ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

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

2.6.6　毒性試験の概要文

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.6.6　毒性試験の概要文 6
2.6.6.1　まとめ 6
2.6.6.2　単回投与毒性試験 10
2.6.6.2.1　ラットを用いた単回経口投与毒性試験 10
2.6.6.2.2　サルを用いた用量漸増単回経口投与毒性試験 10
2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 11
2.6.6.3.1　雄マウスを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.2　マウスを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.3　マウスを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験 13
2.6.6.3.4　ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験 14
2.6.6.3.5　ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 15
2.6.6.3.6　ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 17
2.6.6.3.7　ラットを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験 18
2.6.6.3.8　ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 19
2.6.6.3.9　イヌを用いた 8 日間反復経口投与用量設定試験 20
2.6.6.3.10　イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 21
2.6.6.3.11　サルを用いた 7 日間反復経口投与用量設定試験 23
2.6.6.3.12　サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 24
2.6.6.3.13　サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 25
2.6.6.3.14　サルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 26
2.6.6.4　遺伝毒性試験 28
2.6.6.4.1　In vitro 遺伝毒性試験 28
2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験 28
2.6.6.4.1.2　In vitro 染色体異常試験 28
2.6.6.4.2　In vivo 遺伝毒性試験 29
2.6.6.4.2.1　ラットを用いた骨髄小核試験 29
2.6.6.5　がん原性試験 30
2.6.6.5.1　マウスを用いた 2 年間がん原性試験 30
2.6.6.5.2　ラットを用いた 2 年間がん原性試験 32
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 35
2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生（FEED）に関する試験 35
2.6.6.6.1.1　ラット（雄）を用いた FEED 試験 35
2.6.6.6.1.2　ラット（雌）を用いた FEED 試験 36
2.6.6.6.2　胚・胎児発生（EFD）に関する試験 37
2.6.6.6.2.1　ラットを用いた EFD 用量設定試験 37

2.6.6.6.2.2　ラットを用いた EFD 試験 37
2.6.6.6.2.3　ウサギを用いた EFD 用量設定試験 38
2.6.6.6.2.4　ウサギを用いた EFD 試験 39
2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）に関する試験 40
2.6.6.6.3.1　ラットを用いた PPND 試験（1 回目） 40
2.6.6.6.3.2　ラットを用いた PPND 試験（2 回目）のための用量設定試験 41
2.6.6.6.3.3　ラットを用いた PPND 試験（2 回目） 42
2.6.6.7　局所刺激性試験 44
2.6.6.7.1　皮膚刺激性試験 44
2.6.6.7.2　眼刺激性試験 44
2.6.6.8　その他の毒性試験 44
2.6.6.8.1　皮膚感作試験 45
2.6.6.8.2　毒性発現の機序に関する試験 45
2.6.6.8.2.1　マウスを用いた 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験 45
2.6.6.8.2.2　雌ラットを用いた 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験 46
2.6.6.8.2.3　雌ラットを用いた単回経口又は十二指腸内投与による胃毒性発現の機序に関する試験 47
2.6.6.8.3　不純物に関する試験 48
2.6.6.8.4　光毒性試験 49
2.6.6.9　考察及び結論 49
2.6.6.10　参考文献 55

表目次

表 2.6.6-1　アバトロンボパグの非臨床毒性試験一覧 7
表 2.6.6-2　サル用量漸増単回経口投与毒性試験－トキシコキネティクス 11
表 2.6.6-3　雄マウス 5 日間毒性試験－トキシコキネティクス 12
表 2.6.6-4　マウス 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験－トキシコキネティクス 14
表 2.6.6-5　ラット 7 日間毒性試験－トキシコキネティクス 15
表 2.6.6-6　ラット 4 週間毒性試験－トキシコキネティクス 16
表 2.6.6-7　ラット 13 週間毒性試験－トキシコキネティクス 17
表 2.6.6-8　ラット 13 週間 MTD 評価試験－トキシコキネティクス 18
表 2.6.6-9　ラット 26 週間毒性試験－トキシコキネティクス 20
表 2.6.6-10　イヌ 8 日間用量設定試験－トキシコキネティクス 21
表 2.6.6-11　イヌ 4 週間毒性試験－トキシコキネティクス 22
表 2.6.6-12　サル 7 日間用量設定試験－トキシコキネティクス 23
表 2.6.6-13　サル 4 週間毒性試験－トキシコキネティクス 25

表 2.6.6-14　サル 13 週間毒性試験－トキシコキネティクス....26
表 2.6.6-15　サル 52 週間毒性試験－トキシコキネティクス....27
表 2.6.6-16　ラット in vivo 小核試験－トキシコキネティクス....29
表 2.6.6-17　マウス 2 年間がん原性試験－生存率（Week 1～105）....31
表 2.6.6-18　マウス 2 年間がん原性試験－トキシコキネティクス....32
表 2.6.6-19　ラット 2 年間がん原性試験－生存率（Week 1～103）....33
表 2.6.6-20　ラット 2 年間がん原性試験－トキシコキネティクス....34
表 2.6.6-21　ラット（雄）FEED 試験－トキシコキネティクス....35
表 2.6.6-22　ラット（雌）FEED 試験－トキシコキネティクス....36
表 2.6.6-23　ラット EFD 試験－トキシコキネティクス....38
表 2.6.6-24　ウサギ EFD 試験－トキシコキネティクス....39
表 2.6.6-25　ラット PPND 試験（1 回目）－トキシコキネティクス....41
表 2.6.6-26　ラット PPND 試験（2 回目）のための用量設定試験の群構成....41
表 2.6.6-27　ラット PPND 試験（2 回目）のための用量設定試験－トキシコキネティクス....42
表 2.6.6-28　ラット PPND 試験（2 回目）－トキシコキネティクス....43
表 2.6.6-29　マウス 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験における血清ガストリン濃度....46
表 2.6.6-30　雌ラット 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験における胃評価項目の変化....47
表 2.6.6-31　雌ラット単回経口／十二指腸内投与胃毒性発現の機序に関する試験－トキシコキネティクス....48
表 2.6.6-32　アバトロンボパグ原薬中に混在し得る 8 種類の不純物に関する in vitro 変異原性評価の要約....49
表 2.6.6-33　マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルでの胃の変化に対する NOAEL における AUC と臨床予定最高用量でのヒト AUC に基づいた安全域....51

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
8-MOP	8-methoxypsoralen	8-メトキシプソラレン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALD	aldolase	アルドラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-last)}$	area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration	0 時間から最後の定量可能濃度測定時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
c-Mpl	myeloproliferative leukemia protein（thrombopoietin receptor）	TPO 受容体
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスフォキナーゼ
DRF	dose-range finding	用量設定
ECL	enterochromaffin-like	消化管クロム親和性細胞様
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
EU	European union	欧州連合
FCA	Freund's complete adjuvant	フロイント完全アジュバント
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生
GD	gestation day	妊娠日齢（妊娠～日）
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GTI	genotoxic impurity	遺伝毒性不純物
LD	lactation day	授乳日齢（授乳～日）
LDH	lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MC	methylcellulose	メチルセルロース
MNPCE	micro nucleated polychromatic erythrocyte	小核を有する多染性赤血球
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not applicable	該当せず
ND	no data	データなし
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand white	ニュージーランド白色種
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PCE	polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
PND	postnatal day	生後日齢（出生後～日）
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
UVB	ultraviolet B	紫外線 B 波

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

アバトロンボパグマレイン酸塩（以下、アバトロンボパグ。コード名：E5501、AKR-501、YM477、YM-301477）は、血小板産生における主要な生理学的調節因子であるトロンボポエチン（TPO）の生物活性を模した、経口投与が可能な低分子の TPO 受容体（c-Mpl）作動薬である。アバトロンボパグの薬理作用発現は種特異性が高く、シグナル伝達はヒトとチンパンジーに発現し、他の動物種（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、コモンマーモセット、リスザル、アカゲザル、カニクイザル、オリーブヒヒ、ブタ）にはみられない。アバトロンボパグは、ヒト及びチンパンジーの c-Mpl 下流のシグナル伝達を誘導し、血小板の活性化や凝集に影響することなく巨核球の増殖や分化を促す。そのため、アバトロンボパグのオンターゲット毒性の評価に適した動物種はチンパンジーとヒトのみであるが、チンパンジーを用いた毒性評価は倫理上の理由から実施できない（2010 年 9 月 22 日付、EU 指令 2010/63/EU）。以上のことから、アバトロンボパグの安全性評価に関しては、マウス、ラット、イヌ、サルなどの一般的な毒性試験で使用される動物種を用いてアバトロンボパグのオフターゲット毒性について詳細に評価した。アバトロンボパグに対する感受性はラットとサルが最も高かったことから、長期反復投与試験にはこれらの動物種を用いた。

アバトロンボパグに対する一般毒性は、マウス、ラット、イヌ、及びカニクイザルを用いた一連の単回及び反復経口投与毒性試験（試験期間は最長でマウス 13 週間、ラット 26 週間、イヌ 4 週間、カニクイザル 52 週間）で評価した。アバトロンボパグの遺伝毒性は標準的な in vitro と in vivo 試験系を組み合わせて評価した。2 年間のがん原性試験をマウス及びラットを用いて実施した。アバトロンボパグの生殖発生毒性については、ラットを用いた雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生（FEED）に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生（EFD）に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）に関する試験で評価した。また、ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性、モルモットを用いた皮膚感作性及び有色ラットを用いた光毒性についても評価した。さらに、アバトロンボパグの胃に対する毒性学的影響を検討する目的で、マウス及びラットを用いた毒性発現の機序に関する試験を実施した。特に明記しない限り、アバトロンボパグの用量はフリー体としての用量を表記し、溶媒には 0.5%メチルセルロース（MC）水溶液を用いた。

全ての重要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。また、GLP 適合試験はいずれも、新規化学物質の安全性評価データの相互受入れ制度を有する経済協力開発機構（OECD）加盟国に所在する機関で実施した。アバトロンボパグの投与経路は、局所刺激性試験、皮膚感作試験及びラットを用いた胃毒性発現機序に関する 1 試験を除き、予定臨床投与経路である経口投与とした。アバトロンボパグの毒性試験データパッケージを表 2.6.6-1 に要約する。

表 2.6.6-1　アバトロンボパグの非臨床毒性試験一覧

Study Type and Duration	Species	Route of Dosing	Dose (mg/kg) [a)]	GLP	Study number	Location
Single-dose Toxicity	Rat	Oral	0, 30 (M), 100, 300, 1000, 2000	Yes	B-5137	4.2.3.1-1
	Monkey	Oral	0, 100, 300, 1000, 2000	Yes	[redacted]81-26	4.2.3.1-2
Repeated-dose Toxicity						
5 days	Mouse	Oral	0, 320, 640, 1280	Yes	[redacted].152.06	4.2.3.2-1
2 weeks	Mouse	Oral	0, 20, 40, 80, 160	Yes	[redacted].152.03	4.2.3.2-2
13 weeks (MTD)	Mouse	Oral	0, 80, 160, 320	Yes	[redacted].152.04	4.2.3.2-3
7 days	Rat	Oral	0, 100, 300, 500 (M), 1000 (F)	No	C-B106	4.2.3.2-4
4 weeks + R4weeks	Rat	Oral	0, 3 (M), 10, 30, 100, 300 (F)	Yes	B-5120	4.2.3.2-5
13 weeks + R4weeks	Rat	Oral	0, 5, 20, 80	Yes	[redacted]152.01	4.2.3.2-6
13 weeks (MTD)	Rat	Oral	0, 80, 160, 320	Yes	[redacted]152.05	4.2.3.2-7
26 weeks + R4weeks	Rat	Oral	0, 20, 80, 160	Yes	[redacted]152.08	4.2.3.2-8
8 days (DRF)	Dog	Oral	0, 10, 30, 100, 300	Yes	6478-389	4.2.3.2-9
4 weeks + R4weeks	Dog	Oral	0, 10, 30, 100, 300	Yes	6478-390	4.2.3.2-10
7 days (DRF)	Monkey	Oral	0, 300, 600, 1000	Yes	[redacted]16-88	4.2.3.2-11
4 weeks + R4weeks	Monkey	Oral	0, 3, 10, 100, 1000	Yes	[redacted]16-95	4.2.3.2-12
13 weeks + R4weeks	Monkey	Oral	0, 1, 5, 15	Yes	[redacted].152.02	4.2.3.2-13
52 weeks + R4weeks	Monkey	Oral	0, 5, 15, 45	Yes	[redacted].152.07	4.2.3.2-14
Genotoxicity						
Ames assay	Bacteria [b)]	In vitro	0.610 to 5000 µg/plate	Yes	B030544	4.2.3.3.1-1
In vitro chromosome aberration test	Human Lymphocyte	In vitro	6.25 to 200 µg/mL	Yes	B030546	4.2.3.3.1-2
In vivo micronucleus test	SD Rat	Oral	0, 25 (M), 50 (M), 70 (F), 100 (M), 200 (F), 600 (F)	Yes	B030545	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity	Mouse	Oral	0, 20, 60, 160	Yes	[redacted].152.09	4.2.3.4.1-1
	Rat	Oral	0, 20, 50, 160	Yes	[redacted].152.10	4.2.3.4.1-2
Reproductive and Developmental Toxicity						
Fertility and early embryonic development	Rat (M)	Oral	0, 10, 30, 100	Yes	R-886	4.2.3.5.1-1
	Rat (F)	Oral	0, 100, 300, 1000	Yes	303102	4.2.3.5.1-2
DRF Embryo-fetal development	Rat	Oral	0, 100, 300, 1000	No	C-R014	4.2.3.5.2-1
	Rabbit	Oral	0, 30, 100, 300, 1000	No	C-R015	4.2.3.5.2-3
Embryo-fetal development	Rat	Oral	0, 100, 300, 1000	Yes	R-884	4.2.3.5.2-2
	Rabbit	Oral	0, 100, 300, 600	Yes	R-885	4.2.3.5.2-4
DRF Prenatal and postnatal development	Rat	Oral	0, 50, 75, 100	Yes	[redacted]-617008	4.2.3.5.3-2
Prenatal and postnatal development	Rat	Oral	0, 100, 300,600	Yes	[redacted]-617003	4.2.3.5.3-1
	Rat	Oral	0, 5, 15, 50	Yes	[redacted]-779001	4.2.3.5.3-3
Local Tolerance						
Skin irritation	Rabbit	Dermal	0.5 g of Mal/site	Yes	B030729	4.2.3.6-1
Ocular irritation	Rabbit	Eye	0.013 g of Mal/site	Yes	B030728	4.2.3.6-2
Other Studies						
Skin sensitization	Guinea pig	ID Topical	Top:25% w/w (as of Mal) Chal:25% or 5% w/w (as of Mal)	Yes	6478-381	4.2.3.7.1-1
Mechanistic studies	Mouse	Oral	0, 160, 320	No	K11022	4.2.3.7.3-1
	Rat	Oral	0, 160, 320	No	T11057	4.2.3.7.3-2
	Rat	Oral Intraduodenal	0, 20, 160, 600 0, 600	No	T12077	4.2.3.7.3-3
Toxicity studies on impurities [c)]						4.2.3.7.6-1~ 4.2.3.7.6-8
Phototoxicity	Rat (pigmented)	Oral	0, 3, 30, 300	Yes	OKG00002	4.2.3.7.7-1

Chal= Challenge application; DRF=dose range finding; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; ID= Intradermal; M=male; Mal= maleate salt; R=recovery period; Top=Topical application.

a) For pivotal repeated-dose toxicity studies, where available, the NOAEL (as final interpretation after review by a third party) is underlined. Dose levels are expressed as free base, except for a few studies with an annotation where doses are expressed in terms of avatrombopag maleate.

b) *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 and *Escherichia coli* WP2 *uvrA*.

c) The impurity profile is summarized in Tables, 表 2.6.6-32 in Module 2.6.6, 3.2.S.3.2.5 and 3.2.S.3.2.6 in Module 3.2.S.

単回投与毒性試験（2.6.6.2 項）

アバトロンボパグの単回経口投与における概略の致死量は、ラット（4.2.3.1-1、B-5137）では雄で 1000 mg/kg、雌で 2000 mg/kg を超える量であった。カニクイザル（4.2.3.1-2、[redacted]81-26）では雌雄共に 2000 mg/kg を超える量であった。

反復投与毒性試験（2.6.6.3 項）

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験により、アバトロンボパグによる主な毒性徴候として用量依存的な胃に対する影響が認められた［4.2.3.2-1（[redacted].152.06）、4.2.3.2-2（[redacted].152.03）、4.2.3.2-3（[redacted].152.04）、4.2.3.2-4（C-B106）、4.2.3.2-5（B-5120）、4.2.3.2-6（[redacted].152.01）、4.2.3.2-7（[redacted].152.05）、4.2.3.2-8（[redacted].152.08）、4.2.3.2-11（[redacted]16-88）、4.2.3.2-12（[redacted]16-95）、4.2.3.2-13（[redacted].152.02）、4.2.3.2-14（[redacted].152.07）、4.2.3.7.3-1（K11022）、4.2.3.7.3-2（T11057）、4.2.3.7.3-3（T12077）］。胃に対する病理組織学的検査の結果、壁細胞の減少を伴う腺胃（げっ歯類）／胃（サル）の粘膜上皮の変性像が認められた。これらの変性所見に随伴して、マウスでは、再生上皮の過形成が、またラットとサルでは腺胃／胃粘膜上皮の萎縮が認められた。これらの動物種には、上記の病理組織学的変化とともに、胃酸分泌量の減少及びそれに伴う胃内 pH 上昇並びに代償性の高ガストリン血症が認められた。

アバトロンボパグ投与により胃に認められた病理組織学的変化は、局所的な曝露によるものではなく、全身性の曝露による影響であることが確認された（2.6.6.8.2.3 項）。胃の変化には、投与中止後に明らかな回復傾向がみられた。重要な毒性試験から得られた無毒性量（NOAEL）における全身曝露量［濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）］は、いずれも計画している臨床用法での最大推奨臨床用量を投与した際の臨床曝露量を十分に上回っていた（表 2.6.6-33）。

F344 ラットとカニクイザルを用いた毒性試験では、骨格筋の変性／壊死がみられた。ただし、これらの骨格筋の所見は最長 4 週間の比較的短期間の反復投与試験［4.2.3.2-4（C-B106）、4.2.3.2-5（B-5120）、4.2.3.2-12（[redacted]16-95）］に限られ、13 週間以上にわたってアバトロンボパグを反復投与した試験では骨格筋に異常は認められなかった。さらに、臨床試験でも骨格筋への影響を示唆する有害事象は報告されてない。イヌを用いた試験では、腎臓に可逆的な近位尿細管上皮細胞の再生が認められた［4.2.3.2-9（6478-389）、4.2.3.2-10（6478-390）］。また、がん原性試験では、ラット、マウスともに比較的高用量のアバトロンボパグ投与群で慢性腎症の発現数の増加及び程度の増大がみられた［4.2.3.4.1-1（[redacted].152.09）、4.2.3.4.1-2（NBL.152.10）］。

遺伝毒性試験（2.6.6.4 項）

遺伝毒性試験の標準的組合せである代謝活性化系の存在下又は非存在下での in vitro 試験［復帰突然変異試験（Ames 試験：4.2.3.3.1-1、B030544）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-2、B030546）］と in vivo 試験［ラットを用いた小核試験（4.2.3.3.2-1、B030545）］で評価した結果、アバトロンボパグはいずれの試験でも陰性であった。

がん原性試験（2.6.6.5 項）

アバトロンボパグのマウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験では、反復投与試験で認められた所見と同様の影響に加えて、ラットの 50 及び 160 mg/kg 群で胃の神経内分泌細胞［消化管クロム親和性細胞様（ECL）細胞］の過形成が、ラットの 160 mg/kg 群及びマウスの 60 及び 160 mg/kg 群で ECL 細胞由来のカルチノイドが認められた［4.2.3.4.1-1（[redacted].152.09）、4.2.3.4.1-2（[redacted].152.10）］。げっ歯類にみられる高ガストリン血症由来の胃カルチノイドは、ヒトへの関連性／リスクは低いことが知られている（Berlin, 1991）。

生殖発生毒性試験（2.6.6.6 項）

アバトロンボパグは、100 mg/kg までの用量では、雌雄ラットの受胎能や初期胚発生に影響を及ぼさなかった［4.2.3.5.1-1（R-886）、4.2.3.5.1-2（303102）］。器官形成期に 100 mg/kg（ラット）及び 600 mg/kg（ウサギ）までの用量を投与した場合、胚・胎児発生への影響は認められなかった［4.2.3.5.2-1（C-R014）、4.2.3.5.2-2（R-884）、4.2.3.5.2-3（C-R015）、4.2.3.5.2-4（R-885）］。ラットを用いた PPND 試験では、50 mg/kg までの用量を投与した結果、F0 世代の母動物に対する NOAEL は 50 mg/kg、F1 出生児の出生前及び出生後の生存、成長及び発達に対する NOAEL は 15 mg/kg（雌雄ともに 50 mg/kg で出生後生存率の低下並びに低体重とそれに伴う二次的変化を認めた）であり、F1 出生児の雌雄における神経行動及び生殖能に対する NOAEL は 50 mg/kg であった［4.2.3.5.3-1（[redacted]-617003）、4.2.3.5.3-2（[redacted]-617008）、4.2.3.5.3-3（[redacted]-779001）］。

局所刺激性試験（2.6.6.7 項）

アバトロンボパグは、ウサギの眼及び皮膚に対して刺激性を示さなかった［4.2.3.6-1（B030729）、4.2.3.6-2（B030728）］。

その他の毒性試験（2.6.6.8 項）

アバトロンボパグは、皮膚感作性や光毒性を示さなかった［4.2.3.7.1-1（6478-381）、4.2.3.7.7-1（OKG00002）］。

マウス及びラットを用いた一連の毒性発現の機序に関する試験において胃の変化の詳細を検討したところ、アバトロンボパグ投与によって壁細胞を主とする変性及び減少が生じ、胃酸分泌が抑制され胃内 pH が上昇した結果、代償性の高ガストリン血症が生じることが判明した［4.2.3.7.3-1（K11022）、4.2.3.7.3-2（T11057）、4.2.3.7.3-3（T12077）］。

アバトロンボパグに混在し得る不純物のうち、原薬から合成又は分離された 8 種類の不純物の変異原性を復帰突然変異試験（Ames 試験）にて検討した。3 種類の不純物が遺伝毒性あり又は結論不可能（inconclusive）と判定されたが、個々の遺伝毒性不純物（GTI）レベルも複数 GTI の総レベルも、ICH M7 ガイドラインに規定されている上限値である 0.2%より十分に低いレベルに設定されている。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

アバトロンボパグの単回投与毒性を、F344 ラットを用いた単回経口投与毒性試験とカニクイザルを用いた用量漸増単回経口投与試験で評価した。

2.6.6.2.1　ラットを用いた単回経口投与毒性試験

添付資料番号: 4.2.3.1-1

雌雄 F344 ラットを用いた単回投与試験（試験番号：B-5137）では、アバトロンボパグを 0［同容量（5 mL/kg）の溶媒］、30（雄のみ）、100、300、1000 及び 2000 mg/kg（5 例/群/性）の用量で単回強制経口投与し、2 週間の観察期間を設け、アバトロンボパグの毒性プロファイルを評価した。

1000 mg/kg 以上の投与群の雄では 1 例を除き全て投与翌日に死亡が認められたが、雌では 2000 mg/kg でも死亡例は認められなかった。雄の死亡例ではよろめき歩行、自発運動の減少、軟便及び緩徐呼吸が認められた。300 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の雌雄生存例にも同様の症状がみられたが、その程度は死亡例よりも概して軽く、2000 mg/kg でみられた一部の症状は投与後 3 日間にわたり持続した。体重推移では、雄の 300 mg/kg 群で最長 7 日間にわたって、雌では 2000 mg/kg 群で投与翌日に体重減少が認められた。アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる剖検所見は認められなかった。

2.6.6.2.2　サルを用いた用量漸増単回経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.1-2

雌雄のカニクイザル（2 例/性）に、用量 0［同用量（10 mL/kg）の溶媒］、100、300、1000 及び 2000 mg/kg のアバトロンボパグを 2 又は 3 週間の間隔を空けて用量漸増しながら単回強制経口投与した（試験番号：[redacted]81-26）。最終投与後に 2 週間の観察期間を設け、アバトロンボパグの毒性プロファイルを評価した。

カニクイザルに 2000 mg/kg までのアバトロンボパグを単回強制経口投与した結果、死亡例は認められず、アバトロンボパグはサルに対し良好な忍容性を示した。2000 mg/kg 群で嘔吐及び軟便が認められた。また、2000 mg/kg 群の雌 1 例に、血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニンの軽微な増加がみられた。体重や摂餌量推移にはアバトロンボパグ投与による変動はなかった。

トキシコキネティクス（TK）解析では、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は 100～1000 mg/kg の用量範囲では増加がみられたが、1000 mg/kg から 2000 mg/kg の用量間では増加しなかった。なお、2000 mg/kg 群の雄の曝露量が低いのは嘔吐に起因している可能性が高いと考えられた（表 2.6.6-2）。

表 2.6.6-2　サル用量漸増単回経口投与毒性試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	4839	77799	11368	200660
300	11399	218919	37888	721418
1000	69485	1282379	89864	1709186
2000	14631	246394	68447	1264735

Data represents the mean of 2 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted]81-26.

