)*	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
複数臓器：蒼白	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎：腫大	0	0	0	0	0	1	1	8##	1	0
脾臓：腫大	0	0	1	0	0	0	1	1	3	0
皮膚：落屑	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
病理組織学的検査[a]										
検査例数	12	12	12	12	12	11	11	12	12	12
皮膚：過角化										
軽度	0	0		0	5	5	11$$	10$$	4	0
中等度	0	0		0	0	0	0	2	0	0
表皮：肥厚										
軽度	0	0		1	1	9$$	2	6$$	0	12$$
中等度	0	0		0	0	0	0	6	0	0
前胃：過角化										
軽度	0	0			0	3	7	7	1	3
副腎：皮質束状帯の肥大										
軽度	0	0		2	1	8$	10$$	9$$	6	7
中等度	0	0		0	0	0	0	3	0	0
副腎：皮質束状帯 単細胞壊死										
軽度	0	0		0	0	0	0	1	0	2
胸腺：皮質リンパ球の減少										
軽度	0	0			0	3	5	8$$	0	3
中等度	0	0			0	0	1	1	0	0
重度	0	0			0	0	0	1	0	0

##：$p < 0.01$ (反応率の Dunnett の多重比較検定).　$：$p < 0.05$,　$$：$p < 0.01$ [累積カイ二乗検定 (Dunn-Sidak 調整)].

a：所見の認められた例数 (動物番号)

(続く)

2.6.7.7.1　ラットにおける１ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-046-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		40		200		1000	
動物数	雄：17	雌：17	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄: 12	雌：12	雄：17	雌：17
病理組織学的検査 [a]										
検査例数	12	12	12	12	12	11	11	12	12	12
脾臓：髄外造血										
軽度	0	0	0	0	0	0	2	5	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
腎臓：糸球体上皮の空胞化										
軽度	0	0			0	0	0	1 *(No.4201)*	0	0
腎臓：ボウマン嚢の上皮の空胞化										
軽度	0	0			0	0	0	1 *(No.4201)*	0	0
回復性の評価：										
評価動物数	5	5							5	5
特記すべき所見										
死亡及び屠殺動物数	0	0							0	0
血液学的検査 [b]										
検査例数	5	4							5	5
血小板数 ($\times 10^3/\mu L$)	887	–							997*	–
リンパ球数 ($\times 10^3/\mu L$)	–	6.16							–	3.66*
好塩基球数 ($\times 10^3/\mu L$)	–	0.02							–	0.00*
剖検所見 [a]										
検査例数	5	5							5	5
脾臓：腫大	0	0							1	0
病理組織学的検査 [a]										
検査例数	5	5							5	5
副腎：皮質束状帯の肥大										
軽度	0	0							1	0

－：特記すべき所見なし.　*：$p < 0.05$ (Aspin-Welch の t 検定).
a：所見の認められた例数 (動物番号).　b：平均値を示す.

2.6.7.7.2　ラットにおける6ヵ月反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Six-Month Oral Toxicity Study of S-888711 in Rats　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：ラット/ Sprague-Dawley
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：6 ヵ月
休薬期間：1 ヵ月
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液

試験番号：S-888711-TF-127-L ([redacted]07360)
試験報告書添付場所：4.2.3.2-02
GLP 適用：適

特記事項：無し
無毒性量：2 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		20		100	
動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：18	雌：18
トキシコキネティクス								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
ルストロンボパグ								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	NE	NE	1.69	2.73	21.5	26.8	31.5	38.5
Day 91	NE	NE	4.69	6.01	22.0	46.7	28.4	64.9
Day 182	NE	NE	3.33	6.18	24.3	70.8	28.6	84.4
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)								
Day 1	NE	NE	21.9	39.2	321	423	483	691
Day 91	NE	NE	48.5	80.7	301	803	435	1110
Day 182	NE	NE	35.7	77.6	391	993	441	1550
(+)-ルストロンボパグ								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	NE	NE	0.0356	0.0337	0.491	0.472	0.465	0.418
Day 91	NE	NE	0.114	0.0656	0.554	0.534	0.258	0.443
Day 182	NE	NE	0.0807	0.0623	0.656	0.763	0.222	0.602
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)								
Day 1	NE	NE	0.388	0.257	6.92	7.20	5.84	6.88
Day 91	NE	NE	1.26	0.782	7.06	8.85	3.20	6.99
Day 182	NE	NE	0.858	0.601	9.34	11.0	2.96	10.3

初回投与日を Day 1 とする.
NE：対照群は投与後 4 時間のみ測定．すべて定量下限未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず.

(続く)

2.6.7.7.2 ラットにおける6ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-127-L ([redacted]07360)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		20		100	
動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：18	雌：18
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数[a]	0	0	1[b]	0	0	0	0	0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
摂水量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査								
たん白質：陽性[c]								
Week 13	1	0	0	0	7	3	5	9
Week 26	3	1	4	2	6	1	7	7
血液学的検査[d]								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
PT (秒)	11.7	−	13.8	−	14.9	−	17.6**	−
APTT (秒)	20.0	−	21.0	−	21.0	−	23.0**	−
血液化学的検査[d]								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
無機リン (mg/dL)	5.52	−	5.96	−	5.75	−	6.15*	−
ナトリウム (mEq/L)	144.2	143.5	145.0	143.2	145.8**	144.3	146.0**	145.4**
クロール (mEq/L)	104.5	−	104.5	−	106.1**	−	106.1**	−
器官重量[e]								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
肝臓	−	2.604%	−	+4	−	+11**	−	+14**
腎臓								
左	−	1.04 g	−	+10	−	+11	−	+23**
右	−	1.08 g	−	+8	−	+10	−	+25**
卵巣								
左		34 mg		−3		9		−18
右		38 mg		−13		18		−29*

初回投与の週を Week 1 とする．－：特記すべき所見なし．**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定又は Dunnett 型の順位検定).
a：所見の認められた例数．b：Day 179 に死亡．投与過誤による可能性が高い．　c：陽性 (++以上) を示した動物の例数 (実施例数 10 例)．　d：平均値を示す．　e：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．器官重量の統計学的有意差は実測値に基づく (%の差ではない).　(続く)

2.6.7.7.2　ラットにおける６ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-127-L ([redacted]07360)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		20		100	
動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：18	雌：18
剖検所見[a]								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
肝臓：腫大	0	0	0	0	0	0	2	0
副腎：褐色化	0	0	0	0	0	0	2	6
卵巣：淡褐色化		0		0		2		8
病理組織学的検査[a]								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
腎臓：糸球体の鉱質沈着								
ごく軽度	0	0	0	0	1	10	3	10
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
腎臓：糸球体の空胞化								
ごく軽度	0	0	0	0	1	12	5	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	10
副腎：皮質球状帯の萎縮								
ごく軽度	0	0	0	0	1	4	3	12
副腎：皮質束状帯細胞の脂肪滴減少								
ごく軽度	0	0	0	0	10	12	12	7
軽度	0	0	0	0	0	0	0	5
卵巣：嚢胞化卵胞								
ごく軽度		3		1		1		3
軽度		0		4		4		5
卵巣：黄体減少								
ごく軽度		0		1		0		0
軽度		3		1		0		2
中等度		0		3		3		6
膣：　粘膜上皮の粘液変性								
ごく軽度		1		4		1		6

a：所見の認められた例数.

(続く)

2.6.7.7.2　ラットにおける 6 ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-127-L ([redacted]07360)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		20		100	
動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：18	雌：18
回復性の評価：								
評価動物数	6	6					6	6
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数 [a]	0	0					0	0
血液学的検査 [b]								
検査例数	6	6					6	6
PT (秒)	9.3	–					12.6*	–
APTT (秒)	18.7	–					20.2**	–
病理組織学的検査 [a]								
検査例数	6	6					6	6
腎臓：糸球体の石灰沈着								
ごく軽度	0	0					2	6
腎臓：糸球体の空胞化								
ごく軽度	0	0					2	6
卵巣：嚢胞化卵胞								
ごく軽度		2						3
卵巣：黄体の減少								
ごく軽度		1						0
軽度		1						0
中等度		0						3

－：特記すべき所見なし.　　**：$p < 0.01$, *：$p < 0.05$ (Student の t 検定).

a：所見の認められた例数.　　b：平均値を示す.

2.6.7.7.3　イヌにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験

報告書の題名：One-Month Oral Toxicity Study of RSC-888711 in Dogs　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：8 ヵ月齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雄)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雌)
特記事項：なし
無毒性量：3 mg/kg/日

投与期間：1 ヵ月
休薬期間：1 ヵ月
投与方法：カプセル
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液

試験番号：R-888711-TB-047-L
試験報告書添付場所：4.2.3.2-03
GLP 適用：適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		300	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス										
ルストロンボパグ										
C_{max} (μg/mL)										
Day 1	NC	NC	5.41	5.47	15.88	10.85	16.82	13.26	11.43	8.96
Day 8	NC	NC	5.20	4.77	17.43	10.23	18.27	14.37	16.04	12.28
Day 29	NC	NC	4.77	4.67	16.05	14.70	21.45	16.01	17.14	14.05
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)										
Day 1	NC	NC	44.04	43.93	129.78	103.67	172.70	127.90	116.44	114.36
Day 8	NC	NC	41.86	41.89	148.35	96.70	174.48	141.12	192.54	162.67
Day 29	NC	NC	38.14	41.04	138.49	136.36	200.69	148.13	219.57	179.84
(+)-ルストロンボパグ										
C_{max} (μg/mL)										
Day 1	NC	NC	0.11	0.12	0.32	0.23	0.37	0.30	0.02	0.02
Day 8	NC	NC	0.11	0.11	0.40	0.25	0.46	0.35	0.06	0.06
Day 29	NC	NC	0.10	0.11	0.37	0.35	0.51	0.42	0.08	0.08
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)										
Day 1	NC	NC	0.92	0.92	2.93	2.42	4.11	3.16	0.20	0.36
Day 8	NC	NC	0.93	0.99	3.51	2.46	4.70	3.58	1.06	1.10
Day 29	NC	NC	0.83	0.99	3.23	3.44	4.99	4.16	1.32	1.23

初回投与日を Day 1 とする.　NC：すべて定量下限未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず.

(続く)

2.6.7.7.3　イヌにおける１ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-047-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		300	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
死亡及び屠殺動物数[a]										
一般状態	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+
異常便の排泄頻度の増加[b]	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+
黄色便	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
体重	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
心電図検査[a]										
第２度房室ブロック	−	−	1	1	1	−	−	−	−	−
PR 間隔延長	1	−	1	−	−	−	−	−	1	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液化学的検査[c]										
AST (U/L)										
Day 11	27	28	23	27	33	27	32	36	35	40
Day 25	27	27	25	26	32	27	34	38	39	50**
ALT (U/L)										
Day 11	35	34	26	25	40	34	58	92	87	163*
Day 25	32	30	27	23	39	37	120	145	158	280**

初回投与日を Day 1 とする．　**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定)．　−：特記すべき所見なし．　+：所見あり．
a：所見の認められた例数．　b：少量の泥状便及び水様便．　c：各群の平均値を示す．

(続く)

2.6.7.7.3　イヌにおける１ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-047-L

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		300	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
器官重量[a]										
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓 (%)	−	254.80 g	−	+8	−	+10	−	+10	−	+17*
副腎 (%)	−	918 mg	−	−23*	−	−10	−	−19	−	−16
剖検所見[b]										
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
胆嚢：壁が水腫様	0	0	0	0	0	1	2	1	2	3
病理組織学的検査[b]										
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
胆嚢：粘膜固有層の水腫										
軽度	0	0	0	0	1	1	3	1	3	2
胆嚢：粘膜固有層にリンパ球浸潤										
軽度	0	0	0	0	0	1	2	1	3	2
副腎：皮質束状帯細胞の萎縮										
軽度	0	0	0	0	1	1	3	2	3	2
回復性の評価：										
評価動物数	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
死亡及び屠殺動物数[b]	0	0							0	0
特記すべき所見	−	−							−	−

*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).　　−：特記すべき所見なし.

a：対照群は絶対重量の実測値を記載. 投与群は対照群値に対する変化率を記載.　　b：所見の認められた例数.