2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

アバトロンボパグの反復投与毒性を、CD-1 マウス（最長 13 週間）、F344 ラット（最長 4 週間）、SD ラット（最長 26 週間）、ビーグル犬（最長 4 週間）、及びカニクイザル（最長 52 週間）を用いて評価した。

重要な反復投与毒性試験は日本と米国の異なる試験・検査機関で実施され、異なる病理学者が異なる病理診断用語を用いて胃の標的臓器毒性を評価した結果、動物種間の比較及び用量反応関係に基づく評価、並びに認められた病変のヒトへの外挿性に関する解釈が複雑となった。そこで、試験間及び動物種間の比較についての標準的な基準を設ける目的で、日本と米国の 3 試験機関で実施されたマウス、ラット、サルを用いた重要な反復投与毒性試験 8 試験から得られた全ての病理組織学的検査所見について、独立した 1 名の病理学者による再評価を実施した［再評価 6 試験、ピアレビュー2 試験；4.2.3.2-15（W-20150614）］。

独立したピアレビュー病理学者の結論では、アバトロンボパグ投与によって、マウス、ラット、及びサルの胃底腺領域に用量依存的、時間依存的かつ可逆的な 3 つの基本的な形態学的特徴を有する類似病変が発現した。病変の特徴は成熟壁細胞の減少を伴う胃底腺粘膜上皮を主とする変性であり、これに未分化な上皮細胞による再生性の過形成や腺窩上皮の萎縮などの反応性変化が随伴して認められた。なお、表層の被蓋上皮細胞の減少や顕著な炎症性反応は伴っていなかった。動物種間における形態学的な相違は比較的小さく、胃底腺粘膜上皮変性には腔内の不定形又は結晶性の沈着物を伴っていたが、その程度はラットよりマウスで低く、サルではラットやマウスほど明白ではなかった。未分化な上皮細胞による再生性過形成は 3 種の動物種全てで認められたが、マウスで顕著であり、発現頻度が高かった。

2.6.6 項及び 2.6.7 項では、胃の病理組織学的変化については試験間で標準化した基準、すなわち、1）胃底腺粘膜上皮の変性、2）胃底腺粘膜上皮の萎縮、3）再生性上皮細胞過形成（腔内の不定型沈着物あり又はなし）に基づいて記載した。試験・検査機関による元の病理診断と解釈が異なっている場合は、その旨を個々の試験の項で記載した。また、重要な試験以外の試験についても、独立した病理学者によるピアレビューを行った重要な毒性試験と同様に記載した。

2.6.6.3.1　雄マウスを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-1

雄の CD-1 マウス（10 例/群）に、320、640 及び 1280 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 5 日間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号:[redacted].152.06）。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（18 例/群）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査（胃）について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、臓器重量、剖検に明らかな影響は認められなかった。320 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の腺胃粘膜上皮における壁細胞の減少、白血球の浸潤、有糸分裂の増加、胃底腺の膨張、好塩基性物質の沈着が認められた。骨格筋については、複数部位（横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、咬筋）から筋組織を摘出して詳細に検討したが異常は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量は、用量に応じて増加したが、用量比を下回っていた（表 2.6.6-3）。

表 2.6.6-3　雄マウス 5 日間毒性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)
320	5	34700	511000
640	5	46400	638000
1280	5	69100	967000

Data represent the mean of 3 animals
$AUC_{(0\text{-}24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.06.

2.6.6.3.2　マウスを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-2

CD-1 マウス（5 例/群/性）に、20、40、80 及び 160 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 2 週間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.03）。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血液生化学的検査及び臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査（対照群と 160 mg/kg 群のみ）を評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、臓器重量、剖検所見にアバトロンボパグ投与に関

連した影響は認められなかった。病理組織学的検査では 160 mg/kg 群の胃粘膜における白血球の浸潤、粘膜の過形成を認めた。骨格筋関連の血液生化学的検査項目［クレアチンホスフォキナーゼ（CPK）とそのアイソザイム、アルドラーゼ（ALD）を含む］には、アバトロンボパグ投与に関連した変動は認められなかった。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は 80 mg/kg であった。

2.6.6.3.3　マウスを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験

添付資料番号：4.2.3.2-3

アバトロンボパグの最大耐量（MTD）を判定するため、雌雄の CD-1 マウス（12 例/群/性）に、80、160 及び 320 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 13 週間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した後、剖検した（試験番号：[redacted].152.04）。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（Day 1 及び Day 90 のサンプル採取、18 例/群/性）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検にも明らかな影響はみられなかった。アバトロンボパグ投与に関連した影響は胃底腺領域の病理組織学的変化に限定され、160 mg/kg 以上の群で用量依存的な胃底腺粘膜上皮の変性及び再生性上皮細胞過形成が認められた（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 80 mg/kg 以上の群で所見が認められていた）。骨格筋については、複数部位（横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、咬筋）から筋組織を摘出して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与と関連すると考えられる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加し、160 mg/kg 以上の用量では雄でやや高かった（表 2.6.6-4）。

表 2.6.6-4　マウス 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
80	1	14100	186000	14100	172000
	90	13600	182000	13100	132000
160	1	23000	277000	24000	304000
	90	27300	421000	22000	258000
320	1	29000	431000	28900	376000
	90	39300	653000	32900	407000

Data represent the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed concentration; MTD=maximum tolerated dose.
Source: Study No. [redacted].152.04.

要約すると、CD-1 マウスに 13 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、独立したピアレビュー病理学者による再評価に基づくと 160 mg/kg 以上の用量で胃粘膜に影響が認められた。アバトロンボパグはマウスに対し 320 mg/kg までのアバトロンボパグを反復経口投与した結果、良好な忍容性を示したことから、本試験におけるアバトロンボパグの MTD は 320 mg/kg を超えると推定される。NOAEL は 80 mg/kg であった。NOAEL における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：157000 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）に対して約 33 倍の安全域を示した。

2.6.6.3.4　ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-4

F344 ラット（5 例/群/性）に、100、300、500 mg/kg（雄）又は 100、300、1000 mg/kg（雌）の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 7 日間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：C-B106）。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（12 例/群/性）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

雄の 300 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群、雌の 1000 mg/kg 群で死亡例が認められ、よろめき歩行、緩徐呼吸、低体温、腹臥などの症状を呈した後、Day 1 又は Day 2 に死亡した。摂餌量、体重、血液学的検査、臓器重量にはアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる明らかな影響はみられなかった。100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の胃底腺領域に粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、及び粘膜上皮の萎縮が認められた。骨格筋については 100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群に変性／壊死／再生及び ALD 上昇が認められ、300 mg/kg 以上の群では CPK、乳酸脱水素酵素（LDH）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇がみられた。300 mg/kg

群の雄では肝臓重量と腎臓重量の軽微な増加がみられた。安楽死させた例や死亡例では、300 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群に腎臓尿細管の変性／壊死、500 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群に心筋の変性／壊死がみられた。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加し、雌雄で概ね同様であった。また、7 日間投与後の曝露量も概ね同様であった（表 2.6.6-5）。

表 2.6.6-5　ラット 7 日間毒性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	1	10304	93744	9851	98759
	7	10048	115606	10723	141417
300	1	17150	216662	17321	222927
	7	ND	ND	20237	304944
500	1	ND	ND	NA	NA
	7	ND	ND	NA	NA
1000	1	NA	NA	28085	494143
	7	NA	NA	ND	ND

Data represent the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration;
NA=not applicable; ND=no data due to deaths of the animals.
Source: Study No. C-B106.

2.6.6.3.5　ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-5

F344 ラット（12 例/群/性）に、3、10、30、100 mg/kg（雄）又は 10、30、100、300 mg/kg（雌）の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 4 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号 : B-5120）。対照群、30 及び 100 mg/kg 群の雄、並びに対照群、100 及び 300 mg/kg 群の雌は、4 週間の投与期間終了時（12 例/群/性）又は対照群、30 及び 100 mg/kg 群の雄、並びに対照群、100 及び 300 mg/kg 群の雌では 4 週間の回復期間終了時（6 例/群/性）に剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（16 例/群/性）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。サテライト群の 8 例/群/性は単回投与後に剖検し、骨格筋関連組織（心臓、食道、舌を含む）と胃の病理組織学的評価を行った。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、水分摂取量、眼科学的検査、聴覚機能検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（雌のみガストリンを含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

死亡例（Day 26 に死亡した TK 評価 100 mg/kg 群の雄 1 例を除く）やアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる一般状態、体重、血液学的検査、臓器重量、眼科学的検査、聴覚機能、尿検査、及び剖検所見における重大な変化はみられなかった。アバトロンボパグ投与によると

考えられる影響として、30 mg/kg 以上の投与群の雌雄で骨格筋の変性／壊死（Day 1 及び Day 28、評価対象組織：大腿部、頸部多裂筋、胸骨舌骨筋、後肢下腿部及び横隔膜）がみられ、100 mg/kg 以上では AST、ALT、ALD、CPK 及び LDH の増加を伴っていた。胃底腺領域には、100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群で血漿ガストリン濃度の上昇（雌）を伴う粘膜上皮の変性及び再生性上皮細胞過形成、並びに 300 mg/kg 群に粘膜上皮の萎縮（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群に萎縮が認められていた）が認められた（Day 1 に病理組織学的変化が認められたのはサテライト群の 300 mg/kg 群のみ）。また、100 mg/kg 以上の群でみられた二次的変化として、カルシウムの軽微な低下、副腎皮質の脂質減少が認められた。安楽死させた例では尿細管の変性／壊死などが認められた。これらのアバトロンボパグに関連した変化はいずれも可逆的で、4 週間の回復期間終了時には消失した。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加し、雌雄で概ね同様であった（10 及び 30 mg/kg 群の Day 1 の曝露量は雌の方が高かった）。単回投与後の曝露量と 4 週間投与後の曝露量は概ね同様であった（表 2.6.6-6）。

表 2.6.6-6　ラット 4 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
3	1	386	3317	NA	NA
	28	408	2570	NA	NA
10	1	1343	9278	2219	16847
	28	1661	16128	1674	15156
30	1	2319	17705	4003	35971
	28	5286	49945	4205	40205
100	1	9288	97806	9761	96631
	28	12568	130551	9945	122682
300	1	NA	NA	18824	219244
	28	NA	NA	25007	333173

Data represent the mean of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration;
NA=not applicable.
Source: Study No. B-5120

要約すると、F344 ラットへの 4 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、30 mg/kg 以上で骨格筋に可逆的な変化が、100 mg/kg 以上で胃粘膜に血漿ガストリン濃度の上昇を伴う可逆的な変化が認められた。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は 10 mg/kg であった。NOAEL における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：15642 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）より約 3 倍高い値であった。

2.6.6.3.6　ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-6

雌雄の SD ラット（15 例/群/性）に、5、20 及び 80 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 13 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.01）。試験動物は、13 週間の投与期間終了時又は 4 週間の回復期間終了時（5 例/群/性）に剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（9 例/群/性）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（ガストリンを含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、骨髄検査、剖検及び臓器重量にも明らかな影響はみられなかった。アバトロンボパグ投与に関連した毒性学的に意義のある影響は 80 mg/kg 群の雌雄にみられた胃底腺領域の病理組織学的変化及び関連所見［粘膜上皮の変性、腔内の不定形沈着物、血清ガストリン濃度の上昇（雌のみ）］に限定されており、これらの変化はいずれも可逆的であり、4 週間の回復期間終了時には消失しており、さらに、20 mg/kg までの用量ではアバトロンボパグ投与による変化は認められなかった。骨格筋については、複数部位（横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、咬筋）から筋組織を摘出し、血液生化学的検査項目（CPK とそのアイソザイム、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与と関連すると考えられる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加し、雌の方が雄より概ね高めの推移を示した。13 週間投与後の曝露量の方が概して高かった（表 2.6.6-7）。

表 2.6.6-7　ラット 13 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
5	1	830	7670	1030	12100
	90	970	9490	1630	16700
20	1	2980	33700	3950	39300
	90	3670	36100	5130	50200
80	1	6430	68000	8740	116000
	90	8680	89600	14100	234000

Data represent the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.01.

要約すると、SD ラットに 13 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、80 mg/kg で胃粘膜の可逆的な変化と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌）が認められた。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は 20 mg/kg であった。NOAEL における全身

曝露量（雌雄の平均 AUC : 43150 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC : 4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）より約 9 倍高い値であった。

2.6.6.3.7　ラットを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験

添付資料番号：4.2.3.2-7

MTD を判定するため、雌雄の SD ラット（主試験 : 10 例/群/性）に、80、160 及び 320 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 13 週間にわたって 1 日 1 の頻度で強制経口投与した（試験番号 : [redacted].152.05）。13 週間の投与期間終了時に剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（9 例/性/群）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（ガストリンを含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

320 mg/kg 投与群における TK 評価群の雄 1 例が Day 53 に死亡し、アバトロンボパグ投与との関連性を完全に否定することはできなかった。生存例ではアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる全身状態の変化や、体重及び摂餌量推移、血液学的検査、臓器重量に特記すべき異常はみられなかった。80 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の雌雄に用量依存的な胃底腺領域の変化（粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、粘膜上皮の萎縮、及び胃底腺の腔内不定形沈着物）と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌の方が雄より顕著）が認められた。骨格筋については、複数部位（横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、咬筋）から筋組織を摘出し、血液生化学的検査項目（CPK とそのアイソザイム、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与と関連すると考えられる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加し、雌の方が雄より概ね高めの推移を示した。13 週間投与後の曝露量の方が概して高かった（表 2.6.6-8）。

表 2.6.6-8　ラット 13 週間 MTD 評価試験ートキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
80	1	5360	71300	7200	80200
	91	9400	143000	22700	293000
160	1	5330	79400	9540	133000
	91	12800	153000	22200	385000
320	1	8410	129000	17800	176000
	91	22100	361000	38700	596000

Data represent the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.05.

要約すると、SD ラットへの 13 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、80 mg/kg 以上で胃粘膜の変化と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇が認められた。本試験におけるアバトロンボパグの MTD は 160 mg/kg と判断された。なお、NOAEL の判定は行わなかった。

2.6.6.3.8　ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-8

雌雄の SD ラット（10 例/群/性）に、20、80 及び 160 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 26 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.08）。試験動物は、26 週間の投与期間終了時又は 4 週間の回復期間終了時（対照群及び 160 mg/kg 群のみ、5 例/群/性）に剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（9 例/性/群）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（ガストリンを含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査（ガストリンを除く）、尿検査、臓器重量、剖検にも明らかな影響はみられなかった。アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は 80 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の雌雄でみられた用量依存的な胃底腺領域の変化に限られ、粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、粘膜上皮の萎縮、及び腔内の非晶性沈着物と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌のみ）が認められた。これらの変化は可逆的であり、4 週間の回復期間終了時の 160 mg/kg 群では腔内沈着物の程度は軽微であった。20 mg/kg 群にはアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響はみられなかった。骨格筋については、複数部位（横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、咬筋）からの筋組織を摘出し、血液生化学的検査項目（CPK とそのアイソザイム、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加し、雌の方が雄より高めの推移を示した。26 週間の投与期間終了時の曝露量の方が概して高かった（表 2.6.6-9）。

表 2.6.6-9　ラット 26 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24\ h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}24\ h)}$ (ng·h/mL)
20	1	2220	33900	4120	53600
	183	3220	41200	4920	79600
80	1	5990	82700	7680	106000
	183	8140	101000	16900	251000
160	1	7650	98700	11600	177000
	183	12100	199000	23200	390000

Data represent the mean of 1 to 3 animals.
$AUC_{(0\text{-}24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.08.

要約すると、SD ラットに 26 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、80 mg/kg 以上で胃粘膜の変化と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌）が認められた。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は 20 mg/kg であった。NOAEL における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：60400 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）に対して約 13 倍の安全域を示した。

2.6.6.3.9　イヌを用いた 8 日間反復経口投与用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.2-9

雌雄のビーグル犬（1 例/群/性）に、10、30、100 及び 300 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 8 日間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した後、剖検した（試験番号：6478-389）。対照群には同容量（5 mL/kg）の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

ビーグル犬に 300 mg/kg までのアバトロンボパグを単回強制経口投与した結果、アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例はみられなかった。100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群では軽微な体重減少、300 mg/kg 群では摂餌量の減少、100 又は 300 mg/kg 群では嘔吐、便変色／粘液便といった一般状態の異常が認められた。標的臓器として腎臓が特定され、100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群で再生を伴う近位尿細管壊死、300 mg/kg 群で BUN、クレアチニン、及び無機リンの増加、並びに血漿中アルブミン、カルシウム、及びカリウムの減少、尿中グルコース及び潜血反応が認められた。骨格筋については、複数部位（腓骨筋、脛骨筋、長趾伸筋、胸骨舌骨筋、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、頸部多裂筋）から筋組織を摘出し、血液生化学的検査項目（CPK、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与と関連すると考えられる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量依存的ではあるが用量比例的な増加量より低く、雌雄で明らかな差は認められなかった。100 及び 300 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC は、反復投与後の方が高かった（表 2.6.6-10）。

表 2.6.6-10　イヌ 8 日間用量設定試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
10	1	1980	9050	3080	18884
	7	1120	5279	2220	15322
30	1	2560	15444	4770	24619
	7	3170	16704	3230	25937
100	1	4350	34524	4920	24445
	7	10900	112226	4440	32303
300	1	13300	147195	6880	68150
	7	15600	150816	10900	111208

Data are from 1 animal/sex/group.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. 6478-389.

2.6.6.3.10　イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-10

雌雄のビーグル犬（3～5 例/群/性）に、10、30、100 及び 300 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 4 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験動物：6478-390）。4 週間の投与期間終了時（3 例/群/性）又は 4 週間の回復期間終了時（対照群、100 及び 300 mg/kg 群の 2 例/群/性）に剖検した。対照群には同容量（5 mL/kg）の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、水分摂取量、聴覚性驚愕反応、眼科学的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、TK、臓器重量、肉剖検及び病理組織学的検査（肝臓及び腎臓の電子顕微鏡による評価を含む）を評価した。

アバトロンボパグ 300 mg/kg 群の雌 1 例に嘔吐、黒色便、自発運動の減少、横臥、及び振戦認められたため、Day 6 に安楽死させた。同群の生存動物には、摂餌量及び体重の減少（個々の投与前から Day 8 までの低下量：-3%～-18%）と、それに伴うリンパ球の軽微な減少（Week 1～2）、脱水及び自発運動の減少がみられた。100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群では、嘔吐、便の変色や硬さの変化がみられた。病理組織学的検査では 100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の腎臓で近位尿細管の再生及び間質の炎症が認められた。

血液生化学的検査及び尿検査では、アバトロンボパグ 300 mg/kg 群に主として Week 1～2 の間に BUN 及びクレアチニン並びに尿中タンパク及び尿量（Week 2 又は 4）の増加がみられ、100 mg/kg 群にも少数例に一時点のみではあるが同様の変化が散見された。また、300 mg/kg 群では 4 週間投与終了時に血漿中の総タンパク量及びアルブミン値が減少した。腎臓でみられ

たアバトロンボパグ投与に関連した変化は概ね可逆的であり、4 週間の回復期間終了時には一部の病理組織学的変化を除いて消失した。いずれのアバトロンボパグ投与群も聴覚性驚愕反応、眼科学的検査、心電図に変化は認められなかった。骨格筋については、複数部位（長腓骨筋、前脛骨筋、長趾伸筋、胸骨舌骨筋、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、頸部多裂筋）から筋組織を摘出し、血液生化学的検査項目（CPK、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与と関連すると考えられる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は 10～300 mg/kg の用量では、Day 1 及び Day 27 のいずれも用量に応じて増加したが、概して用量比を下回った。300 mg/kg 投与時の全身曝露量は反復投与後の方が高かった。全身曝露量に雌雄差はみられなかった（表 2.6.6-11）。

表 2.6.6-11　イヌ 4 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
10	1	1833	16804	3327	25893
	27	1807	13435	2210	12999
30	1	5247	36176	4373	24248
	27	4660	42028	4257	27624
100	1	8938	90881	7130	60438
	27	10972	105277	6904	41867
300	1	10730	136754	11278	107364
	27	26200	300765	37450	451120

Data at Day1 represent the mean of 3 [10 (M and F) and 30 mg/kg (M and F)) or 5 animals [100 (M and F) and 300 mg/kg (M and F)].
Data at Day27 represent the mean of 3 [10 (M and F) and 30 mg/kg (M and F)), 5 animals [100 (M and F) and 300 mg/kg (M)] or 4 animals [300 mg/kg (F)].
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration,
F =female,
M = male.
Source: Study No. 6478-390.

要約すると、ビーグル犬に 300 mg/kg のアバトロンボパグを経口投与したことにより、雌 1 例が状態悪化のため安楽死された。4 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、100 mg/kg 以上の群で腎臓にアバトロンボパグ投与による影響が認められたが、これらの変化は概ね可逆的であり、4 週間の回復期間終了時には一部の病理組織学的変化を除いて消失した。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は 30 mg/kg であった。NOAEL における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：34826 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）より約 7 倍高い値であった。

2.6.6.3.11　サルを用いた 7 日間反復経口投与用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.2-11

雌雄のカニクイザル（1 例/群/性）に、300、600 及び 1000 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 7 日間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted]16-88）。7 日間の投与期間の終了時に全ての動物を剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験では、一般状態観察、体重、摂餌量、心電図、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（心筋や骨格筋に関する評価項目を含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、体重、心電図、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査にも明らかな影響はみられなかったが、600 mg/kg 以上の群で灰白便及び摂餌量の軽微な減少、1000 mg/kg 群で嘔吐、軟便、又は下痢が認められた。毒性学的に重要と考えられるアバトロンボパグの影響は胃底腺領域に認められた変化に限られており、用量依存的な粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、及び粘膜上皮の萎縮が認められた。骨格筋や心臓については、複数部位（心筋、舌、横隔膜、大腿四頭筋、胸骨舌骨筋、頸部多裂筋、及び後肢の筋肉）から筋組織を摘出し、血液生化学的検査項目（LDH、CPK とそのアイソザイム、ALD、心筋トロポニン I 及び T、ミオグロビン、心室筋ミオシン軽鎖 I を含む）を追加して詳細に検討したが、最高 1000 mg/kg までの用量ではアバトロンボパグ投与と関連すると考えられる影響は認められなかった。

雌雄ともにアバトロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に明確な用量比例性はみられなかった。Day 1 の血漿中濃度は雌雄間で概ね類似していたが、反復投与後は雌に増加傾向が認められた（表 2.6.6-12）。

表 2.6.6-12　サル 7 日間用量設定試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
300	1	20784	377952	3373	43959
	7	27850	491510	21013	399756
600	1	35862	583890	21700	373443
	7	30584	579543	71593	1572011
1000	1	28032	512516	37874	521235
	7	33134	585443	49025	938220

Data are from 1 animal/sex/group.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted]16-88.

2.6.6.3.12　サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-12

雌雄のカニクイザル（3～5 例/群/性）に、3、10、100 及び 1000 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 4 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted]16-95）。4 週間の投与期間終了時（3 例/群/性）又は 4 週間の回復期間終了時（対照群、100 及び 1000 mg/kg 群、2 例/群/性）に全ての生存動物を剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（雄のガストリンを含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかったが、1000 mg/kg 群で嘔吐、軟便、下痢、摂餌量の軽微な一過性の減少、体重の軽微な減少が認められた。毒性学的に重要なアバトロンボパグの影響が胃底腺領域でみられ、粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、及び粘膜上皮の萎縮と、それに伴う血漿ガストリン濃度の上昇（雄）が 100 mg/kg 群の 1 例及び 1000 mg/kg 群の 2 例に認められた（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 10 mg/kg 群以上の群で所見が認められていた）。これらの変化は概ね可逆的であり、4 週間の回復期間終了時には軽微な萎縮を除いて消失した。

骨格筋へのアバトロンボパグ投与の影響については、複数部位（舌、横隔膜、大腿四頭筋、胸骨舌骨筋、頸部多裂筋、及び後肢）から筋組織を摘出し、さらに、血液生化学的検査項目（LDH、CPK とそのアイソザイム、ALD を含む）を追加して詳細に検討した結果、アバトロンボパグ投与群の大腿四頭筋及び他の後肢骨格筋に限局して骨格筋の壊死/変性（100 mg/kg 群以上）又は筋線維の変性性変化（3 mg/kg 群以上）が認められたが、他の部位の骨格筋（舌、横隔膜、胸骨舌骨筋、頸部多裂筋）には異常は認められなかった。これらの変化は、4 週間の休薬後には 100 mg/kg 群では軽微な変化を残すのみで概ね回復性が認められたが、1000 mg/kg では回復性は認められなかった。

TK 解析では、アバトロンボパグの平均 C_{max} 及び平均 $AUC_{(0\text{-}24)}$は用量に応じて増加したが、100 及び 1000 mg/kg では用量比を下回った。明らかな雌雄差は認められなかった。C_{max} にも $AUC_{(0\text{-}24)}$にも 4 週間反復投与による明らかな変化はみられなかった（表 2.6.6-13）。

表 2.6.6-13　サル 4 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
3	1	441	4053	723	7596
	28	675	6650	843	7647
10	1	2045	19709	1330	16154
	28	1716	19543	2591	25097
100	1	11826	168545	14290	249635
	28	18531	328898	25094	413040
1000	1	34478	611588	35945	692601
	28	37370	699878	65970	1257204

Data represent the mean of 3 or 5 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted]16-95.

要約すると、カニクイザルに 4 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、100 mg/kg 以上の雄で血漿ガストリン濃度の上昇（100 mg/kg 群の 1 例及び 1000 mg/kg 群の 2 例）を伴う胃粘膜の変化が認められた。これらの変化は概ね可逆的であり、4 週間の回復期間終了時には一部の病理組織学的変化を除いて消失した。さらに、100 mg/kg 以上の用量で大腿四頭筋及び他の後肢骨格筋に限局して骨格筋の壊死/変性が、3 mg/kg 以上の用量で筋線維の変性性変化が認められた。これらの変化も概ね可逆的であった。以上のことから、本試験におけるアバトロンボパグの骨格筋の変性性変化に関する NOAEL は 3 mg/kg 未満であった。3 mg/kg 群における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：7149 ng·h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng·h/mL、2.7.2.3.4.2 項）の約 1.5 倍であった。

2.6.6.3.13　サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-13

雌雄のカニクイザル（5 例/群/性）に、1、5 及び 15 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（3 mL/kg）を 13 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.02）。13 週間の投与期間終了時（3 例/群/性）又は 4 週間の回復期間終了時（2 例/群/性）に全ての生存動物を剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、血圧、直腸温、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、直腸温、眼科学的検査、心電図、血圧、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検所見、及び臓器重量に明らかな影響はみられなかった。また、アバトロンボパグ投与に関連した胃の病理組織学的変化もみられなかった。骨格筋についても、複数部位

（横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、及び咬筋）から筋組織を摘出し、さらに、血液生化学的検査項目（CPK とそのアイソザイム、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

TK 解析では、アバトロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加し、明らかな雌雄差はなかった。5 及び 15 mg/kg の用量の反復投与に伴い血漿中濃度は増加した（表 2.6.6-14）。

表 2.6.6-14　サル 13 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
1	1	74.6	788	120	1320
	90	143	1770	161	1870
5	1	334	3990	327	4120
	90	1220	17200	1430	18600
15	1	1090	15300	1060	14200
	90	2360	35400	3080	44800

Data represent the mean of 5 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.02.

要約すると、カニクイザルに 13 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、15 mg/kg までの用量ではアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる特記すべき所見は認められなかった。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は最高用量である 15 mg/kg であった。15 mg/kg における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：40100 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）と比較して 8 倍高い値であった。

2.6.6.3.14　サルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

添付資料番号：4.2.3.2-14

雌雄のカニクイザル（6 例/群/性）に、5、15 及び 45 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（3 mL/kg）を 52 週間にわたって 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.07）。52 週間の投与期間終了時（4 例/群/性）又は 4 週間の回復期間終了時（2 例/群/性）に全ての生存動物を剖検した。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、血圧、直腸温、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（ガストリンを含む）、TK、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、アバトロンボパグは最高 45 mg/kg の用量まで良好な忍容性を示した。一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、血圧、直腸温、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査（ガストリ

ンを除く）、剖検所見及び臓器重量にも明らかな影響はみられなかった。15 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群で用量依存的な胃底腺領域の変性が、45 mg/kg では粘膜上皮の萎縮と血清ガストリン濃度の上昇が認められ、アバトロンボパグ投与による影響と考えられた。回復期間終了時にも変化が認められたのは 45 mg/kg 群の雄 1 例のみで、軽微な萎縮を残すのみであったことから、試験物質による影響からの回復性が示唆された。骨格筋については、複数部位（大腿二頭筋、横隔膜、腓腹筋、及び咬筋）から筋組織を摘出し、さらに、血液生化学的検査項目（CPK とそのアイソザイム、ALD を含む）を追加して詳細に検討したが、アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

TK 解析では、アバトロンボパグの平均 $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加し、明らかな雌雄差はみられなかった。アバトロンボパグの血漿中濃度に蓄積が認められた（表 2.6.6-15）。

表 2.6.6-15　サル 52 週間毒性試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Day	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
5	1	377	5561	306	4407
	181	751	12630	1074	14416
	364	1102	18585	758	11908
15	1	1433	24544	1244	19446
	181	4002	69200	3683	63904
	364	6193	107170	3210	55550
45	1	4298	67386	2754	43906
	181	10470	195051	9592	170861
	364	16750	303285	11278	192221

Data represent the mean of 6 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.07.

要約すると、カニクイザルに 13 週間にわたりアバトロンボパグを反復経口投与した結果、45 mg/kg までの用量ではアバトロンボパグは良好な忍容性を示した。15 mg/kg 以上では胃底腺領域に変性及び再生性上皮細胞過形成を含むアバトロンボパグ投与による影響が認められ、45 mg/kg では粘膜萎縮と血清ガストリン濃度の上昇がみられた。胃にみられた変化は 4 週間の回復期間終了時には概ね回復した。本試験におけるアバトロンボパグの NOAEL は 5 mg/kg であった。当該用量における全身曝露量（雌雄の平均 AUC：15247 ng･h/mL）は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）より約 3 倍高い値であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

アバトロンボパグの遺伝毒性を、標準的な in vitro 及び in vivo 試験系を組み合わせて評価した。これらの遺伝毒性評価試験には、細菌を用いた in vitro 復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、ラットを用いた in vivo 小核試験が含まれる。

2.6.6.4.1　In vitro 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-1

アバトロンボパグの復帰突然変異試験として、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 並びに大腸菌（*Escherichia coli*）WP2 *uvrA*（pKM101）を用いた Ames 試験（プレインキュベーション法）を実施した（試験番号：B030544）。用量設定試験と主試験を、代謝活性化系（S9 mix）の存在下又は非存在下で、陰性対照及び陽性対照を用いて別々に実施した。用量設定試験で評価したプレートあたりのアバトロンボパグ濃度は 1.5～5000 µg/plate であった。

主試験では、用量設定試験の結果を基にアバトロンボパグの評価対象濃度を選択したが、代謝活性化系の有無にかかわらず、最高評価濃度においても復帰突然変異体数に増大はみられなかった。結論として、アバトロンボパグは代謝活性化系の有無にかかわらず、細菌に対する復帰突然変異誘発能を有さないと考えられた。

2.6.6.4.1.2　In vitro 染色体異常試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-2

アバトロンボパグの in vitro 染色体異常試験を、ヒトリンパ球を用いて実施した（試験番号：B030546）。細胞増殖抑制試験を基に選択したアバトロンボパグの評価対象濃度は、S9 mix 存在下及び非存在下の評価では 12.5～200 µg/mL、24 時間インキュベーション評価では 6.25～100 µg/mL とした。

試験の結果、構造異常及び数的異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加はみられず、結論として、アバトロンボパグはヒトリンパ球に対する染色体異常誘発能を有さないと考えられた。

2.6.6.4.2　In vivo 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　ラットを用いた骨髄小核試験

添付資料番号：4.2.3.3.2-1

SD ラット（5 例/群/性）に 25、50、100 mg/kg（雄）又は 70、200、600、2000 mg/kg（雌）の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 2 日間経口投与する in vivo 小核試験を実施した（試験番号：B030545）。2 回目の投与を行う前に 2000 mg/kg 群の雌ラット 5 例中 1 例が死亡したため、当該用量群はデータ評価の対象外とした。雄ラットでは、2 回目の投与前に死亡が認められた。すなわち、最初の TK 試験では 600 mg/kg で 9 例中 2 例、2000 mg/kg で 9 例中 3 例が死亡し、第 1 回目の小核試験では 200 mg/kg で 5 例中 2 例、600 mg/kg で 5 例中 1 例及び 2000 mg/kg では 5 例中 2 例であった。したがって、雄ラットでは 25、50 及び 100 mg/kg の 3 用量を新たに追加した。対照群には同容量の溶媒（0.5%MC 水溶液）を投与した。さらに、TK 解析も実施した。アバトロンボパグの最終投与後 24 時間時点で骨髄を採取し、小核を有する多染性赤血球（MNPCE）の出現頻度と赤血球中の多染性赤血球（PCE）の割合（%）を評価した。

アバトロンボパグは、雄ラットで 100 mg/kg まで、雌ラットで 600 mg/kg までの用量で MNPCE の出現頻度や PCE の割合（%）を増大させなかった。

TK 解析では、アバトロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。明らかな雌雄差はなかった（表 2.6.6-16）

表 2.6.6-16　ラット in vivo 小核試験－トキシコキネティクス

Doses (mg/kg)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
25	3758	42149	NA	NA
50	4470	68529	NA	NA
70	7856	79049	7418	106869
100	7867	93879	NA	NA
200	10220	153774	13636	209855
600	24643	385647	30094	424554
2000	49127	896005	56754	1013861

Data represents the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration;
NA=not applicable.
Source: Study No. B030545.

結論として、アバトロンボパグは今回の試験条件下でラットの骨髄細胞に対し小核誘発能を有さないと考えられた。

2.6.6.5　がん原性試験

強制経口投与によるマウスとラットを用いたがん原性試験を実施し、アバトロンボパグの用量は、ICH S1C ガイドラインに準拠し、マウスを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験（2.6.6.3.3 項）及びラットを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量（MTD）評価試験（2.6.6.3.7 項）に基づいて決定した。

2.6.6.5.1　マウスを用いた 2 年間がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-1

CD-1 マウス（62～64 例/群/性）に、20、60 及び 160 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 1 日 1 回の頻度で 2 年間にわたり強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.09）。対照群 2 群には同容量（10 mL/kg）の溶媒を投与した。全ての死亡例又は瀕死例は発見後 24 時間以内に剖検した。生存例に対しては Week 101～105 に剖検した。さらに、TK 解析のためのサテライト群（38～40 例/群/性）又は血液学的検査例（0～33 例/群/性）にもアバトロンボパグの同用量又は同容量の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、詳細な身体検査、体重、摂餌量、血液学的検査、TK、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

雄では生存率にアバトロンボパグ投与群と溶媒対照群との間に群間差は認められず、雌では、160 mg/kg 群の生存率に統計学的有意な低下がみられた（表 2.6.6-17）。その原因は主に慢性腎症の増加であった（対照群の死亡例が 2 又は 8 例であったのに対して、160 mg/kg 群では 13 例）。

表 2.6.6-17　マウス 2 年間がん原性試験－生存率（Week 1～105）

Sex	Male					Female				
Dose (mg/kg)	**0**	**0**	**20**	**60**	**160**	**0**	**0**	**20**	**60**	**160**
No. of animals	**64**	**64**	**63**	**64**	**63**	**62**	**63**	**63**	**63**	**62**
Day/Week [a]										
91/13 and 14	62	64	63	64	63	60	62	62	62	59
182/26 and 27	61	64	61	63	63	60	60	62	61	58
273/39 and 40	58	63	61	62	61	58	57	60	58	54
364/52 and 53	56	62	59	59	61	57	53	58	55	48
455/65 and 66	55	61	55	56	57	50	49	51	52	44
546/78 and 79	46	54	46	51	49	40	42	44	49	33
637/91 and 92	34	47	40	42	38	31	32	32	43	22
721/103 and 104	30	39	32	33	30	—	—	—	—	—
Scheduled necropsy [b]	29	37	32	33	28	23	26	20	29	15*
Survival Rate (%) [c]	45	58	51	52	44	37	41	32	46	24

— =absence of data.
a)　Number of animals alive on each day.
b)　Number of males alive at Week 104 (Day 727), number of females alive at Week 101 (Day 705).
c)　Survival (%) on day prior to scheduled necropsy.
* P<0.05 (significantly different from control Groups 1 and 2, respectively, generalized Wilcoxon test).
Source: Study No. [redacted].152.09.

試験期間中、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、及び血液学的検査項目にアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響はみられず、雌雄ともに触知可能な腫瘤数や発現頻度の増加もみられなかった。

60 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の雌及び 160 mg/kg 群の雄で、慢性腎症の発症頻度の増加及び病変の程度に増大がみられ、早期死亡の原因となった。慢性腎症に伴い、心房内血栓、肺胞出血、肺水腫、肺内の泡沫細胞蓄積など、腎機能障害の影響を受けやすい組織や器官における背景病変の増悪をもたらした。

60 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の雌及び 160 mg/kg 群の雄の胃底腺領域に用量依存的な非腫瘍性病変が認められた。すなわち、より短い投与期間で実施された反復投与毒性試験で認められた病理組織学的変化（壁細胞を含む胃底腺粘膜上皮の変性及び再生性上皮細胞腺過形成）がより顕著に認められた。加えて、160 mg/kg 群の雄 1 例と 60 mg/kg 群の雌 1 例の 2 例に悪性の ECL 細胞腫瘍が認められた。腺胃の非腫瘍性の病理組織学的所見と毒性発現の機序に関する試験（2.6.6.8.2 項）の結果から、腫瘍の発現はアバトロンボパグによる直接的な影響ではなく長期にわたる高ガストリン血症によるものと考えられた。

他の組織や器官については、雌雄を問わず、良性腫瘍又は悪性腫瘍の発現に対照群とアバトロンボパグ投与群で有意差は認められなかった。また、非腫瘍性病変についても、雄の全投与群の涙腺に種特異的、性別特異的、かつ年齢特異的な間質の線維化（前腫瘍性変化及び腫瘍性病変には含まれない）の発現頻度の増加が認められた以外に、差は認められなかった。

アバトロンボパグを 1 日 1 回経口投与した際の全身曝露量は、雌雄ともに用量に応じて増加した。Week 13 及び Week 26 ともに、全てのアバトロンボパグ投与群で雄の方が一貫して高いアバトロンボパグ曝露量を示した（表 2.6.6-18）。

表 2.6.6-18　マウス 2 年間がん原性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Week	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
20	13	6470	53900	6000	34800
	26	8940	66100	7400	62900
60	13	14900	180000	15200	127000
	26	12700	135000	9470	135000
160	13	28000	343000	19700	247000
	26	23600	315000	16400	249000

Data represent the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.09.

要約すると、CD-1 マウスに 101～105 週間にわたり 20、60 及び 160 mg/kg のアバトロンボパグを反復経口投与した結果、60 mg/kg 群の雌 1 例及び 160 mg/kg 群の雄 1 例の 2 例の胃に悪性 ECL 細胞腫瘍が認められた。ECL 細胞腫瘍はアバトロンボパグによる腺胃粘膜への影響により生じた高ガストリン血症に続く二次的影響と考えられた。他の臓器や組織にアバトロンボパグ投与に関連の腫瘍性病変の発現頻度増加は認められなかった。20 mg/kg ではアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる腫瘍増加は認められなかった。当該用量における全身曝露量［AUC：66100 ng･h/mL（雄）、62900 ng･h/mL（雌）］は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）の約 14 倍（雄）及び 13 倍（雌）であった。

2.6.6.5.2　ラットを用いた 2 年間がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-2

SD ラット（60 例/群/性）に、20、50 及び 160 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 1 日 1 回の頻度で 2 年間にわたり強制経口投与した（試験番号：[redacted].152.10）。対照群 2 群には同容量（10 mL/kg）の溶媒を投与した。160 mg/kg 群の雌では、生存動物数の減少のため Week 82 で投与を中止し、その後、同群の生存動物数が 15 例に達したことから Week 91 に同群の生存例を剖検した。雌のその他の生存例では、対照群 1 の動物数が減少したため Week 103 に全ての雌動物の生存例を剖検した。雄の生存例では、対照群 2 の動物数が減少したため Week 99 に全ての雄動物の生存例を剖検した。なお、TK 解析のためのサテライト群（12 例/群/性）にもアバトロンボパグの同用量を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、詳細な身体検査、体重、摂餌量、血液学的検査、TK、剖検及び病理組織学的検査について評価した。

雄では生存率にアバトロンボパグ投与群と溶媒対照群との間に群間差は認められず、雌では、160 mg/kg 群の生存率に統計学的有意な低下がみられた（表 2.6.6-19）。その原因は慢性腎症の増加によるものであった（対照群の死亡例が 0 例であったのに対して、160 mg/kg 群では 14 例）。

表 2.6.6-19　ラット 2 年間がん原性試験－生存率（Week 1～103）

Sex	Male					Female				
Dose (mg/kg)	**0**	**0**	**20**	**50**	**160**	**0**	**0**	**20**	**50**	**160**
No. of animals	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Day/Week[a)]										
90/13	60	60	60	59	59	59	60	58	60	60
180/26	59	60	60	59	59	59	59	58	57	59
270/39	58	54	58	57	58	59	58	58	57	58
360/52	52	51	57	51	53	58	56	56	55	55
450/65	50	48	56	45	52	55	50	52	50	46
540/78	43	46	48	41	42	49	45	42	41	27
630/90	35	26	38	33	29	34	37	33	25	17
Scheduled necropsy[b)]	28	20	31	28	23	18	26	19	16	14*
Survival Rate (%)[c)]	47	33	52	47	38	30	43	32	27	23

a) Number of animals alive on each day.
b) Number of males alive at Week 98 (Day 686), number of Group 1 to 4 females alive at Week 103 (Day 715) and number of Group 5 females alive at Week 91 (Day 635).
c) Survival (%) on day prior to scheduled necropsy.
* *P*<0.0001 (significantly different from control groups 1 and 2, generalized Wilcoxon test).
Source: Study No. [redacted].152.10.

投与期間中、一般状態、体重、体重増加量、及び摂餌量にアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる明らかな影響はみられず、いずれの群にも触知可能な腫瘤数や出現頻度の増加もみられなかった。

50 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の雌及び 160 mg/kg 群の雄で、慢性腎症の発現頻度の増加及び病変の程度に増大がみられた。慢性腎症が死因になることもあったが、雄の生存率には影響しなかった。160 mg/kg 群の雌では、一般状態観察所見（円背位、眼瞼閉鎖、皮膚緊張度の低下、立毛）、体重増加量の減少（対照群の 85%）、及び摂餌量の減少がみられた。慢性腎症に伴って、上皮小体のびまん性過形成、骨の線維性骨形成異常症、様々な器官・組織の血管炎／血栓症、血管炎による脳軟化、心臓、大動脈及び舌の鉱質沈着、心筋症など、腎機能障害の影響を受けやすい組織や器官における背景病変の増悪をもたらした。

50 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群（雌雄）の胃底腺領域に用量依存的な非腫瘍性病変が認められた。すなわち、より短い投与期間で実施された試験で認められた病理組織学的変化

（壁細胞を含む胃底腺粘膜上皮の変性、粘膜上皮の萎縮、再生性上皮細胞過形成、胃底腺の腔内沈着物）がより顕著に認められた。加えて、50 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の胃底腺粘膜に、用量依存的かつ局所的な ECL 細胞の過形成が認められた。160 mg/kg の高用量群では、雄 1 例と雌 3 例に良性の ECL 細胞腫瘍が、雌雄各 1 例に悪性の ECL 細胞腫瘍が認められた。胃の非腫瘍性病理組織学的所見と毒性発現の機序に関する試験（2.6.6.8.2 項）の結果から、胃底腺粘膜にみられたこれらの増殖性変化は、アバトロンボパグによる直接的な影響ではなく長期にわたる高ガストリン血症によるものと考えられた。

その他の組織や器官については、雌雄を問わず、良性腫瘍又は悪性腫瘍の発現に対照群とアバトロンボパグ投与群で有意差は認められなかった。また、非腫瘍性病変についても差は認められなかった。

アバトロンボパグを 1 日 1 回経口投与した際の全身曝露量は雌雄ともに Week 26～52 の間で用量に応じて増加し、Week 52 後の曝露量は Week 26 よりも高かった。Week 26 及び Week 52 ともに、全てのアバトロンボパグ投与群で雌の方が一貫して高い曝露量を示した（表 2.6.6-20）。

表 2.6.6-20　ラット 2 年間がん原性試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Week	Male		Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
20	26	2890	44900	5120	62800
	52	4400	54400	5800	93300
50	26	6560	75900	12300	150000
	52	8080	119000	16900	230000
160	26	11400	182000	24300	426000
	52	18300	287000	33600	565000

Data represent the mean of 3 or 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. [redacted].152.10.