2.6.7.7.4　イヌにおける 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (追加)

報告書の題名：One-Month Oral Toxicity Study of RSC-888711 in Dogs (Supplement)　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：10 ヵ月齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：1 ヵ月
休薬期間：なし
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液

試験番号：R-888711-TB-091-L
試験報告書添付場所：4.2.3.2-04
GLP 適用：適

特記事項：媒体を変更し，心電図への影響を検討
無毒性量：－

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス						
ルストロンボパグ						
C_{max} (μg/mL)						
Day 1	NC	NC	2.73	2.60	5.46	5.11
Day 29	NC	NC	3.11	4.22	6.26	9.16
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)						
Day 1	NC	NC	28.15	27.71	67.97	82.44
Day 29	NC	NC	57.48	56.66	83.72	153.40
(+)-ルストロンボパグ						
C_{max} (μg/mL)						
Day 1	NC	NC	0.04	0.03	0.07	0.07
Day 29	NC	NC	0.05	0.07	0.09	0.13
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)						
Day 1	NC	NC	0.24	0.32	1.05	1.09
Day 29	NC	NC	0.81	0.95	1.19	2.17
特記すべき所見						
死亡及び屠殺動物数 [a]	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－

初回投与日を Day 1 とする.　　－：特記すべき所見なし.　　NC：すべて定量下限未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず.
a：所見の認められた例数.

2.6.7.7.5　イヌにおける 3 ヵ月反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study of S-888711 in Dogs　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：8-9 ヵ月齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：3 ヵ月
休薬期間：1 ヵ月
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液

試験番号：S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)
試験報告書添付場所：4.2.3.2-05
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：10 mg/kg/日 (雄), 80 mg/kg/日 (雌)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		80		600	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
トキシコキネティクス								
ルストロンボパグ								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	NC	NC	1.53	1.28	5.51	6.25	17.6	19.8
Day 28	NC	NC	1.48	1.25	6.12	6.62	21.0	24.3
Day 91	NC	NC	1.39	1.25	6.56	7.65	18.9	28.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)								
Day 1	NC	NC	23.1	18.2	77.2	92.2	268	309
Day 28	NC	NC	22.0	13.2	79.6	90.5	281	345
Day 91	NC	NC	18.6	13.8	78.4	96.9	303	374
(+)-ルストロンボパグ								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	NC	NC	NC	NC	0.0735	0.0734	0.187	0.212
Day 28	NC	NC	NC	NC	0.0872	0.0988	0.251	0.281
Day 91	NC	NC	0.0251	0.0245	0.124	0.148	0.247	0.382
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)								
Day 1	NC	NC	NC	NC	0.965	1.14	2.88	3.41
Day 28	NC	NC	NC	NC	1.08	1.29	3.37	4.15
Day 91	NC	NC	0.160	0.0446	1.47	1.92	3.89	4.99

初回投与日を Day 1 とする.　　NC：全サンプル又は多くのサンプルで定量下限未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず.

(続く)

2.6.7.7.5　イヌにおける 3 ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		80		600	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数 [a]	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 [a]								
白色便	0	0	0	0	0	1	7	7
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査 [b]								
血小板 ($10^3/\mu L$)								
Week 13	380	403	416	418	380	393	482*	442
APTT (秒)								
Week 4	22.2	20.9	19.5	19.7	18.7	19.5	18.6*	17.9*
Week 13	19.1	18.1	17.3	16.4	17.2	17.1	16.3*	15.9*
血液化学的検査 [b]								
AST (U/L)								
Week 4	30	30	38	26	35	32	40*	39
Week 13	29	31	34	24	38	34	50**	44**
ALT (U/L)								
Week 4	33	38	37	33	38	37	155**	180*
Week 13	34	36	32	28	46	43	363**	204**
CK (U/L)								
Week 13	145	145	169	153	177	161	217**	204**
総コレステロール (mg/dL)								
Week 4	135	119	119	120	125	139	172*	186**
Week 13	133	122	124	125	127	152	178	202**

投与 1 週目を Week 1 とする.　　**：$p < 0.01$, *：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).　　－：特記すべき所見なし.
a：所見の認められた例数.　　b：各群の平均値を示す.

(続く)

2.6.7.7.5　イヌにおける3ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-126-L ([redacted]07361)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		80		600	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量[a]	236 g	206 g	+12	+17*	+13	+7	+24**	+26**
肝臓								
剖検所見[b]								
検査数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎：褐色化	0	0	0	0	0	0	3	4
病理組織学的検査[b]								
検査数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎：皮質の脂肪滴減少								
軽度	0	0	0	0	2	0	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	3	3
十二指腸：粘膜固有層に脂肪様空胞								
軽度	0	0	0	0	2	0	2	0
空腸：粘膜固有層に脂肪様空胞								
軽度	0	0	0	0	2	0	3	3
回復性の評価：								
評価動物数	3	3	0	0	0	0	3	3
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数[b]	0	0					0	0
病理組織学的検査[b]								
副腎：皮質の脂肪滴減少								
軽度	0	0					2	0
十二指腸：脂肪様空胞								
軽度	0	0					1	1

**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).　　－：特記すべき所見なし.

a：対照群は絶対重量の実測値を記載．投与群は対照群値に対する変化率を記載.　　b：所見の認められた例数.

2.6.7.7.6　イヌにおける 9 ヵ月反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Nine-Month Oral Toxicity Study of S-888711 in Dogs　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：6-8 ヵ月齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雄)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雌)
特記事項：なし
無毒性量：3 mg/kg/日 (雄), 10 mg/kg/日 (雌)

投与期間：9 ヵ月
休薬期間：1 ヵ月
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液

試験番号：S-888711-TF-163-L ([redacted]055-072)
試験報告書添付場所：4.2.3.2-06
GLP 適用：適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		100	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
トキシコキネティクス								
ルストロンボパグ								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	NC	NC	0.309	0.394	1.09	1.37	7.38	7.99
Day 91	NC	NC	0.467	0.564	1.79	1.16	10.9	7.37
Day 182	NC	NC	0.377	0.350	1.42	1.27	8.00	6.99
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)								
Day 1	NC	NC	3.80	5.47	15.3	18.1	97.3	123
Day 91	NC	NC	5.19	6.82	22.8	15.0	137	106
Day 182	NC	NC	4.33	4.24	20.3	14.2	107	108
(+)-ルストロンボパグ								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.116	0.121
Day 91	NC	NC	NC	NC	0.0337	NC	0.216	0.147
Day 182	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.122	0.111
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)								
Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.59	1.94
Day 91	NC	NC	NC	NC	0.206	NC	2.64	2.13
Day 182	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.71	1.80

初回投与日を Day 1 とする.　　NC：全サンプル又は多くのサンプルで定量下限未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず.

(続く)

2.6.7.7.6　イヌにおける 9 ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-163-L ([redacted]055-072)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		100	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数 [a]	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液化学的検査 [b]								
ALT (U/L)								
Week 13	–	34.1	–	29.5	–	28.3	–	48.6* *65(No.40)* *61(No.42)*
Week 26	–	–	–	–	–	–	–	*94(No.40)* *65(No.42)*
Week 39	–	34.1	–	35.3	–	54.3 *124(No.29)*	–	54.4* *66(No.40)* *76(No.41)*
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–

投与 1 週目を Week 1 とする.　　*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).　　－：特記すべき所見なし.
a：所見の認められた例数.　　b：各群の平均値及び個体値 (動物番号) を示す.

(続く)

2.6.7.7.6　イヌにおける 9 ヵ月反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-163-L ([redacted]055-072)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		100	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
病理組織学的検査 [a]								
検査数	4	4	4	4	4	4	4	4
胆嚢：粘膜上皮空胞化								
極軽度	0	0	0	0	2	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	4	3
副腎：皮質の脂肪滴減少								
極軽度	0	0	0	0	0	0	2	2
回復性の評価：								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数 [a]	0	0					0	0
病理組織学的検査 [a]								
検査数	3	3					3	3
胆嚢：粘膜上皮空胞化								
極軽度	0	0					2	1

a：所見の認められた例数.

2.6.7.7.7　イヌ 9 ヵ月反復経口投与毒性試験における胆嚢の追加病理組織学的評価

報告書の題名：Supplemental Histopathological Evaluation of the Gallbladder in Nine-Month Oral Toxicity Study of S-888711 in Dogs　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：イヌ/ビーグル
試験開始週齢：6-8 ヵ月齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雄)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (雌)
投与期間：9 ヵ月
休薬期間：1 ヵ月
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液
試験番号：S-888711-TB-265-L
試験報告書添付場所：4.2.3.2-07
GLP 適用：適

特記事項：イヌ 9 ヵ月反復経口投与毒性試験 [2.6.7.7.6 項参照] の胆嚢粘膜上皮で認められた空胞について精査する.

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		100	
動物数	雄：7	雌：7	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：7	雌：7
病理組織学的検査 [a]								
検査数	4	4	4	4	4	4	4	4
胆嚢：粘膜上皮空胞化								
オイルレッド O 染色　陽性	0	0	0	0	1	1	4	4
ズダンブラック B 染色　陽性	0	0	0	0	1	1	4	4
アルシアンブルー–PAS 染色　陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
回復性の評価								
評価動物数	3	3					3	3
病理組織学的検査 [a]								
検査数	3	3					3	3
胆嚢：粘膜上皮空胞化								
オイルレッド O 染色　陽性	0	0					2	2
ズダンブラック B 染色　陽性	0	0					2	2
アルシアンブルー–PAS 染色　陽性	0	0					0	0

a：所見の認められた例数.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：Reverse Mutation Test of RSC-888711 with Bacteria　　被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：R-888711-TB-060-L
菌株：TA98，TA100，TA1535，TA1537，WP2*uvrA*　　プレート数：2　　試験報告書添付場所：4.2.3.3-01
代謝活性化系：フェノバルビタール及び5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝S9，S9 mix中に10 vol%　　分析細胞数/培養：－
溶媒：　　被験物質：ジメチルスルホキシド (DMSO)　　陽性対照：DMSO　　GLP適用：適
処理：プレインキュベーション法，48時間　　処理年月：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
細胞毒性：代謝活性化系非存在下TA1535及びTA1537，及び代謝活性化系存在下TA1537の2500 μg/プレート以上の用量において細胞毒性が見られた
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/プレート)	本試験 (1) 復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化系なし	陰性対照 (DMSO)	100 μL/プレート	14	101	10	10	31
	ルストロンボパグ	156	18	83	9	10	33
		313	7	98	12	10	27
		625	10	100	7	10	26
		1250+	17	95	9	9	27
		2500+	10	107	8*	5*	30
		5000+	10	89	6*	4*	23
	AF-2	0.01		446			221
		0.1	678				
	NaN_3	0.5			465		
	9AA	80				709	
代謝活性化系あり	陰性対照 (DMSO)	100 μL/プレート	26	120	13	31	44
	ルストロンボパグ	156	23	119	16	20	37
		313	21	110	14	23	38
		625	29	114	13	14	38
		1250+	34	103	12	15	34
		2500+	13	98	9	5*	27
		5000+	11	71	8	7*	30
	2AA	0.5	339				
		1		1207			
		2			291	412	
		10					723

+：被験物質の沈殿，*：生育阻害 (背景細菌叢の減少).
AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド，NaN_3：アジ化ナトリウム，9AA：9-アミノアクリジン塩酸塩，2AA：2-アミノアントラセン

(続く)

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (続き)

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/プレート)	本試験 (2) 復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化系なし	陰性対照 (DMSO)	100 μL/プレート	15	113	10	18	34
	ルストロンボパグ	156	18	96	11	7	30
		313	19	88	9	8	28
		625	14	86	12	7	30
		1250+	14	99	7	13	27
		2500+	12	88	9*	9*	40
		5000+	11	88	7*	10*	42
	AF-2	0.01		481			172
		0.1	566				
	NaN_3	0.5			429		
	9AA	80				533	
代謝活性化系あり	陰性対照 (DMSO)	100 μL/プレート	23	112	7	23	40
	ルストロンボパグ	156	22	113	8	18	30
		313	25	120	9	24	35
		625	18	102	11	23	53
		1250+	20	104	12	20	28
		2500+	17	95	10	16*	32
		5000+	9	92	11	11*	38
	2AA	0.5	368				
		1		1116			
		2			354	400	
		10					980

+：被験物質の沈殿，*：生育阻害 (背景細菌叢の減少).

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド，NaN_3：アジ化ナトリウム，9AA：9-アミノアクリジン塩酸塩，2AA：2-アミノアントラセン

2.6.7.8.2 ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：Chromosomal Aberration Test of RSC-888711 in Cultured Chinese Hamster Lung Cells　　被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　　独立して実施した試験数：1　　試験番号：R-888711-TF-061-L ([redacted]06-061)
細胞：チャイニーズハムスター肺由来培養細胞　　プレート数：2　　試験報告書添付場所：4.2.3.3-02
代謝活性化系：フェノバルビタール及び5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝S9，S9 mix 中に5 vol%　　分析細胞数/培養：100
溶媒：　　被験物質：DMSO　　陽性対照：蒸留水　　GLP 適用：適
処理：6時間処理後18時間再培養 (代謝活性化系存在下及び非存在下)，24時間処理 (代謝活性化系非存在下)　　処理年月：20[redacted]年[redacted]月
細胞毒性：すべての処理条件において用量依存的に細胞毒性が発現した.
遺伝毒性：なし

代謝活性化	処理時間 [a]	被験物質	用量 (μg/mL)	細胞毒性 [b] (相対細胞増殖率，%)	構造異常細胞の出現頻度 [c] (%)	倍数性細胞の出現頻度 [d] (%)
代謝活性化系なし	6－18	陰性対照 (DMSO)	1 vol%添加	100	3.0	0.0
		ルストロンボパグ	22.2	95	1.0	0.0
			33.3	92	0.5	0.0
			50.0	65	3.0	0.5
			75.0	42	NA#	NA#
		マイトマイシンC	0.1	NA	41.0*	0.5
代謝活性化系あり	6－18	陰性対照 (DMSO)	1 vol%添加	100	1.0	0.5
		ルストロンボパグ	19.8	119	2.5	0.0
			29.6	100	3.0	0.0
			44.4	101	1.5	0.5
			66.7	81	NA#	NA#
		シクロホスファミド	10	NA	63.5*	0.0
代謝活性化系なし	24－0	陰性対照 (DMSO)	1 vol%添加	100	3.0	1.0
		ルストロンボパグ	14.8	103	4.0	0.0
			22.2	80	2.5	0.5
			33.3	54	2.5	0.5
			50.0	49	NA#	NA#
		マイトマイシンC	0.05	NA	53.0*	0.0

*：$p < 0.01$ [陰性対照値との比較，Fisher の直接確率計算法 (片側検定)].
NA：評価せず.
#：分裂中期像が十分得られなかったため評価できず.
a：処理時間 (hr)－再培養時間 (hr).
b：相対密度を Monocellater™ で測定.
c：200観察細胞中の出現頻度 (ギャップのみを有する細胞は除く).
d：200観察細胞中の出現頻度.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 げっ歯類を用いる小核試験

報告書の題名：Micronucleus Test of RSC-888711 with Mouse Bone Marrow Cells　　被験物質：ルストロンボパグ

試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種/系統：マウス/Crlj:CD1(ICR)
週齢：9 週齢
評価した細胞：多染性赤血球
分析細胞数/動物数：2000
特記事項：なし
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：なし

処理計画：2 日間連続投与
計測時間：最終投与 24 時間後
投与方法：経口投与
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液

試験番号：R-888711-TF-062-L ([redacted]06-062)
試験報告書添付場所：4.2.3.3-03
GLP 適用：適
処理年月：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

被験物質	投与量 (mg/kg)	投与回数	性別/動物数	小核を有する多染性赤血球出現頻度 (%)[a] (平均値 ± 標準偏差)	多染性赤血球/赤血球数[b] (平均値 ± 標準偏差)
陰性対照 (PEG/Tween 80)	0	2	5M	0.13 ± 0.10	52.0 ± 8.8
ルストロンボパグ	500	2	5M	0.10 ± 0.12	49.9 ± 4.4
	1000	2	5M	0.15 ± 0.08	55.2 ± 4.3
	2000	2	5M	0.18 ± 0.10	53.4 ± 5.7
シクロホスファミド[c]	50	1	5M	2.55 ± 0.51*	50.9 ± 12.5

*：$p \leq 0.05$ (陰性対照値との比較，Fisher の直接確率計算法).
PEG/Tween 80：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液.
a：多染性赤血球 2000 個中の小核保有多染性赤血球数.
b：全赤血球 1000 個中の多染性赤血球数.
c：陽性対照，単回投与.

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 重要な試験以外の試験 (がん原性予備試験)

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
マウス /Crl: CD1 (ICR)[a]	強制経口	13 週間	0, 10, 40, 120	雄/10, 雌/10	≧10：血漿中リンの高値，雄；血漿中ビリルビンの高値，雌；血漿中トリグリセリドの低値 120：雄；ALT，AST，血漿中尿素の高値，雌；血漿中アルカリホスファターゼの高値 トキシコキネティクス成績	S-888711-TF-209-L ([redacted]0006)	4.2.3.4-03

	雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	10	40	120	10	40	120
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)						
投与 1 日後	67.9	273	874	35.0	227	503
投与 4 週目	76.4	362	841	24.0	155	463
投与 13 週目	97.1	200	714	39.0	220	534
C_{max} (μg/mL)						
投与 1 日後	5.09	23.2	65.0	6.13	18.0	38.0
投与 4 週目	8.38	36.2	64.1	5.01	15.1	33.5
投与 13 週目	8.83	25.4	60.1	4.53	15.3	39.3
T_{max} (hr)						
投与 1 日後	4	4	8	4	4	8
投与 4 週目	4	4	8	2	4	8
投与 13 週目	4	4	4	4	8	4

a：投与開始時 41～47 日齢.

(続く)

2.6.7.10.1 重要な試験以外の試験 (がん原性予備試験) (続き)

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
ラット /Crl: CD (SD)[a]	強制経口	13 週間	0，10，20，100	雄/10，雌/10	10：雌；副腎の暗色化 ≧10：雌；副腎皮質束状帯の肥大 ≧20：雄；血漿中アルブミンの高値，副腎の暗色化，副腎皮質束状帯の肥大，雌；血漿中カリウムの低値 100：雌；ALT，AST の高値，副腎の暗色化 トキシコキネティクス成績 雄 / 雌 投与量 (mg/kg/日) 10 20 100 / 10 20 100 AUC_{0-24hr} (μg·hr/mL) 投与 1 日後 97.7 160 371 / 125 208 526 投与 4 週目 66.1 134 200 / 162 361 451 投与 13 週目 77.2 142 148 / 220 379 624 C_{max} (μg/mL) 投与 1 日後 7.85 12.1 22.9 / 8.65 14.0 31.7 投与 4 週目 5.77 15.9 14.5 / 12.4 22.1 27.0 投与 13 週目 5.63 10.7 12.4 / 12.4 25.6 35.4 T_{max} (hr) 投与 1 日後 4 4 4 / 4 4 8 投与 4 週目 4 4 2 / 4 8 2 投与 13 週目 8 4 4 / 4 4 8	S-888711-TF-208-L ([redacted]0007)	4.2.3.4-04

a： 投与開始時 33～39 日齢.

2.6.7.10.2 マウスにおける 104 週間がん原性試験

報告書の題名：Carcinogenicity Study (Gavage) of S-888711 in Mice for 104 Weeks　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：マウス/Crl: CD1 (ICR)
試験開始週齢：34～40 日齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与期間：104 週間
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：100%ポリエチレングリコール 400/懸濁液
対照群の処理：水及び媒体
試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)
試験報告書添付場所：4.2.3.4-01
GLP 適用：適

高用量の設定根拠：薬物動態学的指標 (血漿中薬物濃度)
特記事項：投与 13 及び 26 週目の各採血日の 3 時点の TK 測定のために，対照群を含む各投与群に雌雄各 3 匹を追加して，採血後試験から除外した (時点屠殺による採血).