要約すると、SD ラットに 82～99 週間にわたり 20、50 及び 160 mg/kg のアバトロンボパグを反復経口投与した結果、160 mg/kg 群の雌雄で少数例に想定された ECL 細胞腫瘍が認められた。また、これに関連して 50 及び 160 mg/kg 群では用量依存的かつ局所的な ECL 細胞の過形成がみられた。ECL 細胞腫瘍はアバトロンボパグによる腺胃粘膜への影響より生じた高ガストリン血症に続く二次的影響と考えられた。他の臓器や組織にアバトロンボパグ投与に関連の腫瘍性病変の発現頻度増加は認められなかった。50 mg/kg ではアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる腫瘍増加は認められなかった。当該用量における全身曝露量［AUC：119000 ng･h/mL（雄）、230000 ng･h/mL（雌）］は、最大推奨臨床用量におけるヒト曝露量（AUC：4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）の約 25 倍（雄）及び 48 倍（雌）であった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

アバトロンボパグの生殖発生毒性を、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で評価した。

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生（FEED）に関する試験

2.6.6.6.1.1　ラット（雄）を用いた FEED 試験

添付資料番号：4.2.3.5.1-1

雄の SD ラット（20 例/群）に、10、30 及び 100 mg/kg の用量のアバトロンボパグを交配期間の 4 週間前及び無処置雌との交配期間中、並びに Day 58 までの期間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：R-886）。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（12 例/群）にもアバトロンボパグを同様に投与した。雄は Day 59 に剖検し、交尾が成立した全ての無処置雌は妊娠 14 日（GD 14）に帝王切開及び剖検を実施した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、交尾成立までの日数、交尾率、妊娠パラメータ（黄体数、着床数、生存及び死亡胚数）TK、剖検及び病理組織学的検査（TK 群、対照群及び 100 mg/kg 群）で評価した。

親動物の一般状態、体重、摂餌量、交尾、受胎能、妊娠パラメータ、剖検所見、病理組織学的所見にアバトロンボパグによる影響は認められなかった。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加した（表 2.6.6-21）。

表 2.6.6-21　ラット（雄）FEED 試験ートキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Week	Male	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
10	4	1375	13609
30	4	3136	41519
100	4	7015	104096

Data represent the mean of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed concentration.
Source: Study No. R-886.

要約すると、雄ラットの一般毒性並びに生殖能及び初期胚発生に対する NOAEL はともに 100 mg/kg であった（AUC に基づくヒト曝露量の 22 倍）。

2.6.6.6.1.2　　ラット（雌）を用いた FEED 試験

添付資料番号：4.2.3.5.1-2

雌の SD ラット（20 例/群）に、100、300 及び 1000 mg/kg の用量のアバトロンボパグを交配期間 14 日前及び無処置雄との交配期間中、並びに GD7 までの期間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：303102）。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群の雌（10 例/群）にもアバトロンボパグを同様に投与した。交尾が成立した全ての雌は GD 13 に帝王切開及び剖検を実施した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、発情周期、交尾率、受胎率、妊娠パラメータ（黄体数、着床数、生存及び死亡胚数）、TK、剖検及び病理組織学的検査で評価した。

体重、摂餌量、発情周期、交尾率、受胎率、妊娠状態、剖検所見にアバトロンボパグ投与によると考えられる影響は認められなかった。300 mg/kg 群の 2 例及び 1000 mg/kg 群の 1 例が、自発運動の減少、緩徐呼吸、立毛などの症状を呈した後、Day 2～4 に死亡した。しかし、直接的な死亡の原因と考えられる異常は認められなかったことから、死因は不明であった。300 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群では、アバトロンボパグ投与と関連した病理組織学的変化が胃で認められた。

骨格筋及び腎臓では 300 mg/kg 群でのみ 4 週間反復投与毒性試験の高用量群で認められた影響と同様の変化が認められたが、1000 mg/kg 群ではみられず、また、用量依存性もなく限定的な発現であったことから本剤との関連性は不明であった。

全身曝露量は用量に応じて増加したが、用量比を下回った（表 2.6.6-22）。

表 2.6.6-22　ラット（雌）FEED 試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	Day	Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	1	10281	123776
	14	11770	188517
300	1	13806	209108
	14	13475	252238
1000	1	20470	357520
	14	29850	548466

Data represent the mean of 5 animals.
$AUC_{(0-24)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose; C_{max}= maximum observed concentration.
Source: Study No. 303102.

要約すると、雌ラットの一般毒性に対する NOAEL は 100 mg/kg、受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は 1000 mg/kg であった（AUC に基づくヒト曝露量の 114 倍）。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生（EFD）に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた EFD 用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-1

SD の妊娠ラット（各群 8～10 例）の GD7～17 の期間に 100、300 及び 1000 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：C-R014）。対照群には同容量の溶媒を投与した。全ての母動物は GD20 に帝王切開及び剖検を実施した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、妊娠パラメータ（黄体数及び着床数）、母動物の剖検所見、胎児検査（胎児の性比、体重、外表検査）を評価した。

1000 mg/kg 群で一過性の眼瞼下垂を認めた以外に一般状態に異常はみられなかった。300 mg/kg 群の 1 例が死亡したが、アバトロンボパグ投与との関連性は不明であった。1000 mg/kg 群の母動物に体重増加量と摂餌量の軽微な減少がみられたが、母動物の妊娠状態や胎児への影響は高用量の 1000 mg/kg でも認められなかった。

2.6.6.6.2.2　ラットを用いた EFD 試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-2

SD の妊娠ラット（22～24 例/群）の GD7～17 の期間に 100、300 及び 1000 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：R-884）。対照群には同容量の溶媒を投与した。全ての母動物は GD20 に帝王切開及び剖検を実施した。TK 解析のためのサテライト群の妊娠ラット（24 例/群）にもアバトロンボパグを同様に投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、妊娠パラメータ（黄体数及び着床数）、母動物の剖検所見、胎児検査（胎児の性比、体重、並びに外表、内臓及び骨格検査）、TK を評価した。

300 mg/kg 群の母動物 1 例が GD8 に明らかな徴候を示すことなく死亡し、1000 mg/kg 群の母動物 1 例が自発運動の減少を呈し、翌日の GD9 に死亡した。1000 mg/kg 群では、主として投与期間初期に体重及び摂餌量の減少がみられ、投与期間中の体重増加量の減少も併せて認められたが、一般状態、妊娠状態、剖検に変化は認められなかった。

胎児検査では、1000 mg/kg 群の胎児（雌）に生存胎児体重及び胎盤重量の低値がみられ、300 mg/kg 群と 1000 mg/kg 群では第 14 肋骨形成が多く認められた。骨格異常、外表検査及び内臓検査における影響はみられなかった。

100 mg/kg 群の母動物又は胎児の評価パラメータに変化は認められなかった。

全身曝露量は用量に応じて増加したが、用量比を下回っていた。曝露量は GD7 よりも GD17 の方が概ね高かった（表 2.6.6-23）。

表 2.6.6-23　ラット EFD 試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	GD	Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	7	10173	149050
	17	16406	254882
300	7	30445	381405
	17	25865	385952
1000	7	31617	453976
	17	49946	920057

Data represent the mean of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$ =area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed concentration; GD=gestation day.
Source: Study No. R-884.

要約すると、妊娠ラットの GD7～17 にアバトロンボパグを経口投与したところ、300 mg/kg 以上で少数ながら死亡例が認められ、1000 mg/kg では母動物の摂餌量と体重の一過性の減少並びに胎児の低体重がみられた。300 mg/kg 群と 1000 mg/kg 群の胎児には第 14 肋骨形成が多く出現した。100 mg/kg 群の母動物や胎児の評価パラメータに変化は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖能並びに EFD に対するアバトロンボパグの NOAEL は 100 mg/kg であった（AUC に基づくヒト曝露量の 53 倍）。

2.6.6.6.2.3　ウサギを用いた EFD 用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-3

非妊娠ニュージーランド白色種（NZW）ウサギ（3 例/群）に 30、100、300 及び 1000 mg/kg の用量のアバトロンボパグを単回又は 5 日間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した投与し、それぞれ Day 5 及び Day 6 に剖検した。妊娠ウサギ（5 又は 6 例/群）にも用量 100、300、及び 1000 mg/kg のアバトロンボパグを GD6～18 まで投与し（試験番号 : C-R015）、GD28 に帝王切開と剖検を行った。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠パラメータ（黄体数及び着床数）、胎児の検査（胎児の性比、体重、外表検査）を評価した。

非妊娠ウサギには 1000 mg/kg 群に一過性の摂餌量減少がみられた以外にアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。妊娠ウサギでは、1000 mg/kg 群の 1 例が糞排泄量の減少、軟便、自発運動の減少、緩徐呼吸（呼吸数の減少）を呈したため、GD19 に安楽死させた。1000 mg/kg 群の母動物には、摂餌量と体重の一過性の減少がみられた。母動物の妊娠状態や胎児への影響は高用量の 1000 mg/kg でも認められなかった。

2.6.6.6.2.4　　ウサギを用いた EFD 試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-4

妊娠 NZW ウサギ（19～20 例/群）の GD6～18 に 100、300 及び 600 mg/kg の用量のアバトロンボパグを 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：R-885）。対照群には同容量の溶媒を投与した。全ての母動物は GD28 に帝王切開及び剖検を実施した。TK 解析のためのサテライト群（4～5 例/群、対照群には追加せず）にもアバトロンボパグを同様に投与した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、妊娠パラメータ（黄体数及び着床数）、母動物の剖検所見、胎児検査（胎児の性比、体重、外表、内臓及び骨格検査）並びに TK を評価した。

300 mg/kg 群の母動物 4 例と 600 mg/kg 群の母動物 3 例が GD21～25 の間に流産し、アバトロンボパグ投与による影響によるもの判断された。体重及び摂餌量の減少がこれらの母動物に認められた。300 mg/kg 群と 600 mg/kg 群では、糞排泄量の減少、無便、又は黄～白色便の発現が増加した。上記の変化以外に、当該用量群の母動物及び胎児に明らかな変化は認められなかった。

100 mg/kg 群の母動物や胎児の評価パラメータには変化は認められなかった。この群では 1 例で流産が認められたが、背景データ範囲内であることから、アバトロンボパグ投与とは関連ないと判断された。

アバトロンボパグの全身曝露量は用量に応じて増加した。アバトロンボパグの AUC は GD6 より GD18 の方が概ね高かった。ただし、AUC には個体間で大きなばらつき（個体間で 20 倍超）が認められた（表 2.6.6-24）。

表 2.6.6-24　ウサギ EFD 試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	GD	Female	
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	6	1619	10182
	18	2896	47596
300	6	3402	31466
	18	4053	55960
600	6	6301	72586
	18	8479	168333

Data represent the mean of 4 to 5 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration,
GD = gestation day.
Source: Study No. R-885.

要約すると、妊娠ウサギに GD6～18 にわたり、アバトロンボパグを経口投与したところ、300 mg/kg 以上の母動物で少数の流産例及び一過性の体重と摂餌量の減少がみられた。100 mg/kg 群の母動物の評価パラメータには異常はみられなかった。胎児の催奇形性は高用量

の 600 mg/kg でも認められなかった。母動物の一般毒性に対するアバトロンボパグの NOAEL は 100 mg/kg であり、母動物の生殖能並びに EFD に対する NOAEL は 600 mg/kg であった（AUC に基づくヒト曝露量の 35 倍）。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラットを用いた PPND 試験（1 回目）

添付資料番号：4.2.3.5.3-1

妊娠ラット（SD、25 例/群）の GD6～授乳 20 日（LD20）に 100、300 及び 600 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号:[redacted]-617003）。対照群には同容量の溶媒を投与した。LD20 にラット（3 例/群）から TK 解析用の採血を行った。本試験では、母動物について死亡例の有無、一般状態、体重、摂餌量、分娩、哺育、妊娠状態、TK 及び剖検所見、出生児について性別、外表異常、生存率、一般状態、体重及び剖検所見を評価した。

本試験は、全てのアバトロンボパグ投与群で F1 出生児の出生～出生後 4 日（PND4）の早期死亡が顕著であったことから、離乳後期間の F1 評価を行わずに PND21 で中止した。

全てのアバトロンボパグ投与群で母動物の死亡例及び状態悪化を呈する例が認められた。その多くは GD21～LD2 の間に認められ、300 mg/kg 群と 600 mg/kg 群では全身蒼白／低体温、自発運動の減少、糞排泄量の減少／黄色便が、100 mg/kg 群の安楽死させた例には難産が認められた。生存動物では、全てのアバトロンボパグ投与群で妊娠期間中の低体重、300 mg/kg 群と 600 mg/kg 群では出生前死亡を示唆する変化が認められた。同腹児全例死亡が全てのアバトロンボパグ投与群で認められ、その多くが LD16～21 の間でみられ、残りは難産後の授乳期間早期に発生した。

出生児には、全てのアバトロンボパグ投与群で出生後生存率の用量依存的な低下と体重又は体重増加量の減少（出生時～PND4 及び PND4～21）がみられた。出生児の死亡例又は安楽死させた例の肝臓では褪色が認められた。

F0 母動物における LD20 時点でのアバトロンボパグの全身曝露量は、100 mg/kg 群、300 mg/kg 群、600 mg/kg 群で類似していた（表 2.6.6-25）。

表 2.6.6-25　ラット PPND 試験（1 回目）ートキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	F0 Female on LD20	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	23333	322973
300	26133	422947
600	31900	356092

Data represent the mean of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration,
LD = lactation day.
Source: Study No. [redacted]-617003.

要約すると、妊娠ラットへの GD6～LD20 のアバトロンボパグ経口投与（100、300、又は 600 mg/kg）は、全ての用量で GD21～LD2 間の母動物の死亡と授乳期間中の F1 出生児の顕著な死亡をもたらした。

2.6.6.6.3.2　ラットを用いた PPND 試験（2 回目）のための用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.5.3-2

妊娠ラット（SD、6～12 例/群）の GD6～LD20（交叉哺育あり）に 50、75 及び 100 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：[redacted]-617008）。対照群には同容量の溶媒を投与した。本試験の試験群を表 2.6.6-26 に示す。

表 2.6.6-26　ラット PPND 試験（2 回目）のための用量設定試験の群構成

Group No.	Treatment	Dose Level (mg/kg)	Number of Dams
1	Vehicle	0	12 a)
2	Avatrombopag	50	6
3	Avatrombopag	75	6
4	Avatrombopag	100	12 a)
5	Vehicle dams/ Avatrombopag pups	0	6 a)
6	Avatrombopag dams/Vehicle pups	100	6 a)

a) Six dams from Groups 1 and 4 were reassigned to Groups 5 and 6, respectively, on lactation day 0. The pups from these females were fostered to the opposite group.
Source: Study No. [redacted]-617008.

本試験では、死亡例の有無、一般状態、体重、摂餌量、F0 母動物の分娩と哺乳及び妊娠状態、並びに F1 出生児の検査（性別、外表奇形）、生存率、一般状態、体重、TK、及び剖検所見を評価した。

高用量の 100 mg/kg でも妊娠及び授乳期間中の母動物の評価パラメータにアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響はみられなかった。

F1 出生児については、F0 母動物の妊娠中と授乳期間中の双方でアバトロンボパグに曝露した全てのアバトロンボパグ投与群で出生後生存率の低下が認められた（死亡例又は安楽死例：対照群 2 例、50 mg/kg 群 9 例、75 mg/kg 群 21 例、100 mg/kg 群 19 例）。交叉哺育によって母動物の妊娠中又は授乳期間中のいずれかのみにアバトロンボパグに曝露した F1 出生児の周産期死亡率は増えていないことから、F1 出生児の死亡は母動物の妊娠中と授乳期間中を通したアバトロンボパグの曝露によることが示唆された。100 mg/kg 群の母動物への交叉哺育児も含め全てのアバトロンボパグ投与群の出生児で低体重と腹部膨満が認められ、100 mg/kg 群で交叉哺育させた出生児及び非交叉で哺育させた出生児には心肥大が認められた。

F0 母動物のアバトロンボパグ全身曝露量は 50 mg/kg と 75 mg/kg 間では増加したが、75 mg/kg と 100 mg/kg では類似していた。F1 出生児の C_{4h} 値はいずれのアバトロンボパグ投与群も LD14 時の母動物の C_{max}（C_{4h}）の約 10 分の 1 であった（表 2.6.6-27）。

表 2.6.6-27　ラット PPND 試験（2 回目）のための用量設定試験－トキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	F0 (LD14)		F1 (PND14)	
	Female		Male	Female
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{4h} (ng/mL)	C_{4h} (ng/mL)
50	13087	157429	1388	674
75	18643	257092	1074	495
100	14900	240638	1200	1574

Data represent the mean of 2-3 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration,
C_{4h} = concentration at 4 hours, LD = lactation day, PND = postnatal day.
Source: Study No. [redacted]-617008.

要約すると、GD6～LD20 にわたり妊娠ラットに対してアバトロンボパグ（50、75 及び 100 mg/kg）を経口投与した結果、100 mg/kg までの用量では F0 母動物にアバトロンボパグ投与と関連した影響は認められなかった。いずれの用量でも、F1 出生児で体重増加抑制が認められた。F1 動物の出生後死亡率は、F0 母動物の妊娠及び授乳期間中の双方でアバトロンボパグに曝露した F1 出生児に限り上昇した。

2.6.6.6.3.3　ラットを用いた PPND 試験（2 回目）

添付資料番号：4.2.3.5.3-3

妊娠ラット（SD、25 例/群）の GD6～LD20 に 5、15 及び 50 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（5 mL/kg）を 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：WIL-779001）。対照群には同容量の溶媒を投与した。TK 解析のためのサテライト群（アバトロンボパグ投与群：8 例/群、対照群：3 例）にも GD6～LD10 にアバトロンボパグを投与し、LD4（投与後 4 時間のみ）に一部の出生児から、LD10 に母動物と出生児からそれぞれ血液を採取した。本試験では、死亡例の有無、一般状態、体重、摂餌量、F0 母動物の分娩と哺乳及び妊娠状態、並びに F1 出生児

の検査（性別、外表奇形）、生存率、一般状態、体重、LD21 の離乳前／後の成長及び発生、性成熟（腟開口／亀頭包皮分離）、行動学的検査（聴覚驚愕反応、自発運動、学習・記憶能力）、F1 出生児の生殖能（交配及び GD15 の子宮内状態観察を含む）、TK、及び剖検所見を評価した。

F0 母動物では、妊娠中及び授乳期間中を含めていずれのアバトロンボパグ投与群にも、アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例はみられず、一般状態、体重、妊娠期間、分娩、同腹児数、剖検所見にアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

F1 出生児については、いずれのアバトロンボパグ投与群でも平均出生児数と生存同腹児数に影響はなかったが、PND4～25 の生存率が 50 mg/kg 群で低下した。また、50 mg/kg 群の F1 出生児の体重が雄では PND7～63、雌では PND7～56 にわたって顕著に低下し、結果として性成熟に遅延がみられた。ただし、一般状態、神経行動学的評価項目（聴覚驚愕反応、自発運動、学習・記憶能力）、F1 出生児の生殖能や子宮内胚生存状態には、アバトロンボパグ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。5 及び 15 mg/kg/日投与群には、F1 出生児の評価項目には影響がみられなかった。

F0 母動物のアバトロンボパグ全身曝露量は用量に応じて増加した。F1 出生児の $AUC_{(0\text{-last})}$値はいずれのアバトロンボパグ投与群でも LD10 時点の母動物の AUC の約 6%で、$AUC_{(0\text{-last})}$と C_{avg} は雌雄で類似していた（表 2.6.6-28）。

表 2.6.6-28　ラット PPND 試験（2 回目）ートキシコキネティクス

Dose (mg/kg)	F0 (LD10)		F1 (PND10)			
	Female		Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng·h/mL)	C_{avg} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng·h/mL)	C_{avg} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng·h/mL)
5	1503	19223	103	1233	106	1275
15	6093	65646	350	4199	333	3995
50	12963	206491	994	11928	1200	14400

Data represent the mean of 3 – 4 animals.
$AUC_{(0\text{-last})}$ = area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration >lower limit of quantification (1 ng/mL), C_{avg} = average concentration in plasma at steady state, C_{max} = maximum observed concentration, LD = lactation day, PND = postnatal day.
Source: Study No. [redacted]-779001.

要約すると、妊娠ラットに対して GD6～LD20 にわたりアバトロンボパグ（5、15、又は 50 mg/kg）を経口投与した結果、50 mg/kg までの用量では F0 母動物にアバトロンボパグ投与と関連した影響は認められなかった。50 mg/kg では、PND4～25 の出生児生存率の低下、PND7～63 の雄出生児及び PND7～56 の雌出生児の低体重がみられ、さらに、それに伴う性成熟の遅延が認められた。F1 出生児の神経行動学的評価項目や生殖能及び子宮内胚生存状態にはアバトロンボパグに関連した影響はみられなかった。F1 出生児の発生及び出生後の成長・発達

に対するアバトロンボパグの NOAEL は 15 mg/kg であった。親世代（F0）の母体毒性、F1 出生児（雌雄）の神経行動及び生殖毒性に対する NOAEL は 50 mg/kg であった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

アバトロンボパグの皮膚及び眼に対する刺激性の有無について、ウサギを用いて評価した。

2.6.6.7.1　皮膚刺激性試験

添付資料番号：4.2.3.6-1

アバトロンボパグの皮膚一次刺激性の有無について、雄の日本白色種ウサギ（3 例/群）を用いて評価した（試験番号：B030729）。0.5 g のアバトロンボパグ（マレイン酸塩）を注射用水 0.7 mL で湿らせたものを皮膚へ半閉塞的に 4 時間塗布し、塗布終了後 72 時間にわたって観察した。

アバトロンボパグを塗布した動物に皮膚反応は認められなかった。結論として、アバトロンボパグは皮膚刺激性を示さなかった。

2.6.6.7.2　眼刺激性試験

添付資料番号：4.2.3.6-2

アバトロンボパグの眼刺激性の有無について、雄の日本白色種ウサギ（3 例/群）を用いて評価した（試験番号：B030728）。0.013 g のアバトロンボパグ（マレイン酸塩、約 0.1 mL）を眼に適用し、その後 4 日間にわたって観察した。眼洗浄群の動物は、アバトロンボパグ適用後 30 秒経ってから眼を 30 秒間生理食塩水で洗浄した。

非洗浄群の 2 例に、適用後 1 時間時点で軽微な結膜発赤が認められ、適用後 24 時間までに消失した。洗浄群に眼刺激性反応は認められなかった。非洗浄群のドレイズ（Draize）試験の最大平均総スコアは 1.3 で、アバトロンボパグは「実質的に非刺激性（practically nonirritating）」と分類された。

結論として、アバトロンボパグは眼刺激性を示さなかった。

2.6.6.8　その他の毒性試験

モルモットを用いてアバトロンボパグの皮膚感作性を評価した。また、アバトロンボパグ投与による胃毒性を詳細に解明するために、マウス及びラットを用いた機序検討試験も実施した。さらに、不純物に関する試験及び光毒性試験も併せて実施した。

2.6.6.8.1　皮膚感作試験

添付資料番号：4.2.3.7.1-1

アバトロンボパグの皮膚感作性の有無について、雄のモルモット（Hartley、5～20 例/群）を用いた maximization 法で評価した（試験番号：6478-381）。感作として、Day 1 にアバトロンボパグ（マレイン酸塩）とフロイント完全アジュバント（FCA）を皮内投与した後、Day 8 にアバトロンボパグ（マレイン酸塩）とワセリンの 25%（w/w）混合物を局所塗布し、Day 22 に 25%及び 5%（w/w）混合物を皮膚に塗布して惹起した。

アバトロンボパグは惹起しても皮膚感作反応を示さなかった。結論として、モルモットに対するアバトロンボパグの皮膚感作性は陰性であった。

2.6.6.8.2　毒性発現の機序に関する試験

2.6.6.8.2.1　マウスを用いた 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号：4.2.3.7.3-1

CD-1 マウス（10 例/群/性）に 160 及び 320 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 4 週間にわたり 1 日 1 回の頻度で強制経口投与した（試験番号：K11022）。陽性対照群にはオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬、用量：500 mg/kg）を同様に投与した。溶媒対照群には同容量の溶媒を投与した。4 週間の投与期間終了時に、全ての動物を安楽死させて胃を摘出した。本試験では、死亡例の有無、一般状態、体重、摂餌量、血清ガストリン、及び胃の病理組織学的所見について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量にも明らかな影響はみられなかった。4 週間の投与期間終了時には、雌雄の血清ガストリン濃度が上昇し（表 2.6.6-29）、壁細胞を含む胃底腺粘膜上皮に用量依存的な変性、成熟壁細胞及び成熟主細胞の減少、並びに再生性上皮過形成が認められた。

オメプラゾール投与群には、薬理作用の酸分泌抑制による想定内の変化［血清ガストリン濃度の上昇（表 2.6.6-29）並びに壁細胞の空胞化や粘膜過形成］が認められた。

表 2.6.6-29　マウス 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験における血清ガストリン濃度

Dose (mg/kg)	Serum Gastrin (pg/mL)	
	Male	Female
Control 0	321±212	241±86
Avatrombopag 160	392±192	932±656#
Avatrombopag 320	751±361**	795±358##
Omeprazole 500	1637±923$$	1726±553$$

Data represent the mean ±SD of 10 animals.
#: $P \leq 0.05$, ##: $P \leq 0.01$ (significantly different from control, Dunnett's rank test);
**: $P \leq 0.01$ (significantly different from control, Dunnett's test); $$: $P \leq 0.01$ (significantly different from control, Aspin-Welch's *t* test).
Source: Study No. K11022.