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス [a]											
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	投与 13 週目	NC	NC	NC	NC	24.1	5.41	52.7	31.1	177	168
	投与 26 週目	NC	NC	NC	NC	15.3	8.59	83.3	28.0	227	124
C_{max} (μg/mL)	投与 13 週目	NC	NC	NC	NC	1.94	0.417	4.20	2.33	14.2	13.6
	投与 26 週目	NC	NC	NC	NC	1.18	0.633	6.52	2.44	18.7	9.60
動物数											
開始時		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡/瀕死による屠殺		27	38	29	33	26	32	33	34	26	40
最終剖検例数		33	22	31	27	34	28	27	26	34	20
生存率 (%)		55	37	52	45	57	47	45	43	57	33
体重 (%) [b, c]		+4.7	−2.1	46.6 g	42.0 g	+1.3	−0.2	−0.4	-0.5	−0.6	−0.2
摂餌量 (%) [d, c]		0	−2.9	36 g/週	34 g/週	+5.6	0	+2.8	−2.9	0	−2.9
一般状態		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

−：特記すべき所見なし.　　NC：算出せず.
a：各群の平均値を示す．対照群はいずれも定量下限値未満 (BLQ; <20 ng/mL) であったため，TK パラメータを算出せず.
b：104 週目．媒体対照群は平均値を示す.　　c：水対照群及び投薬群は媒体対照群との差を%で示す.　　d：104 週間の平均値.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
胸部大動脈：	癌，転移性	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	2	0	0	0	2	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	5	12	2	7	1	15	2	8	5	11
	悪性胸腺腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
気管：	組織球性肉腫，転移性	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	10	2	7	1	11	1	9	3	14
肺 (気管支含む)：	細気管支肺胞腺腫	15	10	19	12	20	9	18	4	13	10
	細気管支肺胞腺癌	12	8	13	4	10	4	8	6	14	5
	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	1	0	1	0	2	1	1	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	3	1	2	2	2	1	3	0	2
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	7	13	2	14	4	19	3	15	5	13
	悪性胸腺腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1
肝臓：	血管腫	2	1	1	1	2	1	4	0	1	0
	肝細胞腺腫	7	0	6	0	5	0	3	1	7	1
	血管肉腫	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0
	肝細胞癌	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	2	3	1	2	2	2	1	4	1	2
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
肝臓 (続き)：	リンパ腫，転移性	9	14	1	11	4	19	2	15	4	12
	骨肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓：	膵島細胞腺腫	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1
	組織球性肉腫，転移性	1	1	1	1	0	0	1	2	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	6	10	2	10	4	16	2	13	4	14
	肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節：	血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	3	0	1	0	2	1	2	0	2
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	10	14	3	13	4	18	5	14	5	14
腎臓：	尿細管腺腫	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0
	尿細管癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	2	0	1	2	2	1	1	0	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	10	14	2	13	5	18	2	15	6	14
膀胱：	組織球性肉腫，転移性	1	2	0	0	0	1	0	2	0	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	5	13	1	8	4	19	2	12	2	15
	肉腫，転移性	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓：	血管腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
心臓 (続き)：	組織球性肉腫，転移性	1	0	1	1	0	1	0	3	0	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	5	9	2	9	4	19	2	9	5	12
	悪性胸腺腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
脾臓：	血管腫	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	3	0	1	0	2	1	2	0	2
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	10	16	5	14	6	22	3	16	6	14
	肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺：	悪性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	4	0	1	0	2	0	2	0	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	8	18	3	17	3	23	3	17	5	15
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺：	濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	6	1	7	4	10	2	2	0	8
上皮小体：	リンパ腫，転移性	1	0	0	1	0	3	1	2	0	1

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
副腎：	皮質腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	被膜下細胞腺腫	6	1	1	1	5	1	2	2	9	1
	悪性褐色細胞腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	被膜下細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	2	1	1	0	2	1	2	0	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	5	10	2	8	2	13	2	7	4	14
胆嚢：	乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	1	0	2	1	0	0	0
	リンパ腫，転移性	4	8	0	8	1	10	1	8	2	7
下垂体：	腺腫，前葉	0	1	0	3	0	5	1	4	1	3
	癌，前葉	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	1	0	2	0	7	0	1	2	1
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
下顎リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	0	0	2	1	2	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	10	13	1	13	4	18	3	13	5	16
唾液腺：	癌，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	6	11	1	10	3	20	2	14	4	14

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
舌：	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	3	1	5	1	8	2	4	3	6
胃：	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	1	0	3	0	1
	骨肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	2	1	2	1	0	1	0	0	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	7	11	1	13	5	24	3	13	5	15
	肉腫，転移性	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
食道：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	0	2	0	4	0	7	1	5	1	5
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸：	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	4	8	0	7	2	6	2	5	2	3
回腸：	組織球性肉腫，転移性	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	8	1	5	3	14	1	9	1	6

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
パイエル板：	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	6	9	1	6	4	19	2	12	3	9
結腸：	腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	6	1	6	2	16	1	6	0	7
空腸：	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	7	0	8	3	16	1	3	1	4
盲腸：	平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	9	0	6	1	12	2	5	2	7
	肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
直腸：	癌，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	4	0	8	3	15	1	5	1	8

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
乳腺：	線維腺腫	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	悪性腺棘細胞腫	0	2	0	2	0	0	0	1	0	0
	腺癌	0	5	0	2	0	6	0	2	0	1
	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	11	1	7	2	16	2	9	3	13
	リンパ腫，鼠径リンパ節，転移性	4	3	0	3	1	2	0	4	2	2
	肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚：	線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	毛包上皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫	0	0	2	0	0	0	4	1	2	0
	悪性神経鞘腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 (特定不可)	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	1	3	1	3	0	8	1	3	1	3
骨格筋：	線維肉腫	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0
	肉腫 (特定不可)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	5	1	6	2	11	3	6	2	6

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
涙腺：	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	4	9	2	12	3	16	2	16	3	12
眼：	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	6	1	4	2	7	1	5	3	5
ハーダー腺：	腺腫	1	2	5	6	9	4	2	2	9	4
	腺癌	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	4	7	1	7	3	12	2	11	4	8
胸骨 (骨髄含む)：	組織球性肉腫，転移性	1	3	0	2	0	2	1	2	1	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	8	13	3	11	3	21	2	16	4	15
大腿骨 (関節含む)：	血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	1	3	0	2	0	2	1	2	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	9	11	3	12	4	20	2	16	3	15
	肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
坐骨神経：	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	7	2	7	2	9	1	7	2	8
脳：	悪性髄膜腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	髄膜肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
脳 (続き)：	癌，転移性	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	1	1	2	1	7	0	5	3	2
	悪性神経鞘腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脊髄，頸部	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	3	1	1	0	7	0	3	2	1
脊髄，胸部	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	0	1	0	1	0	5	1	3	2	1
脊髄，腰部	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	3	1	2	0	6	1	3	2	2
前立腺：	組織球性肉腫，転移性	2	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	7	NA	2	NA	4	NA	1	NA	4	NA
精嚢：	腺腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
	組織球性肉腫，転移性	2	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	5	NA	2	NA	2	NA	2	NA	3	NA
精巣上体：	悪性神経鞘腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
	組織球性肉腫，転移性	2	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	5	NA	2	NA	3	NA	2	NA	5	NA

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
精巣：	間細胞腺腫	1	NA	4	NA	1	NA	2	NA	7	NA
	組織球性肉腫，転移性	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	3	NA
視神経：	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	1	0	2	1	4	0	2	3	0
卵巣：	嚢胞腺腫	NA	0	NA	2	NA	0	NA	1	NA	1
	顆粒膜細胞腫	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	1
	血管腫	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	1
	黄体腫	NA	2	NA	3	NA	1	NA	2	NA	2
	管状腺腫	NA	1	NA	3	NA	2	NA	1	NA	3
	絨毛癌	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	悪性顆粒膜細胞腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	癌，転移性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	2	NA	1	NA	1	NA	3	NA	2
	白血病，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	リンパ腫，転移性	NA	13	NA	12	NA	25	NA	15	NA	14
	肉腫，転移性	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
膣：	血管腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	扁平上皮乳頭腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	基底扁平上皮癌	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	平滑筋肉腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	腺棘細胞腫，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
	白血病，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
膣 (続き)：	リンパ腫，転移性	NA	9	NA	5	NA	13	NA	6	NA	9
	肉腫，転移性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
子宮：	脱落膜腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	内膜腺腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	内膜/腺腫様ポリープ	NA	13	NA	15	NA	17	NA	16	NA	13
	血管腫	NA	2	NA	4	NA	0	NA	2	NA	0
	平滑筋腫	NA	6	NA	1	NA	1	NA	3	NA	4
	内膜腺癌	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	内膜間質肉腫	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
	血管肉腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	平滑筋肉腫	NA	0	NA	3	NA	2	NA	1	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	3	NA	2	NA	0	NA	4	NA	3
	白血病，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	リンパ腫，転移性	NA	11	NA	11	NA	18	NA	14	NA	12
子宮頸部：	平滑筋腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	3	NA	2	NA	0	NA	2	NA	2
	白血病，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	リンパ腫，転移性	NA	9	NA	5	NA	16	NA	8	NA	8
	肉腫，転移性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
喉頭：	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	3	4	2	5	2	11	2	7	3	6
包皮腺：	リンパ腫，転移性	4	NA	0	NA	2	NA	2	NA	2	NA

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
陰核腺：	腺癌	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	癌，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	白血病，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	リンパ腫，転移性	NA	7	NA	4	NA	15	NA	8	NA	8
尿管：	組織球性肉腫，転移性	2	1	1	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	6	14	2	11	3	18	3	12	3	11
	肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腋窩リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	0	0	2	1	2	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	9	16	3	11	4	18	3	15	5	14
卵管：	嚢胞腺腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	白血病，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	リンパ腫，転移性	NA	11	NA	7	NA	11	NA	8	NA	8
脂肪組織：	平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪肉腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	5	1	2	0	5	0	1	1	5
	肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腔：	癌，転移性	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
気管支リンパ節：	癌，転移性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	1	1	0	0	0	1	0	1	1	3
縦隔リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	5	0	3	0	7	0	8	0	6
腋窩リンパ節 (右側)：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	4	0	2	1	4	0	5
凝固腺：	組織球性肉腫，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
球海綿体筋：	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
造血器系腫瘍：	組織球性肉腫	2	4	1	3	2	2	1	5	3	4
	悪性リンパ腫	12	19	6	17	8	26	5	19	6	16
	骨髄性白血病	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	リンパ腫，転移性	6	5	0	4	2	6	1	2	2	4
	肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
頭部：	悪性神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腰リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	リンパ腫，転移性	7	8	0	6	2	10	1	8	3	7

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：											
腰リンパ節 (続き)：肉腫，転移性		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
鼠径リンパ節：	血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	2	3	0	1	1	3	1	1	1	0
横隔膜：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膵リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	1	0	7	0	3	0	4	1	4
乳糜槽リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	4	2	0	0	1	2	0	2	2	1
骨：	骨線維腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0
	髄膜腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
尾：	血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 (特定不可)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胆管：	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
不明組織：	癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.2　マウスにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-219-L ([redacted]0015)

投与量 (mg/kg/日)	0 (水対照)		0 (媒体対照)		2		6		20	
評価動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍が認められた動物数[a]：										
血管：　血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
深頸リンパ節：　リンパ腫，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見										
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査-非腫瘍性病変所見	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし.　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

2.6.7.10.3 ラットにおける 104 週間がん原性試験

報告書の題名：Carcinogenicity Study (Gavage) of S-888711 in Rats for 104 Weeks　　被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統：ラット/Crl: CD (SD)　　投与期間：104 週間　　試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)
試験開始週齢：34～40 日齢　　投与方法：強制経口　　試験報告書添付場所：4.2.3.4-02
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　溶媒/投与形態：100%ポリエチレングリコール 400/懸濁液　　GLP 適用：適
対照群の処理：水及び媒体

高用量の設定根拠：毒性による基準
特記事項：投与 13 及び 26 週目の各採血日の 3 時点の TK 測定のために，対照群を含む各投与群に雌雄各 3 匹を追加して，採血後試験から除外した．

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス [a]											
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	投与 13 週目	NC	NC	NC	NC	21.5	12.1	46.0	31.0	110	53.3
	投与 26 週目	NC	NC	NC	NC	17.3	18.4	56.1	44.7	135	83.4
C_{max} (μg/mL)	投与 13 週目	NC	NC	NC	NC	1.62	0.674	3.44	1.73	8.36	2.99
	投与 26 週目	NC	NC	NC	NC	1.13	0.983	3.87	2.44	9.75	4.74
動物数											
開始時		65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
死亡/瀕死による屠殺		41	36	36	40	39	45	35	48	36	47
最終剖検例数		24	29	29	25	26	20	30	17	29	18
生存率 (%)		37	45	45	38	40	31	46	26	45	28
体重 (%) [b, c]		+4.1	+1.8	751 g	496 g	+1.7	−2.2	+2.3	−3.6	−5.6	−7.1
摂餌量 (%) [d, c]		+2.0	+1.4	197 g/週	139 g/週	+0.5	+2.9	+0.5	+2.9	0	+5.0
眼科学的検査		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
一般状態		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
血液化学的検査											
検査数		20		20		20		20		20	
α2 グロブリン濃度 (g/L)		5**	−	4	−	5	−	$3^{\dagger\dagger}$	−	$3^{\dagger\dagger}$	−
尿検査		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

−：特記すべき所見なし．　NC：算出せず．　**：p<0.01 (t 検定)，††：p<0.01 (Williams 検定)．
a：各群の平均値を示す．対照群はいずれも定量下限値未満 (BLQ; <20 ng/mL) であったため，TK パラメータを算出せず．
b：104 週目．溶媒対照群は平均値を示す．　c：水対照群及び投薬群は溶媒対照群との差を%で示す．　d：104 週間の平均値

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
胸部大動脈：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
気管：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺 (気管支含む)：	細気管支肺胞腺腫	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
	癌，転移性	1	3	0	0	0	1	1	0	1	1
	線維性組織球腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	巨細胞腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	2	3	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	2	0	0	0	1	1
	中皮腫，転移性	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腎芽腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	1	0	2	0	1	1
肝臓：	肝細胞腺腫	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	2	0	0	0	1	1
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
膵臓：	腺房細胞腺腫	2	0	3	0	0	0	2	0	1	0
	膵島細胞腺腫	8	2	9	1	8	1	12	2	11	2

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
膵臓 (続き)：	混合細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺房細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵島細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	中皮腫，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節：	血管腫	3	0	0	0	0	0	7	0	3	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓：	腎脂肪腫	1	0	2	0	1	0	0	0	1	0
	尿細管腺腫	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	腎芽腫	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	腎脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	2	0	0	0	1	1
	中皮腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
心臓：	心内膜神経鞘腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	心房大静脈中皮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	2	0	0	0	1	0
脾臓：	血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	2	0	0	0	1	1
	中皮腫，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺：	胸腺腫 (リンパ球性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺：	C 細胞腺腫	0	4	7	7	2	3	7	4	2	2
	濾胞細胞腺腫	4	2	1	0	1	0	0	1	0	2
	C 細胞癌	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2
	濾胞細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
上皮小体：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎：	皮質腺腫	1	0	0	2	1	0	2	3	0	2
	褐色細胞腫	4	1	12	1	9	4	7	1	7	1
	癌，皮質	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫	2	0	1	0	2	0	3	0	2	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体：	腺腫，前葉	26	44	19	41	15	48	30	46	25	47
	癌，前葉	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下顎リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	肉腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
顎下腺：	腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
舌：	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
胃：	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	中皮腫，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸：	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
回腸：	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パイエル板：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸：	血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
盲腸：	平滑筋腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
盲腸 (続き)：	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸：	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺：	腺腫	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	線維腺腫	1	32	1	34	0	30	1	29	0	29
	線維腫	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
	腺棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌	1	12	1	21	0	13	1	12	0	24
	線維肉腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	肉腫 (特定不可)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚：	基底細胞腫	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫	5	0	14	0	12	0	8	2	13	1
	角化棘細胞腫	1	0	1	0	1	0	2	1	0	0
	脂肪線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪腫	3	1	1	0	1	0	1	1	0	0
	粘液腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	1	1	1	0	2	1	2	0	0	1
	基底細胞癌	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	線維肉腫	0	2	1	0	3	0	1	0	1	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
皮膚 (続き)：	悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	血管肉腫	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	脂肪肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	粘液肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 (特定不可)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋：	線維腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
涙腺：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	1	0	0	0	1	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
胸骨 (骨髄含む)：	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0
大腿骨 (関節含む)：	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	肉腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳：	顆粒細胞腫	1	1	2	0	2	0	0	0	2	0
	髄膜腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性星状膠細胞腫	0	0	0	0	2	0	3	1	1	1
	悪性細網症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	髄膜肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	悪性乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	癌，転移性	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0
脊髄，頸部：	悪性星状膠細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	星状膠細胞腫，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
脊髄，胸部：	悪性星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脊髄，腰部：	血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
前立腺：	腺癌	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
	巨細胞腫，転移性	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
	組織球性肉腫，転移性	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
	白血病，転移性	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA
	リンパ腫，転移性	3	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
精嚢：	白血病，転移性	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
精巣上体：	悪性中皮腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精巣：	間細胞腺腫	3	NA	5	NA	1	NA	2	NA	6	NA
	白血病，転移性	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	0	NA	1	NA	2	NA	0	NA	0	NA
卵巣：	顆粒膜細胞腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	管状間質腺腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	平滑筋肉腫	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
	組織球性肉腫，転移性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	白血病，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
膣：	白血病，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
子宮：	内膜腺腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	内膜ポリープ	NA	6	NA	2	NA	10	NA	4	NA	6
	扁平上皮癌	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	白血病，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	肉腫，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
子宮頸部：	内膜ポリープ	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	血管腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	悪性神経鞘腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	間質肉腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	組織球性肉腫，転移性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	白血病，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
喉頭：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
包皮腺：	扁平上皮乳頭腫	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
	白血病，転移性	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
	リンパ腫，転移性	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
陰核腺：	扁平上皮乳頭腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	腺癌	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
	癌，転移性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
	白血病，転移性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
尿管：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
腋窩リンパ節 (左側)：組織球性肉腫，転移性		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	3	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
造血器系腫瘍：	組織球性肉腫	1	0	0	0	0	2	3	0	1	0
	大型顆粒リンパ球白血病	1	0	0	0	2	0	0	0	1	1
	悪性リンパ腫	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄性白血病	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
骨：	骨腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性巨細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
胸腔：	悪性中皮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	癌，転移性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
縦隔リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ腫，転移性	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪組織：	線維腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫，転移性	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)		0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：											
尾：	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 (特定不可)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
鼠径リンパ節：	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膵リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腰リンパ節：	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
鼻甲介：	扁平上皮癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
頭部：	扁平上皮癌	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
深頸リンパ節：	癌，転移性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	組織球性肉腫，転移性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫，転移性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝窩リンパ節：	白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
乳糜槽リンパ節：組織球性肉腫，転移性		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腋窩リンパ節 (右側)：リンパ腫，転移性		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

(続く)

2.6.7.10.3　ラットにおける 104 週間がん原性試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-218-L ([redacted]0014)

投与量 (mg/kg/日)	0 (水対照)		0 (媒体対照)		2	0.5	6	1	20	2
評価動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腫瘍が認められた動物数[a]：										
横隔膜：　中皮腫，転移性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺：　腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎リンパ節：　白血病，転移性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精管：　白血病，転移性	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
特記すべき所見										
剖検所見										
副腎：暗色化	2	3	2	3	3	3	9	12	20	12
病理組織学的検査-非腫瘍性病変所見										
卵巣：顆粒膜細胞過形成	NA	1	NA	0	NA	12	NA	17	NA	19

NA：該当せず.　　a：ルストロンボパグに起因したがん原性はみられなかった.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)[a]	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号[b]	試験報告書添付場所
ラット/Sprague-Dawley	強制経口(Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液)[c]	妊娠 7～17 日	0, 8, 40, 200, 1000	妊娠雌 6～7 例/群	200：全例死亡[d]，活動性低下，体温低下，口周囲の汚れ，腟口出血，被毛の汚れ，体重減少，摂餌抑制，胃のびらん・膨張・潰瘍，胃腺性粘膜の赤色及び暗赤色，脾臓小型化，副腎腫大 40, 1000：体重増加抑制，体重の低値，摂餌抑制，四肢の落屑，被毛の汚れ，胎児体重低下，胸骨分節数低下，胸腰部短小過剰肋骨及び頚部短小過剰肋骨発現率の増加 1000：着床後死亡率及び着床後死亡数の増加傾向，口蓋裂発現率の増加傾向 (2 母動物の 5 胎児，6.2%)	R-888711-TF-082-L (200326P)	4.2.3.5-05
ラット/Sprague-Dawley[e]	強制経口(Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液)[f]	単回 4 日間	8，40，100，200，1000 mg/kg 0，200	単回[g]： 妊娠雌 2～3 例/群 非妊娠雌 3 例/群 反復： 非妊娠雌 5 例/群	なし[h] 反復 200：死亡[i]，体重低下，摂餌抑制，下痢，肛門周囲・鼻口周囲の汚れ，活動性低下及び体温低下，副腎腫大，腎臓皮髄境界部の暗赤色，腺胃部暗赤色・潰瘍，前胃部扁平上皮の過形成，十二指腸変性及び空胞化，盲腸・直腸・結腸に粘膜上皮の変性・壊死	R-888711-TB-098-R	4.2.3.5-06

a：特に記載のない場合，投与量の単位は mg/kg/日．　　b：( ) 内は試験委託先の試験番号．
c：本試験の投与液量は 10 mL/kg で実施した．死亡例及び対照群を含む全群で投与期間中に流涎，軟便，下痢及び肛門周囲の汚れが認められたため，これら変化は媒体の過用量による影響と判断し，ラットにおける胚・胎児発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験，受胎能および初期胚発生に関する試験における投与液量は 2.5 mL/kg とした．　d：妊娠 10，13 及び 15 日に各 2 例が死亡．e：毒性発現における週齢と妊娠の影響を検討した試験．非妊娠雌は 12 から 13 週齢の動物を使用した．　f：本試験の投与液量は 10 mL/kg で実施した．全群で投与翌日又は投与期間中に軟便又は下痢が認められた．
g：妊娠雌は妊娠 7 日に単回投与．　　h：単回投与群はトキシコキネティクス用試験であることから，所見の記載は省略した．
i：投与 4 日及び 5 日に各 1 例が死亡．

(続く)

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験 (続き)

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号[b]	試験報告書添付場所
ウサギ /JW	強制経口 (0.1 w/v% Tween 80 を含む 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液)[c]	2 週間	0 30 100 300 1000	非妊娠雌 3 例/群	なし	R-888711-TF-065-R (250326A)	4.2.3.5-07
ウサギ /JW	強制経口 (0.1 w/v% Tween 80 を含む 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液)[c]	妊娠 6-18 日	0 30 100 300 1000	妊娠雌 6 例/群	1000：胎児体重及び胎盤重量低値傾向	R-888711-TF-081-L (250326P)	4.2.3.5-08

a：特に記載のない場合，投与量の単位は mg/kg/日.　　b：( ) 内は試験委託先の試験番号.

トキシコキネティクス[c]							
動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-24hr} (μg·hr/mL)	
				ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
ラット /Sprague-Dawley	強制経口 (Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液/懸濁液)	8	妊娠雌/2～3	9.77	0.16	169.76	2.70
		40		35.80	0.60	668.26	10.97
		100		67.43	0.96	1236.27	20.09
		200		113.49	1.37	1875.69	28.20
		1000		49.48	0.09	937.94	1.63
		8	非妊娠雌/3	12.07	0.20	215.77	3.50
		40		45.58	0.77	820.17	13.48
		100		80.46	1.09	1525.81	22.05
		200		103.99	1.41	1764.19	26.58
		1000		41.37	0.11	863.76	1.91

c：試験番号：R-888711-TB-098-R (単回投与群) で実施.