要約すると、アバトロンボパグ（160 及び 320 mg/kg）をマウスに 4 週間にわたり強制経口投与したところ、壁細胞を含む胃底腺粘膜上皮に用量依存的な変性がみられ、血清ガストリン濃度の上昇も併せて認められた。血清ガストリン濃度の上昇は、成熟壁細胞の減少によって生じたものと考えられた。

2.6.6.8.2.2　雌ラットを用いた 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号：4.2.3.7.3-2

雌の SD ラット（10 例/群）に 160 及び 320 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（10 mL/kg）を 4 週間にわたり 1 日 1 回強制経口投与した（試験番号 : T11057）。陽性対照群には 250 mg/kg のオメプラゾールを同様に投与した。溶媒対照群には同容量の溶媒を投与した。4 週間の投与期間終了時に、全ての動物を安楽死させて胃を摘出した。本試験では、死亡例の有無、一般状態、体重、摂餌量、血清ガストリン、胃内 pH（ポータブル型 pH メータのプローブを胃内に挿入 : 投与前、Week 2、Week 4）、胃内 pH と胃液量（剖検 4 時間前に胃液採取のために幽門結紮）及び胃の病理組織学的所見について評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量にも明らかな影響はみられなかった。アバトロンボパグの 2 週間又は 4 週間投与によって、胃内 pH 上昇、胃液量減少、血清ガストリン濃度の上昇が用量依存的に認められた（表 2.6.6-30）。また、壁細胞を含む胃底腺粘膜上皮の用量依存的な変性が、再生性上皮過形成又は粘膜上皮の萎縮のいずれかを伴って認められた。

オメプラゾール投与群には、薬理作用である胃酸分泌抑制に伴う想定内の変化（胃内 pH 上昇、胃液量減少、血清ガストリン濃度の上昇、壁細胞の空胞化、好酸性主細胞、粘膜過形成）が認められた（表 2.6.6-30）。

表 2.6.6-30　雌ラット 4 週間胃毒性発現の機序に関する試験における胃評価項目の変化

Dose (mg/kg)	Week	Intragastric pH (Portable pH meter)	Intragastric pH (Pyloric ligation)	Gastric Fluid Volume (mL)	Serum Gastrin (pg/mL)
Control	Predose	2.8±0.4	NA	NA	118±13
0	2	3.0±0.9	NA	NA	143±16
	4	2.5±0.6	1.17±0.10	5.0±1.6	134±40
Avatrombopag	Predose	2.4±0.2	NA	NA	133±25
160	2	3.8±0.8	NA	NA	203±83
	4	3.5±1.1	2.57±0.71#	3.2±0.8	375±280#
Avatrombopag	Predose	2.7±0.4	NA	NA	133±40
320	2	4.7±1.4@@	NA	NA	562±563##
	4	4.6±1.6##	3.59±0.82##	2.4±0.7##	874±811##
Omeprazole	Predose	2.6±0.6	NA	NA	142±19$$
250	2	7.8±0.3**	NA	NA	1681±550**
	4	8.1±0.5$$	7.27±0.32**	3.7±1.5	1534±793**

Data represent the mean ±SD of 8 – 10 animals.
NA = not applicable.
#:*P*<0.05, ##: *P*<0.01 (significantly different from control, Dunnett's rank test)
$$: *P*<0.01 (significantly different from control, Student's *t* test);
**: *P*<0.01 (significantly different from control, Aspin-Welch's *t* test);
@@: *P*<0.01 (significantly different from control, Dunnett's test).
Source: Study No. T11057.

要約すると、アバトロンボパグ（0、160 及び 320 mg/kg）を雌ラットに 4 週間にわたり強制経口投与したところ、壁細胞を含む胃底腺粘膜上皮の用量依存的な変性、胃酸分泌量の減少、胃内 pH 上昇、及び予測されていた血清ガストリン濃度上昇が認められた。成熟壁細胞の減少が胃酸分泌量減少とそれに伴う胃内 pH 上昇の主要な要因であり、代償性の高ガストリン血症が生じたと考えられた。

2.6.6.8.2.3　雌ラットを用いた単回経口又は十二指腸内投与による胃毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号：4.2.3.7.3-3

アバトロンボパグの局所曝露と全身曝露による影響を比較するため、雌の SD ラット（5 又は 10 例/群）に 20、160 及び 600 mg/kg の用量のアバトロンボパグ（60 mg/mL）を単回強制経口投与、又は用量 600 mg/kg（120 mg/mL）を単回十二指腸内投与した（試験番号：T12077）。溶媒対照群には経口投与では 10 mL/kg 又は十二指腸内投与では 5 mL/kg の容量で溶媒を投与した。投与から約 24 時間後に全ての動物から胃を摘出した。本試験では、死亡例の有無、一般状態、体重、摂餌量、TK、胃の病理組織学的所見を評価した。

いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量にも明らかな影響はみられなかった。アバトロンボパグ 600 mg/kg の十二指腸内投与では、160 mg/kg 及び 600 mg/kg の経口投与群と同様の病理組織学的変化が胃に認められた。病理組織学的変化（胃底腺粘膜上皮の変性、壁細胞のアポトーシス、及び再生性上皮細胞過形成）の程度は、投与経路にかかわらず全身曝露量と相関していた。さらに、

20 mg/kg の経口投与では胃粘膜への局所曝露後の全身曝露量は低く、高濃度のアバトロンボパグが胃粘膜へ局所的に直接接触したにもかかわらず胃に影響は認められなかった。（表 2.6.6-31）

表 2.6.6-31　雌ラット単回経口／十二指腸内投与胃毒性発現の機序に関する試験－トキシコキネティクス

Route of Administration	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
Oral	20	2350	28400
	160	12200	169000
	600	23000	349000
Intraduodenal	600	5400	73500

Data represent the mean of 5 (oral) or 10 (intraduodenal) animals.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration.
Source: Study No. T12077.

要約すると、雌ラットにアバトロンボパグ（20、160、600 mg/kg）を単回経口投与又は 600 mg/kg を単回十二指腸内投与したところ、160 及び 600 mg/kg 経口投与群と 600 mg/kg 十二指腸内投与群の胃底腺に、投与経路を問わず全身曝露量に依存的な病理組織学的変化が認められた。一方、全身曝露量が最も低かったアバトロンボパグの 20 mg/kg 群（経口投与）には病理組織学的変化はみられなかった。本試験からは、アバトロンボパグ投与によって生じる胃の病理組織学的変化は、アバトロンボパグの局所的な曝露によるのではなく全身性の曝露によるものであると結論付けられた。

2.6.6.8.3　不純物に関する試験

添付資料番号：4.2.3.7.6-1（14K3678G）、4.2.3.7.6-2（14K3688G）、4.2.3.7.6-3（15K3898G）、4.2.3.7.6-4（964106）、4.2.3.7.6-5（964107）、4.2.3.7.6-6（K12006）、4.2.3.7.6-7（K12014）、4.2.3.7.6-8（K12015）

アバトロンボパグの原薬に混在し得る不純物のうち、原薬から合成又は分離された 8 種類の不純物についてネズミチフス菌（*S. typhimurium*）と大腸菌（*E. coli*）の試験株を用いた in vitro 復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施して評価した。これらの in vitro 試験による変異原性評価結果を、下表（表 2.6.6-32）に要約する。

表 2.6.6-32　アバトロンボパグ原薬中に混在し得る 8 種類の不純物に関する in vitro 変異原性評価の要約

Category	Compound	Method	Study number	Conclusion/Alert
Starting Materials	不純物A*	In vitro assay	14K3688G	Inconclusive
	不純物B*	In vitro assay	K12014	Negative
Isolated Intermediates	不純物C*	In vitro assay	964107	Positive
	不純物D*	In vitro assay	964106	Negative
	不純物E*	In vitro assay	14K3678G	Positive
	不純物F*	In vitro assay	15K3898G	Negative
Non-isolated Intermediates	不純物G*	In vitro assay	K12006	Negative
Other Impurities	不純物H*	In vitro assay	K12015	Negative

アバトロンボパグに混在し得る不純物のうち、原薬から合成又は分離された 8 種類の不純物の変異原性を Ames 試験にて検討した。3 種類の不純物が遺伝毒性あり又は結論不可能（inconclusive）と判定された。

2.6.6.8.4　光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-1

雄の Long-Evans（有色）ラット（5 例/群）に 3、30 及び 300 mg/kg の用量のアバトロンボパグを単回経口投与した後、可視光、紫外線 A 波（UVA）、紫外線 B 波（UVB）を 4 時間照射して、眼及び皮膚に対するアバトロンボパグの光毒性の有無について評価した（試験番号：OKG00002）。溶媒対照群には同容量の溶媒を投与した。陽性対照群には 8-メトキシプソラレン（8-MOP）を 50 mg/kg の用量で経口投与し 1 時間の光照射を同様に実施した。本試験では、死亡例の有無、一般状態観察、体重、皮膚反応、眼科学的検査、眼球の病理組織学的検査を実施した。

死亡例は認められなかった。いずれのアバトロンボパグ投与群にも、光照射後最長 72 時間にわたり、皮膚反応や、眼科学的検査、眼球の病理組織学的検査を実施して評価したが、異常はみられなかった。

結論として、アバトロンボパグは光毒性を示さなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

アバトロンボパグの安全性は、マウス、ラット、イヌ、及びカニクイザルを用いた単回及び反復経口投与毒性試験（試験期間は最長でマウス 13 週間、ラット 26 週間、イヌ 4 週間、カニクイ

ザル 52 週間）を実施して評価した。アバトロンボパグの遺伝毒性は、一連の in vitro 試験と in vivo 試験［復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた in vivo 小核試験］で評価した。2 年間のがん原性試験にはマウス及びラットを用いた。生殖発生毒性については、ラットを用いた FEED 試験（雌雄）、ラット及びウサギを用いた EFD 毒性試験、ラットを用いた PPND 試験を実施した。また、ウサギにおける皮膚及び眼刺激性、モルモットにおける皮膚感作性、有色ラットにおける光毒性の可能性についても評価した。さらに、アバトロンボパグによる胃毒性の解明目的で、マウス及びラットを用いた毒性発現の機序に関する試験を実施した。

アバトロンボパグは、慢性肝疾患（CLD）に伴う血小板減少症の治療薬として 1 日 1 回 5 日間投与を予定している。今回の毒性試験パッケージは、目標適応症に対するアバトロンボパグの製造販売承認申請を裏づけるための本剤の安全性プロファイル評価に対して適切であると考えている。

アバトロンボパグのラットを用いた単回投与毒性試験では、雄では 300 mg/kg、雌では 2000 mg/kg までの用量で良好な忍容性が認められた。1000 mg/kg 超の用量を投与した雄では、死亡前によろめき歩行、自発運動の減少、軟便、緩徐呼吸が認められた。カニクイザルを用いた単回投与毒性試験では、嘔吐及び軟便がみられたが、2000 mg/kg までの用量で忍容性を示した。

重要な反復投与毒性試験ではアバトロンボパグ投与による影響として、胃、腎臓、骨格筋に変化が認められた。

胃への影響：アバトロンボパグ投与による胃への影響は、動物種間（マウス、ラット、サル）で共通しており、アバトロンボパグの用量、血漿中濃度、及び投与期間に依存的であった。病変は胃底腺領域で認められ、胃底腺粘膜上皮の変性及び減少（特に壁細胞のアポトーシスによる減少）が特徴的であった。未分化上皮細胞の再生性過形成又は腺窩上皮の萎縮を伴っていたが、炎症性反応は認められなかった。胃の病理組織学的変化とともに血中ガストリン濃度の上昇もみられた。これらの変化はラットやサルに本剤を長期間にわたって投与した場合であっても可逆的であった。

ラットを用いた毒性発現の機序に関する試験では、アバトロンボパグ投与により胃酸分泌量が低下した結果、胃内 pH が上昇した［4.2.3.7.3-2（試験番号：T11057）］。In vitro 結合パネルアッセイ試験［4.2.1.2-1（試験番号：929084）］でも示されているように、この作用はアバトロンボパグの胃粘膜への直接的な接触によるものではなく、体内に吸収されたアバトロンボパグの作用を介して壁細胞のアポトーシス及び壁細胞の減少が生じたことに起因したものと考えられる［4.2.3.7.3-3（試験番号：T12077）］。酸分泌の低下に伴う二次的影響として血清ガストリン濃度の上昇が認められたが、これはガストリンを分泌する幽門腺の G 細胞によるものと考えられた。これらの結果から、アバトロンボパグによる胃に対する主要な影響は、まず壁細胞を標的としており、アポトーシスによって壁細胞が失われた結果、酸分泌量の低下及び胃 pH の上昇を誘発し、これによって血清ガストリン濃度の上昇が生じることが示された。

全ての重要な毒性試験から得られた胃の変化に対する NOAEL における全身曝露量（AUC）、及び臨床予定最高用量（60 mg）におけるヒト AUC（4820 ng･h/mL、2.7.2.3.4.2 項）に対する安全域を表 2.6.6-33 に示す。上述のように、アバトロンボパグによる胃の変化は詳細に評価され、3 種類の供試動物（マウス、ラット、カニクイザル）で基本的に共通していることが判明している。申請予定の目標適応症（CLD に伴う血小板減少症）の治療には最長 5 日間の投与期間を設定しているため、NOAEL とヒト有効血漿中濃度の間の安全域を算出するうえで最適な毒性試験は 4 週間試験である（マウスに関しては 13 週間試験のみ）。これらの毒性試験から算出された安全域は、ヒト曝露量の 5 倍（サル）～33 倍（マウス）の範囲であった。アバトロンボパグを長期にわたって投与した後でも細胞再生能には影響しないこと、並びに動物における NOAEL とヒトの最高血漿中濃度の間には十分な安全域が確保できていることから、アバトロンボパグの非臨床毒性試験でみられた胃所見のヒトへの外挿性は低く、今回の申請予定の適応症に対しては安全に使用できると考えられる。

表 2.6.6-33　マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルでの胃の変化に対する NOAEL における AUC と臨床予定最高用量でのヒト AUC に基づいた安全域

Species	Dosing Period	Doses (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL) Steady State[a)]	Safety Margin[b)] (Animal-to-Human Ratio)
Mouse	13 weeks	80, 160, 320	80[c)]	157000	33
	2 years	20, 60, 160	20	64500	13
Rat	4 weeks	(M) 3, 10, 30, 100 (F) 10, 30, 100, 300	30[d)]	45075	9
	13 weeks	[5, 20, 80][e)] [80, 160, 320][f)]	20	43150	9
	26 weeks	20, 80, 160	20	60400	13
	2 years	20, 50, 160	20	73850	15
Dog	4 weeks	10, 30, 100, 300	30	34826	7
Monkey	4 weeks	3, 10, 100, 1000	10 [g)]	22320	5
	13 weeks	1, 5, 15	15	40100	≥8
	52 weeks	5, 15, 45	5	15247	3

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours,　F = female, M = male, NOAEL = no observed adverse effect level.

a) Values are the mean of males and females at the NOAEL.
b) At the highest recommended clinical dose (60 mg), mean AUC obtained from the individual derived posthoc PK analysis for the chronic liver disease subjects in Phase 3 studies (E5501-G000-310 and E5501-G000-311) was 4820 ng·h/mL (see Section 2.7.2.3.4.2).　This exposure value was used for calculation of the animal-to-human ratios.
c) Original interpretation was less than 80 mg/kg, which was later reviewed by a third party and interpreted as 80 mg/kg (from Study No. [redacted].152.04).
d) Original interpretation of NOAEL as 10 mg/kg on the basis on the skeletal muscle changes (the ratio to human × 3.2 for the AUC [15642 ng･h/mL]) which were not seen in longer-term studies (from Study No. B-5120).
e) First 13-Week Study.
f) Second 13-Week Study.
g) Original interpretation of NOAEL was less than 3 mg/kg on the basis of skeletal muscle changes which were not seen in longer-term studies (13 weeks or longer); the AUC at 3 mg/kg was 7149 ng･h/mL (from Study No. [redacted]16-95).

胃カルチノイド：アバトロンボパグの 2 年間がん原性試験では、マウス及びラットの腺胃に ECL 細胞腫瘍が認められた。さらに、ラットでは ECL 細胞過形成が認められた。ECL 細胞は胃底腺領域の粘膜に存在する神経内分泌細胞であり、ヒスタミンを分泌する（Håkanson, 1992; 1994a, 1994b）。ECL 細胞はヒトと比較してげっ歯類で特に豊富に存在し、雄より雌に多く分布する（Carlsson, 1989; Håkanson, 1994a）。プロトンポンプ阻害薬や H_2 受容体拮抗薬のような強力な胃酸分泌抑制薬によってげっ歯類に ECL 細胞腫瘍が誘発されることは広く知られている（Ekman, 1985; Havu, 1990; Poynter, 1991; Streett, 1988; Waldum, 1998）。この腫瘍の誘発機構は、遺伝毒性によるものではなく、げっ歯類に特異的であり、「ガストリン仮説」として知られている（Berlin, 1991; Chandra, 2010）。

前述のとおり、胃底腺粘膜上皮の変性及び減少によって、壁細胞の減少、胃酸分泌低下、胃内 pH 上昇、そして代償性の高ガストリン血症が誘発された。また、アバトロンボパグ投与でみられた胃 ECL 細胞腫瘍の発現機序もガストリン仮説で十分に説明できることが示唆されている。すなわち、アバトロンボパグは、標準的な一連の遺伝毒性試験［復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた in vivo 小核試験］で陰性であったことから、遺伝毒性はないと判断された。胃カルチノイドの発現機序がげっ歯類特異的であるのに加え、マウス及びラットの 2 年間がん原性試験から得られた NOAEL での曝露量はヒト有効血漿曝露量より、それぞれ約 13 倍（雌マウス）及び 14 倍（雄マウス）、並びに 25 倍（雄ラット）及び 48 倍（雌ラット）高く、CLD 患者の血小板減少症に対する 5 日間投与という用法に対して十分な安全域が確保されていると考える。

アバトロンボパグによる胃粘膜上皮の萎縮は、ヘリコバクター・ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）による慢性感染症後のヒト萎縮性胃炎でみられる胃粘膜萎縮とは発症機序、進行経過、最終転帰において異なっている（Fenoglio-Preiser, 2008）。ヒト慢性ピロリ菌感染では長期にわたり慢性的な炎症が続き、腺細胞の化生や腺癌に進展することが知られている。アバトロンボパグ投与による病変の特筆すべき特徴は、アポトーシスによって生じている可能性が高い壁細胞の喪失に応答した炎症反応が胃底腺領域で認められないことである。さらに、予測されたとおり、粘膜上皮の化生や腺癌も認められていない。つまり、アバトロンボパグ投与時に認められた粘膜上皮の萎縮は、ヒト萎縮性胃炎とは生物学的に異なるものであるといえる。

骨格筋への影響：ラット及びカニクイザルを用いた試験では、アバトロンボパグ投与群に可逆性の骨格筋変性／壊死が認められた。ただし、これらの変化は短期間（最長 4 週間）試験に限定された所見で、13 週間以上の試験では、マウス、ラット及びサル並びにイヌ（4 週間）を対象に追加の筋組織関連の血液生化学的検査項目を追加し、さらに複数部位から筋組織を摘出して詳細に検討したが、いずれの動物種にも異常は認められなかった。さらに、アバトロンボパグの臨床試験からは、骨格筋への影響を示唆する有害事象は報告されていない。これらの結果から、アバトロンボパグがヒトに骨格筋毒性を有する可能性は低いと考える。

腎臓への影響：イヌを用いた 4 週間毒性試験で可逆性の腎毒性が認められた。具体的には、BUN、クレアチニン、尿タンパク、及び尿量の増加が、病理組織学的変化（近位尿細管上皮細

胞の再生）とともに認められた。さらに、安全性薬理試験でも腎臓への影響を評価したところ、腎機能の可逆的な変動及び同様の病理組織学的変化が認められた（糸球体濾過量及び有効腎血漿流量の低下、近位尿細管の再生など、2.6.2.4.2.3 項）。イヌではマレイン酸に対する感受性が高く、同様の病変（近位尿細管の壊死）を引き起こすことが知られているため（Everett, 1993; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007）、アバトロンボパグの塩であるマレイン酸が上記の腎臓における変化に関与した可能性がある。NOAEL におけるアバトロンボパグの全身曝露量［（AUC：34826 ng·h/mL、4.2.3.2-10（6478-390）］は 60 mg 投与時のヒト曝露量（AUC：4820 ng·h/mL、2.7.2.3.4.2 項）より 7 倍高い値であった。

2 年間がん原性試験では、ラット、マウスともに比較的高用量のアバトロンボパグ投与群に慢性腎症の発症数の増加及び病変の程度に増大がみられたが、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験やマウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験では認められなかった。背景病変として知られているげっ歯類の慢性腎症に対するアバトロンボパグによる影響に関する正確な発現機序は不明であるが、げっ歯類に特異的な慢性腎症への影響は、厳密にはヒトに外挿されるものではなく、ヒトを対象としたリスク評価する際には特に問題とはならないというのが一致した見解である（Hard, 2004）。

サルを用いた反復投与毒性試験ではアバトロンボパグ投与よる腎臓への影響は認められず、さらに、臨床試験でも腎臓や腎臓機能に重大な有害事象は報告されていない。これらをまとめると、腎毒性はイヌ又は長期間にわたるげっ歯類への投与に限定され、ヒトとの関連性はなく、並びに本剤の臨床の用法・用量を勘案すると、アバトロンボパグ投与による腎臓への影響がヒトで発現するリスクは低いと考えられる。

生殖発生毒性：アバトロンボパグは、ラットの雌雄受胎能及び初期胚発生に影響を与えなかった（AUC に基づく安全域：ヒト曝露量の 22～114 倍）。ラット及びウサギの器官形成期にアバトロンボパグを投与したとき胚・胎児の催奇形性は認められなかった（AUC に基づく安全域：ヒト曝露量の 35～53 倍）。ラットを用いた PPND 試験では、アバトロンボパグが胚・胎児の発生や出生後の成長・発達に影響を及ぼさなかったが、妊娠期間及び授乳期間中の双方でアバトロンボパグを投与することによって出生児の出生後生存率が低下した。出生児の行動機能や生殖機能への影響は認められなかった。

局所刺激性：アバトロンボパグは眼に対して刺激性を示さないと判定された。また、非臨床試験で皮膚刺激性、皮膚感作性、光毒性を示さなかったことから、アバトロンボパグのヒトの臨床使用に際し、局所刺激性や光毒性の懸念がないことが示唆された。

その他：ヒト血漿からは未変化体のみが検出され、ヒト特異的な代謝物は存在しない（2.6.4.5.1 項）。重要な毒性試験で使用したアバトロンボパグの純度は 98.8%～99.8%の範囲であった（2.6.7.4 項）。これは有効成分の規格（98.0%～102.0%）に適合していた。アバトロンボパグに混在し得る不純物のうち、原薬から合成又は分離された 8 種類の不純物のうち 3 種類が in vitro 変異原性の評価で陽性又は結論不可能（inconclusive）と判定された。

ICH M7 ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」（薬生審査発 1110 第 3 号）では、個々の GTI に対する許容摂取量及び複数の GTI に対する許容 1 日総摂取量は 120 μg/day である。アバトロンボパグの予定されている用法・用量は 60 mg/kg の 5 日間投与で、個々の GTI 濃度も複数の GTI の総濃度も 0.2%（すなわち 120 μg/day）を下回るように、総不純物に対する製品出荷規格は 0.2%以下に設定されている。臨床使用のためのアバトロンボパグのパイロットバッチ中の個々の GTI レベル及び複数 GTI の総レベルは、基準値である 0.2%よりも十分に低いレベルに管理されていた。5 日間という予定投与期間と毒性学的懸念の閾値（TTC）の概念に基づくと、in vitro 変異原性評価で遺伝毒性あり又は結論不可能と判定された不純物の発がんリスクはほとんど無いと考えられる。

結論：要約すると、アバトロンボパグは各種動物種に対して良好な忍容性を示し、認められたアバトロンボパグ投与によると考えられる毒性変化は、予定されている最高臨床用量投与時のヒト曝露量と比べて十分な安全域を有する用量で発現した腺胃/胃の変化に限定され、これらの影響は長期間の反復投与毒性試験では休薬により可逆的であった。以上のことから、アバトロンボパグの承認申請に際し、これらの非臨床毒性試験データにより本剤の安全性を支持できるものと考えている。

2.6.6.10　参考文献

Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. Dig Dis Sci. 1991;36(2):129–36.