(続く)

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験 (続き)

トキシコキネティクス [a]											
動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	C_{max} (μg/mL)				AUC_{0-24hr} (μg·hr/mL)			
				Day 1		Day 14		Day 1		Day 14	
				ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	S-ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
ウサギ /JW	強制経口 (0.1 w/v% Tween 80 を含む 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	0 30 100 300 1000	非妊娠雌/3	NA 2.27 4.97 10.58 24.50	NA 0.06 0.09 0.30 0.50	NA 6.88 8.63 19.97 34.95	NA 0.34 0.39 0.90 1.49	NC 39.52 74.35 206.29 421.40	NC 1.06 1.68 5.09 9.68	NC 132.48 142.74 340.39 575.73	NC 7.21 7.43 16.49 27.57

NA： 測定せず.　　NC： 算出せず.
a：試験番号：R-888711-TF-065-R (試験委託先番号：250326A) で実施.

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

2.6.7.12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：Oral Study for Effects of S-888711 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats　被験物質：ルストロンボパグ

試験計画 ICH4.1.1 に準拠：適
動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley
試験開始週齢：雄：9 週齢
　　雌：10 週齢
初回投与年月日：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
　　雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与期間：雄：交配前 28 日間及び交配期間を経て剖検前日まで
　　雌：交配前 14 日間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 13 日
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液 / 懸濁液
試験番号：S-888711-TF-153-L (100127)
試験報告書添付場所：4.2.3.5-01
GLP 適用：適
特記事項：なし
無毒性量：
　F0 雄：一般毒性：20 mg/kg/日，生殖毒性：100 mg/kg/日
　F0 雌：一般毒性：4 mg/kg/日，生殖毒性：100 mg/kg/日
　F1 胎児：発生毒性：100 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
F0 雄：				
評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態 (発現数)				
四肢の鱗屑	0	0	0	3
体重 (投与 64 日：投与期間終了時) (%)[a]	483 g	+0.4	+4.1	+2.5
体重増加量 (投与 64 日：投与期間終了時) (g)[b]	173	175	193	185
摂餌量 (投与 26 日：交配開始直前) (%)[a]	24.7 g/日	−3.6	+1.2	+1.2
剖検所見	–	–	–	–
器官重量[c]	–	–	–	–
精子検査[d]	–	–	–	–
平均交配所要日数	2.5	2.8	2.8	2.4
交尾動物数 (交尾率，%)[e]	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
授胎動物数 (授胎率，%)[f]	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	18 (90.0)

–：特記すべき所見なし．　a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．
b：投与 1 日を基準にした増加量．　c：精巣，精巣上体，前立腺及び精のう重量　d：精子運動性，精子形態及び精子数
e：交尾率 =(交尾した雄数 / 同居させた雄数) × 100.　f：授胎率 =(授胎した雄数/交尾した雄数) × 100.

(続く)

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

試験番号：S-888711-TF-153-L (100127)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
F0 雌：				
評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態 (発現数)				
交配前及び交配中：四肢の鱗屑	0	0	0	12
妊娠中： 四肢の鱗屑	0	0	2	18
交配前体重 (投与 15 日：交配開始直前) (%)[a]	251 g	−0.8	+0.4	−0.8
妊娠時体重 (妊娠 7 日：投与期間終了時) (%)[a]	289 g	0	+0.7	−1.7
交配前体重増加量 (投与 15 日：交配開始直前) (g)[b]	27	24	26	24
妊娠時体重増加量 (妊娠 7 日：投与期間終了時) (g)[c]	35	33	34	32
交配前摂餌量 (投与 12 日：交配開始直前) (%)[a]	17.5 g/日	+2.9	+9.1	+2.3
妊娠時摂餌量 (妊娠 8 日：投与期間終了翌日) (%)[a]	22.6 g/日	−2.7	−0.4	+3.1
剖検所見	−	−	−	−
平均発情期回数/14 日	3.6	3.7	3.8	3.6
平均交配所要日数	2.5	2.8	2.8	2.4
精子が確認された雌動物数 (交尾率 %)[d]	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
妊娠動物数 (受胎率 %)[e]	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	18 (90.0)
平均黄体数	13.9	14.4	15.0 *	13.4
平均着床数	13.1	13.4	14.2	12.8
平均着床前死亡率 (%)	7.0	6.4	5.1	4.4
F1 胚：				
評価母体数	19	20	20	18
平均生存胚数	12.4	13.0	13.6	12.2
死亡胚数	0.6	0.5	0.7	0.6
平均着床後死亡率 (%)	4.6	3.5	4.6	4.1

ー：−：特記すべき所見なし． *：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定)

a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

b：投与 1 日の体重を基準にして算出した増加量． c：妊娠 0 日の体重を基準にして算出した増加量．

d：交尾率 =(精子が確認された雌数 / 同居させた雌数) × 100． e：受胎率 =(受胎した雌数 / 精子が確認された雌数) × 100．

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Oral Study for Effects of RSC-888711 on Embryo-Fetal Development in Rats　　被験物質：ルストロンボパグ

試験計画 ICH4.1.3 に準拠：適
動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley
交配時週齢：12 週齢
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与期間：妊娠 7-17 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液 / 懸濁液
試験番号：R-888711-TB-106-L (200326)
試験報告書添付場所：4.2.3.5-02
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F0 雌：一般毒性：12.5 mg/kg/日，生殖毒性：80 mg/kg/日
F1 胎児：発生毒性：4 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	12.5	40	80
F0 母動物：					
トキシコキネティクス [a)]					
ルストロンボパグ					
C_{max} (μg/mL)					
妊娠 7 日	ND	3.69	13.09	33.52	36.04
妊娠 17 日	ND	6.78	21.85	62.73	52.63
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)					
妊娠 7 日	NC	64.08	244.00	631.00	687.41
妊娠 17 日	NC	124.39	392.74	1228.37	1045.44
(+)-ルストロンボパグ					
C_{max} (μg/mL)					
妊娠 7 日	ND	0.06	0.20	0.57	0.43
妊娠 17 日	ND	0.09	0.30	0.87	0.53
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)					
妊娠 7 日	NC	0.82	3.52	10.11	7.64
妊娠 17 日	NC	1.48	5.02	15.93	9.82

ND：定量下限未満 (0.02 μg/mL).　　NC： 算出せず.
a：トキシコキネティクス試験，試験番号：R-888711-TF-106.B1-L で実施 (3 匹/群) .

(続く)

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-106-L (200326)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	12.5	40	80
F0 母動物：					
妊娠動物数：	20	20	20	20	19
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0
流産，早産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0	0
一般状態 (発現数)					
四肢の鱗屑	0	0	0	2	11
体重 (妊娠 18 日：投与終了翌日) (%)[a]	368 g	−1.4	−0.8	−3.8	−4.9*
体重 (妊娠 20 日：帝王切開日) (%)[a]	400 g	−1.5	−1.3	−4.8*	−5.8*
体重増加量 (妊娠 18 日：投与終了翌日) (g)[b]	75	69	70	60**	56**
体重増加量 (妊娠 20 日：帝王切開日) (g)[b]	107	100	99	87**	83**
摂餌量 (妊娠 18 日：投与終了翌日) (%)[a]	27.2 g/日	−0.7	−1.8	−11.0*	−16.2**
剖検所見	−	−	−	−	−
平均黄体数	15.0	14.8	15.1	14.6	15.2
平均着床数	14.5	14.1	13.9	13.7	14.0
平均着床前死亡率 (%)	2.9	4.9	7.5	6.4	7.5
F1 胎児：					
評価母体数	20	20	20	20	19
平均生存胎児数	14.0	13.6	12.8[#]	12.8	13.2
平均吸収胚数	0.6	0.6	1.2	0.9	0.8
平均着床後死亡率 (%)	3.7	4.0	7.8	6.5	5.9
平均胎児体重 (g) 雄	3.98	3.93	3.94	3.92	3.72**
雌	3.73	3.74	3.66	3.67	3.46**
平均胎盤重量 (g) 雄	0.48	0.46	0.48	0.48	0.49
雌	0.46	0.45	0.46	0.47	0.46
性比 (雄/雄+雌)	0.51	0.52	0.57	0.46	0.48
胎盤異常	−	−	−	−	−

−：特記すべき所見なし.　　**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定).　　#：$p < 0.05$ (Steel 検定)

a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

b：妊娠 7 日の体重を基準にして算出した増加量.

(続く)

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-106-L (200326)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	4	12.5	40	80
F1 胎児 (続き)：						
胎児の異常：						
外表異常	評価胎児数 (評価母体数)	279 (20)	271 (20)	255 (20)	255 (20)	251 (19)
	胎児数	0	0	0	0	0
	母体数	0	0	0	0	0
内部器官異常	評価胎児数 (評価母体数)	134 (20)	132 (20)	121 (20)	122 (20)	121 (19)
	胎児数 (%)	3 (2.4)	2 (1.7)	3 (2.3)	2 (1.7)	5 (4.0)
	母体数 (%)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	4 (21.1)
小眼球						
	胎児数 (%)	0	1 (0.8)	0	0	0
	母体数 (%)	0	1 (5.0)	0	0	0
右胸心						
	胎児数 (%)	1 (0.8)	0	0	0	0
	母体数 (%)	1 (5.0)	0	0	0	0
心室中隔膜性部欠損						
	胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0	0
	母体数 (%)	0	0	1 (5.0)	0	0
大動脈弓離断・食道背方鎖骨下動脈						
	胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0	0
	母体数 (%)	0	0	1 (5.0)	0	0
腕頭動脈短小						
	胎児数 (%)	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
	母体数 (%)	0	0	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (15.8)
右鎖骨下動脈起始部位置異常						
	胎児数 (%)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)
	母体数 (%)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	2 (10.5)
内部器官変異	評価胎児数 (評価母体数)	134 (20)	132 (20)	121 (20)	122 (20)	121 (19)
	胎児数 (%)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.9)
	母体数 (%)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	1 (5.3)

(続く)

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 (続き)

試験番号：R-888711-TB-106-L (200326)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	4	12.5	40	80
F1 胎児 (続き)：						
骨格異常	評価胎児数 (評価母体数)	145 (20)	139 (20)	134 (20)	133 (20)	130 (19)
	胎児数 (%)	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.8)
	母体数 (%)	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.3)
胸椎形態異常・腰椎形態異常						
	胎児数 (%)	0	0	0	0	1 (1.8)
	母体数 (%)	0	0	0	0	1 (5.3)
肋骨短小						
	胎児数 (%)	1 (0.7)	0	0	0	0
	母体数 (%)	1 (5.0)	0	0	0	0
骨格変異	評価胎児数 (評価母体数)	145 (20)	139 (20)	134 (20)	133 (20)	130 (19)
	胎児数 (%)	15 (10.4)	44 (31.2)	54 (39.6) ##	108 (81.8) ##	118 (91.2) ##
	母体数 (%)	10 (50.0)	12 (60.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (100.0)
胸腰部短小過剰肋骨						
	胎児数 (%)	12 (8.4)	43 (30.3)	52 (37.7) ##	103 (79.0) ##	115 (89.0) ##
	母体数 (%)	8 (40.0)	12 (60.0)	17 (85.0)	19 (95.0)	19 (100.0)
頚部短小過剰肋骨						
	胎児数 (%)	2 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.8)	14 (9.6)	15 (13.0) #
	母体数 (%)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	6 (30.0)	9 (47.4)
骨化進行度						
	平均胸骨分節数	5.7	5.7	5.8	5.4	5.1 ##
	その他の骨化進行度 [a]	–	–	–	–	–

－：特記すべき所見なし.　　##：$p < 0.01$，#：$p < 0.05$　(Steel 検定)

a：中手骨数，前指基節骨数，前指中節骨数，中足骨数，後趾基節骨数，後趾中節骨数及び仙尾椎体数

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Oral Study for Effects of RSC-888711 on Embryo-Fetal Development in Rabbits　　被験物質：ルストロンボパグ

試験計画 ICH4.1.3 に準拠：適
動物種/系統：ウサギ/JW
交配時週齢：16–17 週
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：妊娠 6–18 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 28 日
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：0.1 w/v% Tween 80 を含む 0.5w/v%メチルセルロース水溶液/懸濁液

試験番号：R-888711-TF-107-L (250326)

試験報告書添付場所：4.2.3.5-03
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F0 雌：一般毒性及び生殖毒性：1000 mg/kg/日
F1 胎児：発生毒性：1000 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	100	300	1000
F0 母動物				
トキシコキネティクス [a]				
ルストロンボパグ				
C_{max} (μg/mL)				
妊娠 6 日	ND	8.24	17.64	23.63
妊娠 18 日	ND	8.10	30.53	37.98
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)				
妊娠 6 日	NC	140.14	331.56	440.47
妊娠 18 日	NC	148.60	661.56	587.76
(+)-ルストロンボパグ				
C_{max} (μg/mL)				
妊娠 6 日	ND	0.21	0.51	0.64
妊娠 18 日	ND	0.37	1.05	1.43
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)				
妊娠 6 日	NC	4.03	8.89	11.91
妊娠 18 日	NC	7.72	22.84	26.20
妊娠動物数	19	18	17	19
死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0

ND：定量下限未満 (0.02 μg/mL).　NC：算出せず
a：主試験の妊娠雌 3 匹/群から採血して測定，試験番号：R-888711-TF-107.B1-L で実施.

(続く)

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (続き)

試験番号：R-888711-TF-107-L (250326)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	100	300	1000
F0 母動物：					
一般状態：		–	–	–	–
体重 (妊娠 19 日：投与終了翌日) (%)[a]		3.60 kg	−0.3	−1.4	+0.3
体重 (妊娠 28 日：帝王切開日) (%)[a]		3.77 kg	−0.3	−1.3	+0.5
体重増加量 (妊娠 19 日：投与終了翌日) (kg)[b]		0.21	0.21	0.18	0.23
体重増加量 (妊娠 28 日：帝王切開日) (kg)[b]		0.38	0.37	0.35	0.41
摂餌量 (妊娠 19 日：投与終了翌日) (%)[a]		182 g	+1.6	+2.2	+3.3
摂餌量 (妊娠 28 日：帝王切開日) (%)[a]		143 g/日	6.3	7.7	14.0
剖検所見		–	–	–	–
平均黄体数		9.5	9.5	9.6	9.1
平均着床数		8.7	8.6	8.8	7.8
平均着床前死亡率 (%)		10.1	10.1	9.8	15.1
F1 胎児：					
評価母体数		19	18	17	19
平均生存胎児数		8.0	8.2	8.2	7.2
平均着床後死亡率 (%)		7.9	4.2	6.4	8.4
平均胎児体重 (g)	雄	37.7	38.7	38.2	38.9
	雌	36.8	38.1	37.6	39.4
平均胎盤重量 (g)	雄	5.49	5.78	6.12	5.93
	雌	5.32	5.59	5.90	5.94
性比 (雄/雄+雌)		0.50	0.44	0.48	0.45
胎盤異常		–	–	–	–
胎児の異常：					
外表異常	価胎児数 (評価母体数)	152 (19)	147 (18)	139 (17)	136 (19)
	胎児数	0	0	0	0
	母動物数	0	0	0	0

－：特記すべき所見なし.
a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す.
b：妊娠 6 日の体重を基準にして算出した増加量.

(続く)

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (続き)

試験番号：R-888711-TF-107-L (250326)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	100	300	1000
F1 胎児 (続き)：				
内部器官異常 評価胎児数 (評価母体数)	152 (19)	147 (18)	139 (17)	136 (19)
胎児数 (%)	2 (1.3)	0	0	2 (1.5)
母体数 (%)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)
小眼球・心室中隔膜性部欠損				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.8)
母体数 (%)	0	0	0	1 (5.3)
肺小型化				
胎児数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
母体数 (%)	1 (5.3)	0	0	0
大動脈狭窄				
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	0	0
母体数 (%)	1 (5.3)	0	0	0
右側鎖骨下動脈起始部位置異常				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.8)
母体数 (%)	0	0	0	1 (5.3)
内部器官変異 評価胎児数 (評価母体数)	152 (19)	147 (18)	139 (17)	136 (19)
胎児数 (%)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.8)
母体数 (%)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.3)
骨格異常 評価胎児数 (評価母体数)	152 (19)	147 (18)	139 (17)	136 (19)
胎児数 (%)	2 (1.2)	0	4 (2.9)	3 (3.2)
母体数 (%)	2 (10.5)	0	4 (23.5)	3 (15.8)
胸椎欠損				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0
母体数 (%)	0	0	1 (5.9)	0
腰椎欠損				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0
母体数 (%)	0	0	1 (5.9)	0

(続く)

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (続き)

試験番号：R-888711-TF-107-L (250326)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	100	300	1000
F1 胎児 (続き)：				
胸椎弓小型化・胸椎体欠損				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (1.8)
母体数 (%)	0	0	0	1 (5.3)
胸椎弓過剰・腰椎弓過剰・腰椎体過剰				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.8) [a]
母体数 (%)	0	0	0	1 (5.3)
胸椎体癒合				
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	0	1 (0.8) [a]
母体数 (%)	1 (5.3)	0	0	1 (5.3)
腰椎弓欠損				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7) [b]	0
母体数 (%)	0	0	1 (5.9)	0
胸骨分節癒合				
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	0	0
母体数 (%)	1 (5.3)	0	0	0
肋骨癒合				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7) [b]	1 (0.8) [a]
母体数 (%)	0	0	1 (5.9)	1 (5.3)
波状肋骨・肩甲骨形態異常・上腕骨形態異常・				
橈骨形態異常・尺骨形態異常				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0
母体数 (%)	0	0	1 (5.9)	0
指(趾)節骨過剰				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.7)
母体数 (%)	0	0	0	1 (5.3)
骨格変異　評価胎児数 (評価母体数)	152 (19)	147 (18)	139 (17)	136 (19)
胎児数 (%)	24 (14.9)	29 (18.1)	36 (25.6)	27 (20.1)
母体数 (%)	13 (68.4)	14 (77.8)	13 (76.5)	12 (63.2)
骨化進行度	–	–	–	–

－：特記すべき所見なし.　　a, b：それぞれ同一胎児.

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

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名：Oral Study for Effects of S-888711 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats　　被験物質：ルストロンボパグ

試験計画 ICH4.1.2 に準拠：適
動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley
投与開始時週齢：12-13 週
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与期間：妊娠 7 日–哺育 20 日
交尾成立日：妊娠 0 日
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：Tween 80 を 5 w/w%含有するポリエチレングリコール 400 溶液 / 懸濁液
同腹児数の調整/非調整：4 匹/性/腹に調整
試験番号：S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)
試験報告書添付場所：4.2.3.5-04
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
　F0 雌：一般毒性及び生殖毒性：12.5 mg/kg/日
　F1 出生児：発生毒性 (F1 出生児の胸腰部短小過剰肋骨を除く)：12.5mg/kg/日
胸腰部短小過剰肋骨：4 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	4	12.5	40
F0 母動物：					
妊娠動物数	23	22	23	23	23
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	1[a]
全児死亡母体数	0	1[b]	0	2[c]	1[d]
一般状態：					
妊娠期間	–	–	–	–	–
哺育期間 (発現数)					
四肢の鱗屑	0	0	0	0	5
粗毛	0	0	0	0	3
剖検所見：	–	–	–	–	–

－：特記すべき所見なし.

a：妊娠 23 日に死亡．この母動物では死亡前に活動性低下及び低体温並びに剖検時に眼球混濁，胸腺・脾臓の小型化及び乳腺未発達が認められた．また，子宮頸部に胎児が認められた.
b：哺育 6 日に全出生児死亡.　　c：哺育 1 日及び 3 日に全出生児死亡.　　d：哺育 1 日に全出生児死亡.

(続く)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	4	12.5	40
F0 母動物 (続き)：					
妊娠時体重 (妊娠 20 日) (%)[a]	433.1 g	−1	−2	−4*[b]	−9**
哺育時体重 (哺育 7 日) (%)[a]	354.5 g	−2	−2	−4*[b]	−8**
哺育時体重 (哺育 21 日：投与終了翌日) (%)[a]	358.8 g	+1	−1	−2	−3
妊娠時体重増加量 (妊娠 20 日) (g)[c]	114.5	115.5	110.6	106.3	90.3**
哺育時体重増加量 (哺育 7 日) (g)[d]	14.2	11.6	22.4	15.3	21.2
哺育時体重増加量 (哺育 21 日) (g)[d]	18.5	28.0	30.4	26.4	40.0[##]
妊娠時摂餌量 (妊娠 20 日) (%)[a]	27.2 g/日	+1	−1	−4	−8*
哺育時摂餌量 (哺育 14 日) (%)[a]	62.8 g/日	−3	−1	−1	−3
哺育時摂餌量 (哺育 20 日：投与最終日) (%)[a]	75.2 g/日	−3	−2	−5	−9*
平均妊娠期間 (日数)	21.91	21.82	22.00	22.07	22.25*
出産動物数 (出産率，%)[e]	23 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (95.7)
分娩異常	−	−	−	−	P
F1 出生児 (離乳前及び離乳児)：					
評価母体数	23	22	23	23	22
平均出生児数/腹	14.2	14.1	13.9	13.8	12.9
平均生存出生児数/腹	14.1	13.9	13.7	13.7	12.5
出生率 (%)[f]	94.05	94.11	92.43	93.07	89.32
出生児性比 (雄/雌+雄)	0.47	0.50	0.50	0.48	0.50
平均死亡出生児数/腹	0.1	0.3	0.2	0.2	0.4
出生時外表異常	−	−	−	−	−
平均生後 4 日後生存率 (%)[g]	96.66	91.56	97.69	90.38	85.89
平均離乳率 (%)[h]	97.83	94.89	99.46	100.00	99.40