Carlsson E. A review of the effects of long-term acid inhibition in animals. Scand J Gastroenterol. 1989;24(Suppl 166):19–23.

Chandra SA, Nolan MW, Malarkey DE. Chemical carcinogenesis of the gastrointestinal tract in rodents: an overview with emphasis on NTP carcinogenesis bioassays. Toxicol Pathol. 2010;38(1):188–97.

Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol. 1985;20(Suppl. 108):53–69.

Everett RM, Descotes G, Rollin M, Greener Y, Bradford JC, Benziger DP, et al.　Nephrotoxicity of pravadoline maleate (WIN 48098-6) in dogs: evidence of maleic acid-induced acute tubular necrosis. Fundam Appl Toxicol. 1993;21(1);59–65.

Fenoglio-Preiser CM. Chronic gastritis. In: Gastrointestinal Pathology.　3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.182–93.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of maleic acid. Int J Toxicol. 2007;26 (Suppl 2):125–30.

Håkanson R, Tielemans Y, Chen D, Andersson K, Ryberg B, Mattsson H, et al. The biology and pathobiology of the ECL cells. Yale J Biol Med. 1992;65(6):761–74.

Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, Andersson K, Ryberg B, Sundler F, et al. ECL cells: biology and pathobiology. Digestion. 1994a;55 Suppl 3:38–45.

Håkanson R, Chen D, Andersson K, Monstein HJ, Zhao CM, Ryberg B, et al. The biology and physiology of the ECL cell. Yale J Biol Med. 1994b;67(3-4):123–34.

Hard GC, and Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2004;32:171–80.

Havu N, Mattsson H, Ekman L, Carlsson E. Enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat gastric mucosa following long-term administration of ranitidine. Digestion. 1990;45(4):189–95.

Poynter D. and Selway SAM. Neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine carcinoma of the rodent fundic stomach. Mutat Res. 1991;248(2):303–19.

Streett CS, Robertson JL, Crissman JW. Morphologic stomach findings in rats and mice treated with the H_2 receptor antagonists, ICI 125,211 and ICI 162,846. Toxicol Pathol. 1988;16(2):299–304.

Waldum HL, Kvetnoi IM, Sylte R, Schulze B, Martinsen TC, Sandvik AK. The effect of the peroxisome proliferator ciprofibrate on the gastric mucosa and particularly the gastrin cell. J Mol Endocrinol. 1998;20(1):111–7.

ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

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

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験： 一覧表 3
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 7
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 8
2.6.7.4　毒性試験： 被験物質一覧 10
2.6.7.5　単回投与毒性試験 12
2.6.7.6　反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 13
2.6.7.7　反復投与毒性試験： 重要な試験 15
2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験 40
2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験 48
2.6.7.10　がん原性試験 49
2.6.7.11　生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 62
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 65
2.6.7.13　生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 70
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 74
2.6.7.15　新生児を用いた試験 80
2.6.7.16　局所刺激性試験 81
2.6.7.17　その他の毒性試験 82

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

- **Toxicology: Overview**

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Single-Dose Toxicity							
Rat/F344	Oral gavage	Single	0, 30 (M), 100, 300, 1000, 2000	Yes	[redacted]	B-5137	4.2.3.1-1
Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	Single (dose escalation manner)	0, 100, 300, 1000, 2000	Yes	[redacted]	[redacted]81-26	4.2.3.1-2
Repeated-Dose Toxicity							
Mouse/CD-1	Oral gavage	5 days	0, 320, 640, 1280	Yes	[redacted]	[redacted].152.06	4.2.3.2-1
Mouse/CD-1	Oral gavage	2 weeks	0, 20, 40, 80, 160	Yes	[redacted]	[redacted].152.03	4.2.3.2-2
Mouse/CD-1	Oral gavage	13 weeks	0, 80, 160, 320	Yes	[redacted]	[redacted].152.04	4.2.3.2-3
Rat/F344	Oral gavage	7 days	0, 100, 300, 500(M), 1000(F)	No	[redacted]	C-B106	4.2.3.2-4
Rat/F344	Oral gavage	4 weeks	0, 3 (M), 10, 30, 100, 300 (F)	Yes	[redacted]	B-5120	4.2.3.2-5
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	13 weeks	0, 5, 20, 80	Yes	[redacted]	[redacted].152.01	4.2.3.2-6
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	13 weeks	0, 80, 160, 320	Yes	[redacted]	[redacted].152.05	4.2.3.2-7
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	26 weeks	0, 20, 80, 160	Yes	[redacted]	[redacted].152.08	4.2.3.2-8
Dog/Beagle	Oral gavage	8 days	0, 10, 30, 100, 300	Yes	[redacted]	6478-389	4.2.3.2-9
Dog/Beagle	Oral gavage	4 weeks	0, 10, 30, 100, 300	Yes	[redacted]	6478-390	4.2.3.2-10
Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	7 days	0, 300, 600, 1000	No	[redacted]	[redacted]16-88	4.2.3.2-11
Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	4 weeks	0, 3, 10, 100, 1000	Yes	[redacted]	[redacted]16-95	4.2.3.2-12
Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	13 weeks	0, 1, 5, 15	Yes	[redacted]	[redacted].152.02	4.2.3.2-13
Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	52 weeks	0, 5, 15, 45	Yes	[redacted]	[redacted].152.07	4.2.3.2-14

- **Toxicology: Overview**

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity							
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	0.610 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	B030544	4.2.3.3.1-1
Chromosomal aberration/Human Lymphocytes	In vitro	–	6.25 to 200 µg/mL	Yes	[redacted]	B030546	4.2.3.3.1-2
Micronucleus/ Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	2 days	0, 25 (M), 50 (M), 70 (F), 100 (M), 200 (F), 600 (F)	Yes	[redacted]	B030545	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity							
Mouse/CD-1	Oral gavage	104 weeks	0, 20, 60, 160	Yes	[redacted]	[redacted].152.09	4.2.3.4.1-1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	104 weeks	0, 20, 50, 160	Yes	[redacted]	[redacted].152.10	4.2.3.4.1-2
Reproduction Toxicity							
Fertility and early embryonic development							
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4 weeks before mating through mating period to day 58 of administration	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted]	R-886	4.2.3.5.1-1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	2 weeks before cohabitation, through cohabitation and up to Day 7 of gestation	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted]	303102	4.2.3.5.1-2
Embryo-fetal development							
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD7 to GD17	0, 100, 300, 1000	No	[redacted]	C-R014	4.2.3.5.2-1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD7 to GD17	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted]	R-884	4.2.3.5.2-2
Rabbit/NZW	Oral gavage	GD6 to GD18	0, 30, 100, 300, 1000	No	[redacted]	C-R015	4.2.3.5.2-3
Rabbit/NZW	Oral gavage	GD6 to GD18	0, 100, 300, 600	Yes	[redacted]	R-885	4.2.3.5.2-4

- **Toxicology: Overview**

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Prenatal and postnatal development							
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD6 to LD20	0, 100, 300,600	Yes	[redacted]	[redacted]-617003	4.2.3.5.3-1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD6 to LD20	0, 50, 75, 100	Yes	[redacted]	[redacted]-617008	4.2.3.5.3-2
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD6 to LD20	0, 5, 15, 50	Yes	[redacted]	[redacted]-779001	4.2.3.5.3-3
Local Tolerance							
Rabbit/Japanese White	Dermal	Single	0.5 g of maleate salt/site	Yes	[redacted]	B030729	4.2.3.6-1
Rabbit/Japanese White	Eye	Single	0.013 g of maleate salt/site	Yes	[redacted]	B030728	4.2.3.6-2
Other Toxicity Studies							
Skin Sensitization							
Guinea pig/Hartley	Intradermal (induction), Topical (challenge)	NA	Intradermal Injections: 1% w/v (as of maleate salt) Topical application: 25% w/w (as of maleate salt) Challenge application: 25% and 5% w/w [c] (as of maleate salt)	Yes	[redacted]	6478-381	4.2.3.7.1-1
Mechanistic Studies							
Mouse/CD-1	Oral gavage	4 weeks	0, 160, 320	No	[redacted]	K11022	4.2.3.7.3-1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4 weeks	0, 160, 320	No	[redacted]	T11057	4.2.3.7.3-2
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage or Intraduodenal	Single	Oral: 0, 20, 160, 600 Intraduodenal: 0, 600	No	[redacted]	T12077	4.2.3.7.3-3
Studies on Impurities							
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物E* 6.86 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	14K3678G	4.2.3.7.6-1
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物A* 6.86 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	14K3688G	4.2.3.7.6-2

＊新薬承認情報提供時に置換

- **Toxicology: Overview**

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物F*： 6.86 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	15K3898G	4.2.3.7.6-3
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物D*： 5.0 to 5000 µg/plate [d]	Yes	[redacted]	964106	4.2.3.7.6-4
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物C*： 1.58 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	964107	4.2.3.7.6-5
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物G*: 7.8 to 1000 µg/plate	No	[redacted]	K12006	4.2.3.7.6-6
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物B*： 39 to 5000 µg/plate	No	[redacted]	K12014	4.2.3.7.6-7
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	不純物H*： 39 to 5000 µg/plate	No	[redacted]	K12015	4.2.3.7.6-8
Phototoxicity							
Rat/Long-Evans	Oral gavage	Single	0, 3, 30, 300	Yes	[redacted]	OKG00002	4.2.3.7.7-1

[redacted] F = female , GD = gestation day, GLP = Good Laboratory Practice, ID = intraduodenal, LD = lactation day, M = male, [redacted] NA = Not applicable, NOAEL = no observed adverse effect level, [redacted] W/W = weight per weight, [redacted]

–: Blank.

a: For pivotal repeated-dose toxicity studies, where available, the NOAEL (as final interpretation after review by a third party) is underlined. Dose levels are expressed as free base, except for a few studies with an annotation where doses are expressed in terms of avatrombopag maleate.

b: Indicates study includes a GLP compliance statement.

c: 25% w/w in petrolatum for the topical application on Day 8, and as 25% and 5% w/w for the challenge application on Day 22.

d: Additional test was performed with lower concentrations for the tester strain(s) when cytotoxicity was observed at high concentrations.

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP [a]	Study Number	Location
Single-Dose Study	Monkey	Oral gavage	0, 100, 300, 1000, 2000	Yes	[redacted]81-26	4.2.3.1-2
5-Day DRF Study	Mouse	Oral gavage	0, 320, 640, 1280	Yes	[redacted].152.06	4.2.3.2-1
13-Week Toxicity Study	Mouse	Oral gavage	0, 80, 160, 320	Yes	[redacted].152.04	4.2.3.2-3
7-Day DRF Study	Rat	Oral gavage	0, 100, 300, 500/1000	No	C-B106	4.2.3.2-4
4-Week Toxicity Study	Rat	Oral gavage	0, 3 (M), 10, 30, 100, 300 (F)	Yes	B-5120	4.2.3.2-5
13-Week Toxicity Study	Rat	Oral gavage	0, 5, 20, 80	Yes	[redacted].152.01	4.2.3.2-6
13-Week MTD Study	Rat	Oral gavage	0, 80, 160, 320	Yes	[redacted].152.05	4.2.3.2-7
26-Week Toxicity Study	Rat	Oral gavage	0, 20, 80, 160	Yes	[redacted].152.08	4.2.3.2-8
8-Day DRF Study	Dog	Oral gavage	0, 10, 30, 100, 300	Yes	6478-389	4.2.3.2-9
4-Week Toxicity Study	Dog	Oral gavage	0, 10, 30, 100, 300	Yes	6478-390	4.2.3.2-10
7-Day DRF Study	Monkey	Oral gavage	0, 300, 600, 1000	No	[redacted]16-88	4.2.3.2-11
4-Week Toxicity Study	Monkey	Oral gavage	0, 3, 10, 100, 1000	Yes	[redacted]16-95	4.2.3.2-12
13-Week Toxicity Study	Monkey	Oral gavage	0, 1, 5, 15	Yes	[redacted].152.02	4.2.3.2-13
52-Week Toxicity Study	Monkey	Oral gavage	0, 5, 15, 45	Yes	[redacted].152.07	4.2.3.2-14
In Vivo Micronucleus Study	Rat	Oral gavage	0, 70, 200, 600, 2000	Yes	B030545	4.2.3.3.2-1
2-Year Carcinogenicity Study	Mouse	Oral gavage	0, 20, 60, 160	Yes	[redacted].152.09	4.2.3.4.1-1
2-Year Carcinogenicity Study	Rat	Oral gavage	0, 20, 50, 160	Yes	[redacted].152.10	4.2.3.4.1-2
Male FEED Study	Rat	Oral gavage	0, 10, 30, 100	Yes	R-886	4.2.3.5.1-1
Female FEED Study	Rat	Oral gavage	0, 100, 300, 1000	Yes	303102	4.2.3.5.1-2
EFD Study	Rat	Oral gavage	0, 100, 300, 1000	Yes	R-884	4.2.3.5.2-2
EFD Study	Rabbit	Oral gavage	0, 100, 300, 600	Yes	R-885	4.2.3.5.2-4
PPND Study (1)	Rat	Oral gavage	0, 100, 300,600	Yes	[redacted]-617003	4.2.3.5.3-1
PPND DRF Study	Rat	Oral gavage	0, 50, 75, 100	Yes	[redacted]-617008	4.2.3.5.3-2
PPND Study (2)	Rat	Oral gavage	0, 5, 15, 50	Yes	[redacted]-779001	4.2.3.5.3-3
Mechanistic Study	Rat	Oral gavage	Oral gavage: 0, 20, 160, 600 Intraduodenal: 0, 600	No	T12077	4.2.3.7.3-3

DRF = dose-range finding, EFD = embryo-fetal development, FEED = fertility and early embryonic development, GLP = Good Laboratory Practice, MTD = maximum tolerated dose, PPND = pre- and postnatal development.

a: Indicates study includes a GLP compliance statement.

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

Test Article: Avatrombopag maleate

	Steady State AUC (ng·h/mL)								
Species	**Mouse**		**Rat**		**Dog**		**Monkey**		**Human [f]**
Method of Administration	**Oral**		**Oral**		**Oral**		**Oral**		**Oral**
Gender (M/F)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M and F**
Dose (mg/kg)									
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1770 [b]	1870 [b]	4820 [f]
3	NA	NA	2570 [a]	NA	NA	NA	6650 [a]	7647 [a]	
5	NA	NA	9490 [b]	16700 [b]	NA	NA	18585 [d]	11908 [d]	
10	NA	NA	16128 [a]	15156 [a]	13435 [a]	12999 [a]	19543 [a]	25097 [a]	
15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	107170 [d]	55550 [d]	
20	66100 [e]	62900 [e]	54400 [e]	93300 [e]	NA	NA	NA	NA	
30	NA	NA	49945 [a]	40205 [a]	42028 [a]	27624 [a]	NA	NA	
45	NA	NA	NA	NA	NA	NA	303285 [d]	192221 [d]	
50	NA	NA	119000 [e]	230000 [e]	NA	NA	NA	NA	
60	135000 [e]	135000 [e]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
80	182000 [b]	132000 [b]	101000 [c]	251000 [c]	NA	NA	NA	NA	
100	NA	NA	130551 [a]	122682 [a]	105277 [a]	41867 [a]	328898 [a]	413040 [a]	
160	315000 [e]	249000 [e]	287000 [e]	565000 [e]	NA	NA	NA	NA	
300	NA	NA	NA	333173 [a]	300765 [a]	451120 [a]	NA	NA	
320	653000 [b]	407000 [b]	361000 [b]	596000 [b]	NA	NA	NA	NA	
1000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	699878 [a]	1257204 [a]	

AUC = area under the concentration-time curve, F = female, M = male NA = not applicable,.

a: 4-week toxicity study (Rat: Study No. B-5120, Dog: Study No. 6478-390, Monkey: Study No. [redacted]16-95).

b: 13-week toxicity study (Mouse: Study No. [redacted].152.04, Rat: Study Nos. [redacted].152.01 and [redacted].152.05, Monkey: Study No. [redacted].152.02).

c: 26-week toxicity study (Rat: Study No. [redacted].152.08).

d: 52-week toxicity study (Monkey: Study No. [redacted].152.07).

e: Carcinogenicity study (Mouse: Study No. [redacted].152.09, Rat: Study No. [redacted].152.10).

f: 60 mg value from Section 2.7.2.3.4.2.

Test Article: Avatrombopag maleate

	Steady State C_{max} (ng/mL)								
Species	**Mouse**		**Rat**		**Dog**		**Monkey**		**Human [f]**
Method of Administration	**Oral**		**Oral**		**Oral**		**Oral**		**Oral**
Gender (M/F)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M and F**
Dose (mg/kg)									
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	143 [b]	161 [b]	
3	NA	NA	408 [a]	NA	NA	NA	675 [a]	843 [a]	
5	NA	NA	970 [b]	1630 [b]	NA	NA	1102 [d]	758 [d]	
10	NA	NA	1661 [a]	1674 [a]	1807 [a]	2210 [a]	1716 [a]	2591 [a]	
15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6193 [d]	3210 [d]	
20	8940 [e]	7400 [e]	4400 [e]	5800 [e]	NA	NA	NA	NA	
30	NA	NA	5286[a]	4205 [a]	4660[a]	4257 [a]	NA	NA	
45	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16750 [d]	11278 [d]	
50	NA	NA	8080 [e]	16900 [e]	NA	NA	NA	NA	352 [f]
60	12700 [e]	9470 [e]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
80	13600 [b]	13100 [b]	8140 [c]	16900 [c]	NA	NA	NA	NA	
100	NA	NA	12568 [a]	9945 [a]	10972 [a]	6904 [a]	18531 [a]	25094 [a]	
160	23600 [e]	16400 [e]	18300 [e]	33600 [e]	NA	NA	NA	NA	
300	NA	NA	NA	25007 [a]	26200 [a]	37450 [a]	NA	NA	
320	39300 [b]	32900 [b]	22100 [b]	38700 [b]	NA	NA	NA	NA	
1000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37370 [a]	65970 [a]	

C_{max} = maximum observed concentration, F = female, M = male, NA = not applicable.

a: 4-week toxicity study (Rat: Study No. B-5120, Dog: Study No. 6478-390, Monkey: Study No. [redacted]16-95).

b: 13-week toxicity study (Mouse: Study No. [redacted].152.04, Rat: Study Nos. [redacted].152.01 and [redacted].152.05, Monkey: Study No. [redacted].152.02).

c: 26-week toxicity study (Rat: Study No. [redacted].152.08).

d: 52-week toxicity study (Monkey: Study No. [redacted].152.07).

e: Carcinogenicity study (Mouse: Study No. [redacted].152.09, Rat: Study No. [redacted].152.10).

f: 60 mg values from Section 2.7.2.3.4.2.

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

Test Article: Avatrombopag maleate

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities Total impurities (%)	Location	Study Number	Type of Study
Proposed Specification:	98.0 to 102%	≤2.0%	–	–	–
47701	98.8%	0.83	4.2.3.1-1	B-5137	Single-dose study in rats
			4.2.3.1-2	[redacted]81-26	Single-dose study in monkeys
			4.2.3.2-4	C-B106	7-day DRF study in rats
			4.2.3.2-5	B-5120	4-week repeated-dose study in rats
			4.2.3.2-9	6478-389	8-day DRF study in dogs
			4.2.3.2-10	6478-390	4-week repeated-dose study in dogs
			4.2.3.2-11	[redacted]16-88	7-day DRF study in monkeys
			4.2.3.2-12	[redacted]16-95	4-week repeated-dose study in monkeys
			4.2.3.3.1-1	B030544	Ames test
			4.2.3.3.1-2	B030546	Chromosomal aberration in human lymphocytes
			4.2.3.3.2-1	B030545	Micronucleus study in rats
			4.2.3.5.1-1	R-886	FEED study in male rats
			4.2.3.5.1-2	303102	FEED study in female rats
			4.2.3.5.2-1	C-R014	Pre-EFD in rats
			4.2.3.5.2-2	R-884	EFD study in rats
			4.2.3.5.2-3	C-R015	Pre-EFD in rabbits
			4.2.3.6-1	B030729	Primary dermal irritation in rabbits
			4.2.3.6-2	B030728	Eye irritation in rabbits
			4.2.3.7.1-1	6478-381	Skin sensitization in guinea pigs
47702	99.0%	0.72	4.2.3.5.2-4	R-885	EFD study in rabbits

Test Article: Avatrombopag maleate

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities Total impurities (%)	Location	Study Number	Type of Study
K4770302	99.3%	0.87	4.2.3.2-1	[redacted].152.06	5-day DRF study in mice
			4.2.3.2-2	[redacted].152.03	2-week repeated-dose study in mice
			4.2.3.2-3	[redacted].152.04	13-week repeated-dose study in mice
			4.2.3.2-6	[redacted].152.01	13-week repeated-dose study in rats
			4.2.3.2-7	[redacted].152.05	13-week MTD study in rats
			4.2.3.2-8	[redacted].152.08	26-week repeated-dose study in rats
			4.2.3.2-13	[redacted].152.02	13-week repeated-dose study in monkeys
			4.2.3.2-14	[redacted].152.07	52-week repeated-dose study in monkeys
			4.2.3.4.1-1	[redacted].152.09	Carcinogenicity study in mice
			4.2.3.4.1-2	[redacted].152.10	Carcinogenicity study in rats
			4.2.3.5.3-1	[redacted]-617003	PPND study in rats (1)
			4.2.3.5.3-2	[redacted]-617008	PPND DRF study in rats
			4.2.3.7.7-1	OKG00002	Phototoxicity study in rats
4103.HP-002	99.8%	0.1	4.2.3.5.3-3	[redacted]-779001	PPND study in rats (2)
DS11002	99.86%	0.50	4.2.3.7.3-1	K11022	Mechanistic study in mice
			4.2.3.7.3-2	T11057	Mechanistic study in rats
			4.2.3.7.3-3	T12077	Mechanistic study in rats

DRF = dose range-finding, EFD =embryo-fetal development, FEED = fertility and early embryonic development, MTD = maximum tolerated dose, PPND = pre- and postnatal development.
–: Blank.

2.6.7.5　単回投与毒性試験

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Rat/F344	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	0, 30 (M), 100, 300, 1000, 2000	5M/5F	300 (M) 2000 (F)	1000 (M) >2000 (F)	≤100 mg/kg: No toxicity ≥300 mg/kg: Staggering gaits, oligopnea, and lower body weights 1000 mg/kg: Mortality (5/5M on next day of administration) 2000 mg/kg: Mortality (4/5M on next day of administration)	4.2.3.1-1 (B-5137)
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	0, 100, 300, 1000, 2000 [a]	2M/2F	2000	>2000	There were no deaths. Avatrombopag was tolerated at doses up to 2000 mg/kg. 2000 mg/kg: vomiting (M), increases in BUN and creatinine (F)	4.2.3.1-2 ([redacted]81-26)

BUN = blood urea nitrogen, F = female, M = male, MC = methylcellulose.
a: By dose escalation.

2.6.7.6　反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	No Observed Adverse Effect Level (mg/kg)	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Mouse/CD-1	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	5 days	0, 320, 640, 1280	10M	ND	≥320 mg/kg: Changes in the stomach (decrease in number of parietal cells, leukocyte infiltration, increase in mitoses in glandular mucosa and, dilatation of fundic gland, and basophilic material deposition)	4.2.3.2-1 ([redacted].152.06)
Mouse/CD-1	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	2 weeks	0, 20, 40, 80, 160	5M/5F	80	160 mg/kg: Changes in the stomach (leukocyte infiltration and hyperplasia in mucosa)	4.2.3.2-2 ([redacted].152.03)
Rat/F344	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	7 days	0, 100, 300, 500 (M), 1000 (F)	5 or 7M/5F	ND	≥100 mg/kg: Changes in fundic glands of the stomach (degeneration, regenerative hyperplasia, and glandular atrophy) and in skeletal muscle (degeneration, necrosis, regeneration), increased ALD activity ≥300 mg/kg: Mortality (4/7M), staggering gaits, oligopnea, prone position, elevation in CPK, LDH, AST, and ALT activity 500 mg/kg: Mortality (5/5M) 1000 mg/kg: Mortality (5/5F)	4.2.3.2-4 (C-B106)

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	No Observed Adverse Effect Level (mg/kg)	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Dog/Beagle	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	8 days	0, 10, 30, 100, 300	1M/1F	ND	≥100 mg/kg: Decrease in body weight, vomiting, discolored/ mucoid stool, proximal tubular necrosis with regeneration 300 mg/kg: Decreases in food consumption, increases in BUN, creatinine, and inorganic phosphorus, decreases in albumin, calcium, potassium, presence of glucose and occult blood in urine	4.2.3.2-9 (6478-389)
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% MC solution / suspension)	7 days	0, 300, 600, 1000	1M/1F	ND	≥300 mg/kg: Changes in fundic glands of the stomach (degeneration, regenerative hyperplasia, and glandular atrophy) ≥600 mg/kg: Decrease in food consumption 1000 mg/kg: Vomiting, soft stool, diarrhea	4.2.3.2-11 ([redacted]16-88)

For non-pivotal studies, histologic changes in the stomach are presented using standardized terms consistent with the peer review by the third party consultant.
ALD = aldolase, AST = aspartate aminotransferase, BUN = blood urea nitrogen, CPK = creatine phosphokinase, F = female, LDH = lactose dehydrogenase , M = male, MC = methylcellulose, ND = not determined.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A 13-Week Oral Gavage (Maximum Tolerated Dose) Toxicity Study with Toxicokinetics of AKR-501 in Male and Female CD-1 Mice		**Study No. [redacted].152.04**
Species / Strain: Mouse / CD-1	Duration of Dosing: 13 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-3
Initial Age: 9 weeks old	Duration of Postdose: Not applicable	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 80 mg/kg as per review/reexamination (<80 mg/kg as original interpretation)		

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**80**		**160**		**320**	
Number of Animals:	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**
Number of Animals for Toxicokinetics:	**M: 0**	**F: 0**	**M: 54**	**F: 54**	**M: 54**	**F: 54**	**M: 54**	**F: 54**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	14100	14100	23000	24000	29000	28900
Day 90	NA	NA	13600	13100	27300	22000	39300	32900
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)								
Day 1	NA	NA	186000	172000	277000	304000	431000	376000
Day 90	NA	NA	182000	132000	421000	258000	653000	407000
Noteworthy Findings								
Died or sacrificed moribund	0	1 [a]	0	0	1 [a]	0	0 [a]	0 [a]
Body Weight (%) [b]	40.6 g	31.6 g	-1.0	+0.3	-2.0	+2.8	-1.7	+3.8
Food Consumption (%) [b]	4.7 g/day	4.9 g/day	+6.4	+12.2	+6.4	+18.4	+34.0	+6.1
Clinical Observations:	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:	–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:	–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**80**		**160**		**320**	
Number of Animals:	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**
Organ Weights:	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:								
Number Evaluated:	**12**	**11**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**
Stomach, glandular mucosa [c]								
Hyperplasia	0	0	3	9	8	12	11	12
Single cell necrosis/apoptosis	0	0	1	4	9	9	12	12
Decreased parietal cells	0	0	0	0	7	4	9	12
Cellular infiltration	2	2	1	1	8	4	11	11
Gland abscess	0	0	0	4	6	3	7	6
Gland ectasia	6	5	3	8	10	10	10	12
Intralesional basophilic amorphous material	0	0	0	1	6	5	3	1

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable.

–: No noteworthy findings.

a: One control female was moribund sacrificed on Day 6; one male at 160 mg/kg found dead on Day 27; one female at 320 mg/kg substituted by another animal on Day 1. In TK animals, one male at 320 mg/kg was moribund sacrificed on Day 22. These mortalities were not drug-related.

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c: Review/reexamination results by a third party consultant: test-article change consistent with degeneration and regenerative hyperplasia at the dose of ≥160 mg/kg only, and there was no significant inflammatory response.

2.6.7.7.B **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A Four-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of YM477 Monomaleate in Rats		**Study No. B-5120**
Species / Strain: Rat / F344	Duration of Dosing: 4 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-5
Initial Age: 7 weeks old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension		
No Observed Adverse Effect Level: 10 mg/kg		Special Features: None

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**3**	**10**		**30**		**100**		**300**
Number of Animals:		**M: 18**	**F: 18**	**M: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 18**	**F: 18**
Number of Animals for Toxicokinetics:		**M: 0**	**F: 0**	**M: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**M: 16**	**F: 16**	**F: 16**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)											
	Day 1	NA	NA	386	1343	2219	2319	4003	9288	9761	18824
	Day 28	NA	NA	408	1661	1674	5286	4205	12568	9945	25007
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)											
	Day 1	NA	NA	3317	9278	16847	17705	35971	97806	96631	219244
	Day 28	NA	NA	2570	16128	15156	49945	40205	130551	122682	333173
Noteworthy Findings											
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0 [a]	0	0
Final Body Weight	Day 28 (%) [b]	228 g	151 g	+1.8	+1.8	+0.7	+3.1	+2.6	±0	+0.7	+1.3
Food Consumption	Day 28 (%) [b]	16 g/day	11 g/day	±0	±0	±0	±0	+9.1	±0	+9.1	+9.1
Water Intake	Day 26 (%) [b]	21 mL/day	19 mL/day	+4.8	+4.8	-5.3	+4.8	±0	-4.8	-10.5	-5.3
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Auditory Function:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**	**10**		**30**		**100**		**300**
Number of Animals:	**M: 18**	**F: 18**	**M: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 18**	**F: 18**
Hematology:										
Platelet (10^4/μL)	74.5	79.7	75.8	73.1	75.4	74.3	75.6	69.6	66.7**	49.4**
Blood Chemistry:										
AST (IU/L)	66	61	65	67	58	71	61	165	82	77
ALT (IU/L)	37	31	38	38	28	43	32	64	48	37
CPK (IU/L)	129	119	127	133	107	138	107	1793	114	151
LDH (IU/L)	81	83	98	97	88	103	62	380	79	86
ALD (IU/L)	11.6	11.7	10.4	10.9	10.3	12.1	11.0	191.0	14.5	42.5
Ca (mg/dL)	10.6	10.3	10.7	10.6	10.3	10.5	10.2	10.3**	10.0**	9.9**
Gastrin (pg/mL)	NE	280	NE	NE	NE	NE	281	NE	514##	941##
Urinalysis:										
Osmolality (mOsm/kg)	702	818	690	731	835	700	925	760	1003*	1038**
Organ Weight:										
Thymus (mg)	209	189	207	203	200	207	190	188	183	180
Gross Pathology:	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:										
Day 1 (Satellite group)										
Number Evaluated:	**0**	**0**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
Stomach, glandular mucosa[c]										
Degeneration/necrosis, chief cell	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	4
Necrosis/loss, parietal cell	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	8
Atrophy, mucous neck cell	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	1
Proliferation, immature cell, fundic gland	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	3
Increased, mitosis, mucosal	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	1
Skeletal muscle [d]										
Degeneration/necrosis	NA	NA	0	0	0	1	1	5	0	5

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**	**10**		**30**		**100**		**300**
Number of Animals:	**M: 18**	**F: 18**	**M: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 18**	**F: 18**
Week 4										
Number Evaluated:	**12**	**12**	**0**	**0**	**0**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**
Stomach, glandular mucosa[c]										
Degeneration/necrosis, chief cell	0	0	NA	NA	NA	0	0	6	7	6
Atrophy, chief cell	0	0	NA	NA	NA	0	0	1	0	6
Necrosis/loss, parietal cell	0	0	NA	NA	NA	0	0	11	10	8
Proliferation, immature cell, fundic gland	0	0	NA	NA	NA	0	0	5	2	12
Increased, mitosis, mucosal	0	0	NA	NA	NA	0	0	1	0	10
Skeletal muscle [d]										
Degeneration/necrosis	0	0	NA	NA	NA	0	NA	2	0	2
Regeneration	0	0	NA	NA	NA	0	NA	6	0	0
Adrenal										
Decreased lipid, zona fasciculata	0	0	NA	NA	NA	0	0	3	3	10
Decreased lipid, zona glomerulosa	0	0	NA	NA	NA	0	0	0	5	12
Postdose Evaluation:										
Number Evaluated:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 6**	**F: 0**	**M: 6**	**F: 6**	**F: 6**
Died or sacrificed moribund	0	0	NA	NA	NA	0	NA	0	0	0
Body Weight (%) [b]	261 g	162 g	NA	NA	NA	+2.3	NA	+2.7	+3.7	+3.1
Food Consumption (%)[b]	16 g/day	11 g/day	NA	NA	NA	±0	NA	±0	+9.1	±0
Water Intake (%) [b]	22 mL /day	16 mL /day	NA	NA	NA	±0	NA	-4.5	+12.5	+12.5
Clinical Observations:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Ophthalmology:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Auditory Function:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Hematology:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Blood Chemistry:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Urinalysis:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**	**10**		**30**		**100**		**300**
Number of Animals:	**M: 18**	**F: 18**	**M: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 12**	**M: 18**	**F: 18**	**F: 18**
Organ Weights:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Gross Pathology:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–
Histopathology:	–	–	NA	NA	NA	–	NA	–	–	–

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable, NE = not examined.

– : No noteworthy findings.

a: One male in the TK satellite group was sacrificed in extremis on Day 26.

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c: Review results by a third party consultant: test-article change consistent with degeneration, regenerative hyperplasia at ≥100 mg/kg and glandular atrophy at 300 mg/kg.

d: Including thigh, multifidus, sternohyoid, diaphragm, and lower thigh muscles.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ (Dunnett's test); ## $P<0.01$ (Aspin-Welch t-test)

2.6.7.7.C **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: YM477: A 90-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with a 28-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats		**Study No. [redacted].152.01**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: 13 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-6
Initial Age: 10 weeks old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension		
No Observed Adverse Effect Level: 20 mg/kg		Special Features: None

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**5**		**20**		**80**	
Number of Animals:		**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Number of Animals for Toxicokinetics:		**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**	**M: 9**	**F: 9**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)									
	Day 1	NA	NA	830	1030	2980	3950	6430	8740
	Day 90	NA	NA	970	1630	3670	5130	8680	14100
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)									
	Day 1	NA	NA	7670	12100	33700	39300	68000	116000
	Day 90	NA	NA	9490	16700	36100	50200	89600	234000
Noteworthy Findings									
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	1 [a]	0	0	0
Body Weight (%)	Day 90 [b]	578.1 g	309.1 g	-0.45	+4.7	+1.4	+6.7	+1.2	+1.6
Food Consumption (%)	Week 13 [b]	24.7 g/day	16.1 g/day	+3.2	+1.9	+2.8	+3.7	+1.2	+1.9
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:									
Gastrin (pmol/L)	Day 91	49.27	47.20	45.07	46.64	44.47	52.53	50.67	147.07[#]
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights:									
Adrenals (g)		0.0556	0.0640	0.0507	0.0597	0.0517	0.0596	0.0486	0.0495*
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**5**		**20**		**80**	
Number of Animals:		**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Histopathology:									
Number Evaluated:		**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Stomach, glandular mucosa[c]									
Attenuation, epithelial		0	0	0	0	0	0	5	13
Necrosis/sloughing		0	0	0	0	0	0	0	6
Postdose Evaluation:									
Number Examined:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 4**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)	R-Day 28 [b]	631.4 g	291.4 g	-7.2	+10.2	-2.6	+23.3*	+4.5	+16.7
Food Consumption (%)	R- Week 5 [b]	24.6 g/day	14.2 g/day	+3.7	+22.5	+9.8	+33.8*	+20.7	+37.3
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:									
Gastrin (pmol/L)	R-Day 29	35.80	44.60	40.00	21.60	26.75	34.20	30.40	32.20
Urinalysis		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights:									
Adrenals (g)		0.0503	0.0504	0.0471	0.0635	0.0595	0.0529	0.0422	0.0713*
Histopathology:									
Number Evaluated:		**5**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5**	**5**
Stomach, glandular mucosa		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable, R = recovery.
– : No noteworthy findings.
a: Death in 1 male due to intubation error on Day 59.
b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
c: Review/reexamination results by a third-party consultant: reversible test-article changes in males and females at 80 mg/kg consistent with degeneration, and intraluminal amorphous deposits. In the recovery group animals, minimal residual intraluminal deposits in otherwise normal glands
# P<0.05 (Dunn's procedure in pair-wise analysis), * P<0.05 (Dunnett's test).

2.6.7.7.D **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A 13-Week Oral (Gavage) Maximum Tolerated Dose Toxicity Study with Toxicokinetics in Male and Female Sprague Dawley Rats		**Study No. [redacted].152.05**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: 13 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-7
Initial Age: 8-8.5 weeks old	Duration of Postdose: Not applicable	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension		
No Observed Adverse Effect Level: <80 mg/kg		Special Features: None

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**80**		**160**		**320**	
Number of Animals:		**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F:10**	**M: 10**	**F:10**	**M: 10**	**F: 10**
Number of Animals for Toxicokinetics:		**M: 0**	**F:0**	**M:9**	**F:9**	**M:9**	**F:9**	**M:9**	**F:9**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)									
	Day 1	NA	NA	5360	7200	5330	9540	8410	17800
	Day 91	NA	NA	9400	22700	12800	22200	22100	38700
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)									
	Day 1	NA	NA	71300	80200	79400	133000	129000	176000
	Day 91	NA	NA	143000	293000	153000	385000	361000	596000
Noteworthy Findings									
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0 [a]	0	0 [a]	0
Body Weight (%)	Day 91 [b]	557.5 g	292.7 g	+6.0	-2.4	+0.70	+2.6	+1.0	+2.8
Food Consumption (%)	Day 91/92 [b]	25.6 g/day	16.4 g/day	+3.5	+0.6	+1.2	+1.2	+2.0	+3.7
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:									
Platelets (10^3/µL)		887	978	875	869	810	680*	642*	574*
Coagulation:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:									
Gastrin (pmol/L)	Day 92/93	55.3	55.1	77.9	227.6*	123.9*	297.2*	393.0*	1027.0*
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**80**		**160**		**320**	
Number of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F:10**	**M: 10**	**F:10**	**M: 10**	**F: 10**
Organ Weights:								
Kidneys (g)	3.2109	1.8294	3.4002	1.8971	3.4488	2.7941	3.9372*	2.1410
Gross Pathology:	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:								
Number Evaluated:	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
Stomach, glandular mucosa[d]								
Dilatation, gastric glands [c]	1	0	4	6	7	8	7	10
Degeneration, gastric epithelium	0	0	10	10	10	10	10	7
Crystals, gastric glands	0	0	0	0	0	0	5	4
Mononuclear cell infiltration	0	0	1	0	1	2	6	8

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable.

– : No noteworthy findings.

a: Death in 1 male at 160 mg/kg TK group due to intubation error on Day 88. There was death in another TK male at 320 mg/kg on Day 53.

b: For controls, group means are shown (weights in grams). For treated groups, percent differences from controls are shown.

c: With loss of differentiation and luminal ectasia.

d: Review/reexamination results by a third party consultant: reversible test-article changes consistent with degeneration, regenerative hyperplasia, glandular atrophy, and intraluminal amorphous deposits at ≥ 80 mg/kg.

* $P<0.05$ (Dunn's procedure in pair-wise analysis).

2.6.7.7.E **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study with Toxicokinetics of AKR-501 (E5501) in Male and Female Sprague Dawley Rats Followed by a 4-Week Recovery Period		**Study No. [redacted].152.08**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: 26 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-8
Initial Age: 11 weeks old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension		
No Observed Adverse Effect Level: 20 mg/kg		Special Features: None

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**20**		**80**		**160**	
Number of Animals:		**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F:10**	**M: 10**	**F:10**	**M: 15**	**F: 15**
Number of Animals for Toxicokinetics:		**M:9**	**F:9**	**M:9**	**F:9**	**M:9**	**F:9**	**M:9**	**F:9**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)									
	Day 1	NC	NC	2220	4120	5990	7680	7650	11600
	Day 183	NC	NC	3220	4920	8140	16900	12100	23200
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)									
	Day 1	NC	NC	33900	53600	82700	106000	98700	177000
	Day 183	NC	NC	41200	79600	101000	251000	199000	390000
Noteworthy Findings									
Died or sacrificed moribund [a]		2 [a]	0	1 [a]	0	0	0	1 [a]	0
Body Weight (%) [b]	Day 176	618.6 g	319.4 g	+8.0	+8.7	+3.8	+5.2	+9.1	+4.5
Food Consumption (%)[b]	Day 177	30.0 g/day	17.5 g/day	-3.3	+10.9	-11.0	+7.4	-3.7	+1.7
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology [c]:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Coagulation:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:									
Gastrin (pmol/L)	Day 184	54	52	56	48	46	201*	56	535*
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights:		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**20**		**80**		**160**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F:10**	**M: 10**	**F:10**	**M: 15**	**F: 15**
Histopathology:								
Number Evaluated:	**9**	**10**	**8**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
Stomach, glandular mucosa								
Degeneration, glandular epithelium [d]	0	0	0	0	8	10	10	10
Atrophy, glandular mucosa	0	0	0	0	0	2	4	7
Regenerative hyperplasia, glandular epithelium	0	0	0	0	0	2	0	2
Postdose Evaluation:								
Number of Animals:	**M: 4**	**F: 5**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 4**	**F: 5**
Died or sacrificed moribund [a]	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Body Weight (%) Day 204 [b]	660.6 g	329.8 g	NA	NA	NA	NA	+2.6	+7.0
Food Consumption (%) Day 205 [b]	27.4 g/day	27.5 g/day	NA	NA	NA	NA	+4.0	-31.3
Clinical Observations:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
Hematology:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
Serum Chemistry:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
Organ Weights:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
Gross Pathology	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
Histopathology:								
Number Evaluated:	**4**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4**	**5**
Intraluminal deposits, glandular epithelium	0	0	NA	NA	NA	NA	4	5

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable, NC = not calculated.

– : No noteworthy findings.

a: Death not considered to be drug related in males: 2, 2, and 1 animal(s) in control (Animal No. 7 on Day 159, and No. 14 from recovery group on Day 6), 20 (Animal No. 27 on Day 174, and No. 33 on Day 100) and 160 mg/kg group (Animal No.73 from recovery group on Day 126), respectively. No histology examination for Animal No. 33.

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c: Ophthalmic examinations were performed prior to dosing and prior to terminal necropsy, however, the results of these examinations were not recorded into the data capture system, with the exception of examinations before day 184 (terminal) necropsy of nine (9) 0 mg/kg (Group 1) males, eight (8) 20 mg/kg (Group 2) males, and one (1) 80 mg/kg (Group 3) male, all of which were without visible lesions. Additional histopathological evaluations were conducted to evaluate the lens by step sectioning. There were no treatment related effects in the additional sections of eyes examined.

d: With or without intraluminal deposits.