−：特記すべき所見なし．P：所見あり．**：$p < 0.01$，*：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定)．　##：$p<0.01$ (Dunnett 型検定)

a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)．

b：体重において，12.5 mg/kg 投与群で妊娠 17～20 日及び哺育 7 日に対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められたが，投与初日 (妊娠 7 日) の体重値が対照群と比べて低値 (対照群比：−3%) であったことに起因すると考えられ，被験物質投与の影響でないと判断した．

c：妊娠 7 日の体重を基準にした増加量．　d：生後 0 日の体重を基準にした増加量．

e：出産率 =(生存出生児を出産した雌数/妊娠雌数) × 100．　f：出生率 =(生存出生児数 / 着床痕数) × 100．

g：生後 4 日生存率 =(生後 4 日同腹児数調整前の生存出生児数 / 生後 0 日生存出生児数) × 100．

h：離乳率 =(生後 21 日生存出生児数 / 生後 4 日同腹児数の調整後の生存出生児数) × 100．

(続く)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		4		12.5		40	
F1 出生児 (離乳後) (続き)：										
平均体重 (g)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
生後 0 日	6.63	6.31	6.40	5.99	6.70	6.32	6.54	6.15	6.44	6.00
生後 21 日 (離乳時)	61.72	60.06	57.76	55.34*	59.48	57.13	57.66	55.48*	53.50**	52.17**
発育分化 [a]	–		–		–		–		P** [b]	
反射・感覚機能 [c]	–		–		–		–		P* [d]	
一般状態	–		–		–		–		–	
剖検所見	–		–		–		–		–	
F1 雄 (離乳後)：										
評価動物数 (生殖機能検査用/行動機能検査用)	46 (23, 23)		41 (21, 20)		46 (23, 23)		42 (21, 21)		41 (21, 20)	
死亡及び切迫殺動物数	0		0		0		0		2 [e]	
一般状態 (発現数)										
尾部：帯状 (環状) 狭窄変化 (生後 32-54 日)	0		0		0		0		9	
体重 (%) [f] 生後 28 日	106.4 g		−7 [#]		−1		−2		−9 [##]	
生後 70 日	477.2 g		-3		−1		−2		−5*	
オープンフィールドテスト (5 週齢) [g]	–		–		–		–		–	
水迷路試験 (6-7 週齢) [h]	–		–		–		–		–	

－：特記すべき所見なし.　　P：所見あり.　　**：$p < 0.01$, *：$p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定). ##：$p < 0.01$, #：$p < 0.05$ (Dunnett 型検定).

a：耳介展開 (生後 4 日), 切歯萌出 (生後 11 及び 13 日) 並びに眼瞼開裂 (生後 14 及び 16 日) を実施.

b：眼瞼開裂完了率において, 生後 14 日の雄児で対照群と比較して有意な低値が認められた.

c：正向反射 (生後 1 日), 背地走性 (生後 5, 10 及び 15 日), 眼瞼反射 (生後 20 日), プライエル反射 (生後 20 日) 並びに痛覚反射 (生後 20 日) を実施.

d：背地走性スコアにおいて, 生後 5 日の雌雄児及び生後 10 日の雄児で対照群と比較して有意な低値が認められた.

e：生後 23 日及び 39 日に死亡. これらの動物は同腹児であり, 離乳前から顕著な体重の低値 (最終体重：生後 23 日死亡例は 25 g, 生後 39 日死亡例は 44 g) を示し, 死亡前に活動性低下, 粗毛又は軟便が認められた. 剖検では胸腺の小型化が認められた.

f：対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

g：3 分間の区画移動数, 立ち上がり回数, 身づくろい回数及び排便回数を評価した.

h：Biel 型水迷路試験： 初日は直線経路 (3 試行, 最大 2 分間), 2～4 日目は Biel 型水迷路による試行 (3 試行/日, 最大 3 分間) を実施. 各試行でのエラー回数とゴールまでの到達時間を評価した.

(続く)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	4	12.5	40
F1 雄 (離乳後) (続き)：					
包皮分離 (完了率，%)　生後 45 日	82.6	66.7	69.6	57.1	55.0
生後 49 日	100.0	90.5	100.0	100.0	90.0
交配平均所要日数 [a]	3.0	2.9	3.8	3.3	2.8
交尾動物数 (交尾率，%) [a, b]	22/23 (95.7)	20/21 (95.2)	20/23 (87.0)	20/21 (95.2)	18/20 (90.0)
授胎動物数 (授胎率，%) [a, c]	21/22 (95.5)	19/20 (95.0)	20/20 (100.0)	20/20 (100.0)	16/18 (88.9)
剖検所見	–	–	–	–	–
病理組織学的検査 [d]	–	–	–	–	–
F1 雌 (離乳後)：					
評価動物数 (生殖機能検査用/行動機能検査用)	46 (23，23)	42 (21，21)	46 (23，23)	42 (21，21)	42 (21，21)
死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0	0
一般状態 (発現数)					
尾部：帯状 (環状) 狭窄変化 (生後 32, 33, 35-43 日)	0	0	0	0	2
交配前体重 (%) [e]　生後 28 日	99.5 g	−8 [##]	−3	−5	−10 [##]
生後 70 日	280.1 g	−2	0	0	−3
妊娠時体重 (妊娠 15 日) (%) [e]	395.5 g	+1	-3	+3	0
オープンフィールドテスト (5 週齢) [f]	–	–	–	–	–
水迷路試験 (6～7 週齢) [g]	–	–	–	–	–
膣開口 (完了率，%)　生後 35 日	82.6	85.7	91.3	81.0	76.2
生後 40 日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
発情期回数 (回数 / 2 週間)	3.5	3.5	3.6	3.4	3.4
平均性周期日数	4.07	4.31	4.08	4.16	4.07

－：特記すべき所見なし．##：$p < 0.01$ (Dunnett 型検定)
a：第 1 及び第 2 交配を含めた成績．　b：交尾率 =(交尾した雄数/同居させた雄数) × 100.　c：授胎率 =(授胎した雄数/交尾した雄数) × 100.
d：第 1 交配において交尾不成立雄並びに不妊であった雌の相手雄の精巣，精巣上体，精嚢及び前立腺を評価した．
e：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)．
f：3 分間の区画移動数，立ち上がり回数，身づくろい回数及び排便回数を評価した．
g：Biel 型水迷路試験：　初日は直線経路 (3 試行，最大 2 分間)，2～4 日目は Biel 型水迷路による試行 (3 試行/日，最大 3 分間) を実施．各試行でのエラー回数とゴールまでの到達時間を評価した．

(続く)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	4	12.5	40
F1 雌 (離乳後) (続き)：					
平均交配所要日数 [a]	2.9	2.8	3.7	3.0	3.1
精子が確認された雌動物数 (交尾率，%) [a,b]	25/27 (92.6)	25/26 (96.2)	26/29 (89.7)	26/27 (96.3)	26/28 (92.9)
妊娠動物数 (受胎率 %) [a,c]	21/25 (84.0)	21/25 (84.0)	22/26 (84.6)	21/26 (80.8)	17/26 (65.4)
平均黄体数	15.6	14.4	15.1	15.9	13.6
平均着床数	14.7	13.5	14.4	15.2	11.8
平均着床前死亡率 (%)	5.6	6.4	6.0	4.6	18.2
剖検所見	–	–	–	–	–
病理組織学的検査 [d]	–	–	–	–	–
F2 胚：					
評価母体数	21	21	22	19	17
平均生存胚数	13.8	12.8	13.7	14.3	11.2 [f]
平均死亡胚数 [e]	0.9	0.7	0.7	0.9	0.6
平均着床後死亡率 (%)	5.8	4.9	4.8	6.5	4.2

－：特記すべき所見なし．##：$p < 0.01$ (Dunnett 型検定)

a：第 1 及び第 2 交配を含めた成績．　b：交尾率 =(精子が確認された雌数/同居させた雌数) × 100．　c：受胎率 =(受胎した雌数 / 精子が確認された雌数) × 100．

d：第 2 交配で交尾不成立の雌並びに第 1 及び第 2 交配において不妊であった雌の卵巣を評価した．　e：着床痕，胎盤遺残及び死亡胚を含む．

f：生存胚数において，40 mg/kg/日投与群で低値傾向が認められたが，死亡胚数及び着床後死亡率に影響は認められなかったことから，この変化は着床数の低値に起因していると考えられ，ルストロンボパグ投与の影響ではないと判断した．

(続く)．

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (続き)

試験番号：S-888711-TF-252-L ([redacted]055-397)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	4	12.5	40
F1 動物における胸腰部過剰肋骨：					
同腹児数調整時の余剰児 (生後 4 日)					
評価胎児数 (評価母体数)	129/23	113/19	126/22	115/21	70/18
胸腰部完全過剰肋骨					
出生児数 (%)	0	0	0	0	0
母体数 (%)	0	0	0	0	0
胸腰部短小過剰肋骨					
出生児数 (%)	6 (4.72)	4 (3.73)	16 (10.72)	37 (32.27) ##	55 (78.19) ##
母体数 (%)	3 (13.0)	3 (15.8)	7 (31.8)	16 (76.2)	17 (94.4)
成熟動物 (生後 94 日-148 日)					
評価胎児数 (評価母体数)	92/23	83/21	92/23	84/21	81/21
胸腰部完全過剰肋骨					
出生児数 (%)	0	0	0	0	0
母体数 (%)	0	0	0	0	0
胸腰部短小過剰肋骨					
出生児数 (%)	0	0	0	0	0
母体数 (%)	0	0	0	0	0

##：$p < 0.01$ (Dunnett 型検定)

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当する試験なし.

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当する試験なし.

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 重要な試験以外の試験

2.6.7.17.1.1 皮膚光毒性試験

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
マウス/HR-1	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	単回	0，50，500	メイン：雌/10 (媒体対照) 又は雌/15 (50, 500) トキシコキネティクス：雌/4 (媒体対照) 又は雌/20 (50, 500)	皮膚光毒性反応は認められなかった.	S-888711-TB-225-L	4.2.3.7-01

2.6.7.17.1.2 PT 及び APTT 延長に対するビタミンＫの影響

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
ラット/Sprague-Dawley	強制経口(PEG/Tween 80/懸濁液)	1ヵ月間	ルストロンボパグ：0，200 ビタミン K_1：0，0.1，0.3 ビタミン K_3：0，0.1，0.3	雄/6	200：PT，APTT の延長，血液凝固因子 (II, VII，IX，X) 活性の低下 200+ビタミン K_1 又は K_3：PT，APTT の延長無し，血液凝固因子活性の異常無し	R-888711-TB-096-L	4.2.3.7-02

2.6.7.17.1.3 遺伝子ノックインマウスにおける骨髄線維化ポテンシャルの検討試験

被験物質：ルストロンボパグ

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	試験報告書添付場所
マウス/TPOR-Ki/Shi	強制経口(0.5 w/v% MC/懸濁液)	3及び8週間	ルストロンボパグ：0，0.3，10 エルトロンボパグ：10，40	メイン：雌/13 トキシコキネティクス：雌/15 (Day1) 又は雌/18 (Day56)	ルストロンボパグ 3週間投与 10：軽度の骨髄及び脾臓の細網線維の沈着 8週間投与 10：骨髄及び脾臓の細網線維の沈着，骨髄の壊死，コラーゲン線維の沈着，線維芽細胞増加，脂肪髄，骨芽細胞活性化及び骨梁増加 エルトロンボパグ 3週間投与 40：軽度の骨髄及び脾臓の細網線維の沈着 8週間投与 40：骨髄及び脾臓の細網線維の沈着	R-888711-TB-214-R	4.2.3.7-03