* $P<0.01$ (Dunn's procedure in pair-wise analysis)

2.6.7.7.F **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: 4-Week Repeated Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetics Study with YM477 monomaleate in Beagle Dogs with a 4-Week Recovery Period		**Study No. 6478-390**
Species / Strain: Dog / beagle	Duration of Dosing: 4 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-10
Initial Age: 12-13 months old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension		
No Observed Adverse Effect Level: 30 mg/kg		Special Features: None

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**		**300**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Number of Animals for Toxicokinetics:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 4/5 [a]**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)											
	Day 1	NA	NA	1833	3327	5247	4373	8938	7130	10730	11278
	Day 27	NA	NA	1807	2210	4660	4257	10972	6904	26200	37450
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)											
	Day 1	NA	NA	16804	25893	36176	24248	90881	60438	136754	107364
	Day 27	NA	NA	13435	12999	42028	27624	105277	41867	300765	451120
Noteworthy Findings											
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [a]
Body Weight (kg)	Day 1	9.7	8.7	9.4	8.5	9.7	8.4	9.5	8.2	9.7	9.0
	Day 8	9.7	8.7	9.5	8.6	9.8	8.5	9.4	8.0	8.8	7.8
	Day 29	9.8	8.6	9.6	8.4	9.9	8.3	9.4	8.4	8.6	8.2
Food Consumption (g/day)	Day 9 [b]	226	208	257	199	216	208	251	205	70*	35*
	Day 29	276	240	297	282	292	260	255	290	160*	230
Clinical Observations [c]:											
Dehydration		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Thin		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Hypoactivity		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 [d]
Vomiting		1	3	1	1	1	0	5	4	5	5
Discolored feces (black)		0	0	0	0	0	0	0	0	2	3

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**		**300**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Discolored feces (white/yellow)		0	0	0	0	0	0	1	1	5	3
Few/no feces		0	1	0	0	0	0	2	2	5	5
Liquid/mucoid/non-formed feces		1	0	1	0	0	0	1	2	5	3
Auditory Startle:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:											
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu L$)	Predose	2.8	2.8	2.5	2.9	2.6	2.9	3.0	2.2	2.6	3.1
	Week 2	2.9	2.7	2.4	2.7	2.4	2.6	2.7	2.0	1.6*	2.6
	Week 4	2.9	2.9	2.5	2.9	2.7	2.5	2.9	2.2	2.3	3.0
Serum Chemistry [e]:											
ALT (U/L)	Predose	50	41	50	44	48	34	46	46	49	52
	Week 4	49	35	44	36	43	28	37	33	81	58
BUN (mg/dL)	Predose	17	16	16	14	14	15	17	16	16	17
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	89	77
	Week 4	12	13	16	11	13	14	18	14	28*	19
Creatinine (mg/dL)	Predose	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8	0.9
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.2	5.5
	Week 4	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	1.1	0.8	1.3	1.4
Inorganic P (mg/dL)	Predose	4.9	4.3	5.3	5.1	4.7	4.6	4.7	4.9	5.0	4.6
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.6	6.3
	Week 4	4.4	4.2	4.6	4.5	4.4	3.5	4.5	4.3	4.8	4.4
Sodium (mEq/L)	Predose	150	152	150	151	149	151	150	152	148	151
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	143	145
	Week 4	148	148	148	147	146	148	147	148	148	146
Chloride (mEq/L)	Predose	115	117	115	115	113	116	116	115	114	116
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	105	107
	Week 4	114	114	114	113	113	115	115	114	114	114
Potassium (mEq/L)	Predose	4.2	4.0	4.2	4.2	4.3	4.0	4.1	4.1	4.2	4.2

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**		**300**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.3	3.0
	Week 4	4.0	4.0	3.9	4.2	4.1	3.7	3.8	3.9	3.9	3.6
Calcium (mg/dL)	Predose	10.5	10.8	10.7	10.7	10.6	10.7	10.7	10.9	10.5	10.7
	Week 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.3	9.8
	Week 4	10.9	11.2	10.9	11.0	11.1	10.9	10.8	11.0	10.9	10.7
Total protein (g/dL)	Predose	6.2	6.0	5.9	6.0	6.0	6.0	6.0	6.1	6.1	6.0
	Week 4	6.2	6.0	5.7	5.9	5.8	6.1	5.7	5.8	6.1	5.4*
Albumin (g/dL)	Predose	3.6	3.7	3.6	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.5	3.5
	Week 4	3.5	3.7	3.4	3.4	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.0*
Urinalysis:											
Protein	Week 2/4	–	–	–	–	–	–	–	–	↑	↑
Volume (mL)	Predose	64	51	52	63	58	24	94	57	63	105
	Week 2	19	64	24	34	53*	23	37	50	162*	112
	Week 4	39	21	32	15	134	62	53	42	115*	97*
Organ Weights:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:											
Number Evaluated:		**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**2(1)[f]**
Kidney											
Regeneration, tubule		0	0	2	0	0	0	3	2	3	1(1)
Degeneration/necrosis, tubule		0	0	0	0	0	0	0	0	2	1(1)
Vacuolar degeneration, tubule		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0(1)
Dilatation, tubule		0	0	0	0	0	0	0	0	2	1(1)
Cast formation, tubule		0	0	0	0	0	0	1	0	3	1(1)
Fibrosis, interstitium		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0(0)
Inflammation, subacute		0	0	1	0	0	0	2	1	3	1(1)
PAS positive cytoplasmic droplets		0	0	0	0	0	0	2	0	3	1(1)

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**		**300**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Postdose Evaluation:											
Number Evaluated:		**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**2**	**2**	**2**
Died or sacrificed moribund		0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0
Body Weight (kg)	Day 57	9.9	10.1	NA	NA	NA	NA	10.2	9.2	9.9	10.2
Food Consumption (g/day)	Day 58	246	279	NA	NA	NA	NA	282	362	324	319
	Day 59	113	107	NA	NA	NA	NA	161	102	144	106
Clinical Observations [c]:											
Vomiting		0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	1
Hematology:		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Serum Chemistry:		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Urinalysis:		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Organ Weights:		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Histopathology:											
Number Evaluated:		**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**2**	**2**	**2**
Kidney											
Regeneration, tubule		0	0	NA	NA	NA	NA	2	2	2	2

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable.

– : No noteworthy findings.

a: Animal No. H40703 sacrificed moribund on Day 6 with prior signs including black feces, recumbency and tremors.

b: Animals with food consumption less than 100 g/day was given wet food from Day 7.

c: Number of animals with respective sign.

d: Including the animal sacrificed in extremis.

e: Blood drawn from surviving animals in the 300 mg/kg group only on Day 7.

f: Number in parenthesis is the number of animals with unscheduled sacrifice with the finding.

* $P<0.05$ (Dunnett's test).

2.6.7.7.G **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A Four-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of YM477 monomaleate in Cynomolgus Monkeys Followed by a Four-Week Reversibility Study		**Study No. [redacted]16-95**
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus	Duration of Dosing: 4 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-12
Initial Age: 3-6 years old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose / suspension		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: <3 mg/kg No Observed Adverse Effect Level regarding stomach changes: 10 mg/kg as peer review/reexamination (<3 mg/kg as original interpretation)		

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**3**		**10**		**100**		**1000**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)											
	Day 1	NA	NA	441	723	2045	1330	11826	14290	34478	35945
	Day 28	NA	NA	675	843	1716	2591	18531	25094	37370	65970
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)											
	Day 1	NA	NA	4053	7596	19709	16154	168545	249635	611588	692601
	Day 28	NA	NA	6650	7647	19543	25097	328898	413040	699878	1257204
Noteworthy Findings											
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg)	Predose	4.874	2.896	4.487	2.723	4.750	2.660	4.974	2.682	4.744	2.732
	Day 28	5.148	2.866	4.653	2.747	5.083	2.630	5.090	2.694	4.844	2.572
Food Consumption (g/day)	Predose	108	99	108	100	108	102	108	104	108	103
	Week 2	108	97	108	104	108	95	107	105	108	74
	Week 4	107	87	107	100	107	100	106	92	105	84
Clinical Observations:											
Soft stool		0	0	0	0	0	0	0	0	4	1
Diarrhea		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Abnormal stool color		0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
Vomiting		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**3**		**10**		**100**		**1000**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:											
RBC (10^6/mm^3)	Predose	5.346	5.370	5.503	5.153	5.447	4.967	5.784	5.216	5.472	5.420
	Day 25	5.076	5.168	5.290	4.860	4.903	4.803	5.208	4.844	4.890	4.438
Ht (%)	Predose	42.30	41.40	42.07	41.73	43.13	40.27	44.48	39.72	43.74	41.62
	Day 25	41.16	40.04	41.20	39.67	38.77	38.20	40.04	36.60	38.74	34.20*
Hb (g/dL)	Predose	13.06	13.04	13.27	12.93	13.50	12.23	13.86	12.24	13.54	12.82
	Day 25	13.10	12.72	13.23	12.63	12.67	11.93	12.96	11.48	12.36	10.32*
Reticulocytes (%)	Predose	1.32	1.62	1.73	2.17	1.53	1.97	1.34	2.12	1.52	1.90
	Day 25	2.10	1.46	2.50	1.83	2.10	1.80	2.00	1.52	2.34	4.26##
Serum Chemistry:											
Albumin (g/dL)	Predose	4.16	3.94	4.30	4.00	4.27	4.43*	4.24	4.34*	4.30	3.82
	Day 25	3.92	3.68	3.97	3.73	3.90	3.97	4.02	3.76	3.82	3.22
A/G	Predose	1.430	1.246	1.607	1.313	1.530	1.423	1.406	1.456	1.498	1.184
	Day 25	1.356	1.232	1.410	1.187	1.457	1.323	1.300	1.146	1.052	0.860*
Gastrin (pg/mL)	Predose (Day -18)	105.90	NA	142.00	NA	152.37	NA	83.97	NA	163.73	NA
	Predose (Day -9)	72.70	NA	88.43	NA	144.93	NA	105.90	NA	116.37	NA
	Day 25	74.40	NA	116.97	NA	94.27	NA	156.33	NA	424.77	NA
Organ Weights:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**100**		**1000**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Histopathology:										
Number Evaluated:	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Hindlimb/Skeletal muscle/Tongue [a]										
Degeneration/necrosis, muscle fiber	0	0	1	0	1	1	1	2	2	2
Regeneration, muscle fiber	0	0	0	0	1	1	1	1	2	1
Stomach, fundus [b]										
Necrosis, gland	0	0	0	0	1	0	3	2	3	3
Atrophy, gland	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2
Necrosis, surface epithelium	0	0	0	0	1	0	3	2	2	3
Inflammatory cell infiltration, lamina propria mucosa	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Mononuclear cell infiltration, lamina propria mucosa	0	0	0	0	1	0	3	2	2	2
Edema, lamina propria mucosa	0	0	0	0	2	0	3	0	2	2
Regeneration, gland	0	0	0	0	1	0	3	2	3	3
Decrease, PAS positive mucus, mucous neck cell	0	0	0	0	0	0	3	2	3	3
Femoral Bone Marrow										
Hypercellularity	0	0	0	0	1	1	0	0	3	2
Postdose Evaluation										
Number Evaluated:	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**2**	**2**	**2**
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg) Recovery Day 29	5.805	2.475	NA	NA	NA	NA	5.535	2.875	5.120	2.695
Food Consumption (g/day) Recovery Day 26	107	83	NA	NA	NA	NA	105	107	105	88
Clinical Observations:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Ophthalmology:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Electrocardiography:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**100**		**1000**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Urinalysis:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Hematology:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Serum Chemistry:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Organ Weights:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Gross Pathology:	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–	–	–
Histopathology:										
Number Evaluated:	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**2**	**2**	**2**
Hindlimb/Skeletal muscle/Tongue [a]										
Necrosis, muscle fiber	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1	0	0
Stomach, fundus [b]										
Necrosis, gland	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	1	0
Atrophy, gland	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	2	0
Decrease, mucous neck cell, fundus	0	0	NA	NA	NA	NA	2	2	2	1
Decrease, chief cell, fundus	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Mononuclear cell infiltration, lamina propria mucosa	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1	0	0
Edema, lamina propria mucosa	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1	1	0
Decrease, PAS positive mucus, mucous neck cell	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1	2	1

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable.

– : No noteworthy findings.

a: Tongue, diaphragm, quadriceps femoris, sternohyoid, cervical multifidus, and hindlimb muscles with number of animals with finding ≥+.

b: Review/reexamination results by a third party consultant: reversible test-article changes consistent with degeneration, regenerative hyperplasia, and glandular atrophy at 100 mg/kg (stated as 10 mg/kg in the original final report); no inflammatory changes were reported in peer review/reexamination. In the recovery animals minimal residual atrophy of glandular epithelium in one female at 100 and one male at 1000 mg/kg.

* $P<0.05$ (Dunnett's test), ## $P<0.01$ (Dunnett's test after log-transformation).

2.6.7.7.H **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: YM477: A 90-Day Nasogastric Gavage Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys Followed by a 28-Day Recovery Period		**Study No. [redacted].152.02**
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus	Duration of Dosing: 13 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-13
Initial Age: 2.9 to 7.1 years old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose / suspension		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 15 mg/kg		

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**1**		**5**		**15**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)									
	Day 1	NA	NA	74.6	120	334	327	1090	1060
	Day 90	NA	NA	143	161	1220	1430	2360	3080
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)									
	Day 1	NA	NA	788	1320	3990	4120	15300	14200
	Day 90	NA	NA	1770	1870	17200	18600	35400	44800
Noteworthy Findings (Terminal Sacrifice)									
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg)	Predose [b]	2.891	2.654	3.058	2.547	2.891	2.534	2.813	2.652
	Day 84	3.313	2.854	3.574	2.727	3.384	2.829	3.225	2.732
Food Consumption (g) [c]:	Predose [d]	8	8	4	7	9	7	7	11
	Day 90	6	6	3	3	3	5	2	5
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiogram:		–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Pressure:		–	–	–	–	–	–	–	–
Rectal Temperature:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:		–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**1**		**5**		**15**	
Number of Animals:		**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights:		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology :		–	–	–	–	–	–	–	–
Postdose Evaluation:									
Number Evaluated:		**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**	**M: 2**	**F: 2**
Died or sacrificed moribund		0	0	1 [a]	0	0	0	0	0
Body Weight (kg)	Recovery Day 1	3.074	2.864	2.902	2.461	3.734	2.791	2.939	2.466
	Recovery Day 22	3.297	2.970	3.064	2.614	3.970	2.923	3.247	2.631
Food Consumption (g) [c]:	Recovery Day 27	5	5	5	5	0	2	0	4
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiogram:		–	–	–	–	–	–	–	–
Blood Pressure:		–	–	–	–	–	–	–	–
Rectal Temperature:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights :		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:		–	–	–	–	–	–	–	–

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable.

– : No noteworthy findings.

a: Euthanization in 1 male due to fracture on Recovery Day 22.

b: Day 1

c: Unconsumed number of biscuits. Each monkey was provided up to 20 biscuits per day; food consumption were estimated from counts of the unconsumed biscuits.

d: Day 14 of acclimation phase.

2.6.7.7.I **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A 52-Week Oral (Nasogastric Gavage) Toxicity Study with Toxicokinetics of AKR-501 (E5501) in Male and Female Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-week Recovery Period		**Study No. [redacted].152.07**
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus	Duration of Dosing: 52 weeks	Location in CTD: 4.2.3.2-14
Initial Age: 3 to 6 years old	Duration of Postdose: 4 weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose / suspension		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 5 mg/kg		

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**5**		**15**		**45**	
Number of Animals:		**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)									
	Day 1	NC	NC	377	306	1433	1244	4298	2754
	Day 181	NC	NC	751	1074	4002	3683	10470	9592
	Day 364	NC	NC	1102	758	6193	3210	16750	11278
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)									
	Day 1	NC	NC	5561	4407	24544	19446	67386	43906
	Day 181	NC	NC	12630	14416	69200	63904	195051	170861
	Day 364	NC	NC	18585	11908	107170	55550	303285	192221
Noteworthy Findings									
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg)	Predose	4.13	2.53	4.26	2.52	4.12	2.50	4.27	2.56
	Day 364	4.86	2.79	5.06	2.71	4.67	2.62	5.21	2.72
Food Consumption [a]	Predose [b]	N	N	N	N	N	N	N	N
	Day 364	N	N	N	N	N	N	N	N
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiogram:		–	–	–	–	–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**5**		**15**		**45**	
Number of Animals:		**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:									
Gastrin (pmol/L)	Predose [c]	29	43	48	40	41	53	45	55
	Day 177	34	47	48	51	47	66	100	68
	Day 359	35	39	39	49	42	53	110	61
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights:		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:									
Number Evaluated:		**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**
Stomach									
Degeneration, glandular epithelium		0	0	0	0	1	1	4	4
Atrophy, glandular mucosa		0	0	0	0	0	0	2	2
Postdose Evaluation:									
Number Evaluated:		**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**
Body Weight (kg)	Day 392	5.44	3.23	5.66	3.11	5.10	2.93	6.03	3.11
Food Consumption [a]	Day 393	N	N	N	N	N	N	N	N
Clinical Observations:		–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiogram:		–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Serum Chemistry:		–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis:		–	–	–	–	–	–	–	–
Organ Weights:		–	–	–	–	–	–	–	–
Gross Pathology:		–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology:									
Number Evaluated:		**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**
Stomach									
Atrophy, glandular mucosa		0	0	0	0	0	0	1	0

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, N: normal, NC = not calculated.
– : No noteworthy findings.
a: Food consumption was assessed based on biscuits remaining from the prior feeding by qualitative evaluation; data was collected as normal, low, or no consumption.
b: Day –1.
c: Day –6.

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8.A **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Study of YM477 monomaleate		**Study No. B030544**
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 2	Location in CTD: 4.2.3.3.1-1
Strains: *S. typhimurium* and *E. coli*	No. of Replicate Cultures: 3	GLP Compliance: Yes
Metabolizing System: PB/BF-induced rat liver S9, 7.1%	No. of Cells Analyzed/Cultured: Not applicable	
Vehicles: for Test Article: DMSO for Positive Controls: DMSO (AF-2, 9-AA, and 2-AA) or WFI (SA)		
Treatment: Pre- and main incubation at 37 °C for 20 minutes and 48 hours, respectively, with or without S9 mix		Date of Treatment: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], and [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: Microbial toxicity was observed in TA100, TA1535, TA98, and TA1537 in the presence and absence of S9 mix. Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level (µg/plate)**	**Range-finding test Revertant Colony Counts (Mean±SD)**				
			TA100	**TA1535**	**TA98**	**TA1537**	**WP2*uvrA* (pKM101)**
Without Activation	DMSO	0	104 ± 5	12 ± 3	16 ± 3	11 ± 1	85 ± 1
	Avatrombopag maleate	1.5	103 ± 2	11 ± 2	16 ± 2	11 ± 5	78 ±1
		5	104 ± 2	11 ± 2	17 ± 2	10 ± 3	82± 10
		15	83 ± 7	5 ± 1	18 ± 4	8 ± 2	79 ± 4
		50 [P]	0 ± 0	0 ± 0	9 ± 1	0 ± 0	71 ± 2
		150 [P]	0 ± 0	0 ± 0	10 ± 3	0 ± 0	74 ± 5
		500 [P]	0 ± 0	0 ± 0	10 ± 2	0 ± 0	72 ± 6
		1500 [P]	0 ± 0	0 ± 0	13 ± 1	0 ± 0	71 ± 3
		5000 [P]	0 ± 0	0 ± 0	5 ± 3	0 ± 0	65 ± 2
	AF-2	0.005	NT	NT	NT	NT	1371 ± 206
		0.01	684 ± 36	NT	NT	NT	NT
		0.1	NT	NT	603 ± 37	NT	NT
	SA	0.5	NT	544 ± 9	NT	NT	NT
	9-AA	80	NT	NT	NT	404 ± 66	NT

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Range-finding test Revertant Colony Counts (Mean±SD)				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	WP2*uvrA* (pKM101)
With Activation	DMSO	0	119 ± 8	12 ± 2	25 ± 4	15 ± 4	104 ± 3
	Avatrombopag maleate	1.5	113 ± 10	10 ± 1	23 ± 3	15 ± 1	109 ± 6
		5	114 ± 2	12 ± 2	23 ± 3	17 ± 2	115 ± 3
		15	120 ± 12	14 ± 3	25 ± 2	18 ± 3	111 ± 5
		50	97 ± 5	8 ± 1	24 ± 2	0 ± 0	101 ± 1
		150 [P]	0 ± 0	0 ± 0	15 ± 5	0 ± 0	98 ± 3
		500 [P]	0 ± 0	0 ± 0	16 ± 1	0 ± 0	100 ± 4
		1500 [P]	0 ± 0	0 ± 0	18 ± 3	0 ± 0	101 ± 11
		5000 [P]	0 ± 0	0 ± 0	13 ± 2	0 ± 0	88 ± 10
	2-AA	0.5	NT	NT	399 ± 22	NT	NT
		1	1308 ± 84	NT	NT	NT	NT
		2	NT	227 ± 27	NT	244 ± 37	1294 ± 50

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	First main test Revertant Colony Counts (Mean±SD)				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	WP2*uvrA* (pKM101)
Without Activation	DMSO	0	108 ± 4	11 ± 2	21 ± 3	11 ± 2	71 ± 6
	Avatrombopag maleate	0.610	109 ± 3	10 ± 1	NT	11 ± 1	NT
		1.22	107 ± 4	11 ± 1	20 ± 2	12 ± 2	NT
		2.44	101 ± 1	11 ± 1	20 ± 2	10 ± 1	NT
		4.88	103 ± 4	11 ± 1	19 ± 2	11 ± 1	NT
		9.77	90 ± 6	7 ± 1	19 ± 3	11 ± 2	NT
		19.5	61 ± 2	5 ± 1	20 ± 1	5 ± 1	68 ± 6
		39.1	0 ± 0	0 ± 0	10 ± 3	0 ± 0	63 ± 3
		78.1 [P]	NT	NT	4 ± 1	NT	65 ± 3
		156 [P]	NT	NT	6 ± 1	NT	64 ± 4
		313 [P]	NT	NT	NT	NT	65 ± 2
		625 [P]	NT	NT	NT	NT	67 ± 3
		1250 [P]	NT	NT	NT	NT	69 ± 4
		2500 [P]	NT	NT	NT	NT	70 ± 2
		5000 [P]	NT	NT	NT	NT	65 ± 3
	AF-2	0.005	NT	NT	NT	NT	1196 ± 167
		0.01	616 ± 41	NT	NT	NT	NT
		0.1	NT	NT	650 ± 43	NT	NT
	SA	0.5	NT	496 ± 16	NT	NT	NT
	9-AA	80	NT	NT	NT	383 ± 22	NT

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	First main test Revertant Colony Counts (Mean±SD)				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	WP2*uvrA* (pKM101)
With Activation	DMSO	0	117 ± 9	12 ± 1	23 ± 1	16 ± 3	91 ± 3
	Avatrombopag maleate	1.22	113 ± 8	11 ± 1	NT	17 ± 2	NT
		2.44	109 ± 2	12 ± 1	24 ± 1	15 ± 2	NT
		4.88	126 ± 5	10 ± 0	24 ± 1	18 ± 2	NT
		9.77	125 ± 5	13 ± 1	25 ± 2	17 ± 1	NT
		19.5	122 ± 4	13 ± 2	25 ± 1	17 ± 2	NT
		39.1	102 ± 7	8 ± 1	25 ± 1	7 ± 2	90 ± 3
		78.1	46 ± 5	0 ± 0	26 ± 3	0 ± 0	91 ± 6
		156 [P]	0 ± 0	0 ± 0	17 ± 4	0 ± 0	90 ± 3
		313 [P]	NT	NT	16 ± 2	NT	86 ± 4
		625 [P]	NT	NT	NT	NT	87 ± 4
		1250 [P]	NT	NT	NT	NT	90 ± 3
		2500 [P]	NT	NT	NT	NT	83 ± 2
		5000 [P]	NT	NT	NT	NT	86 ± 1
	2-AA	0.5	NT	NT	430 ± 48	NT	NT
		1	1297 ± 54	NT	NT	NT	NT
		2	NT	221 ± 22	NT	229 ± 22	1490 ± 69

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Second main test Revertant Colony Counts (Mean±SD)			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
Without Activation	DMSO	0	104 ± 4	11 ± 2	22 ± 2	11 ± 1
	Avatrombopag maleate	0.610	104 ± 1	12 ± 2	NT	14 ± 1
		1.22	105 ± 6	11 ± 0	21 ± 2	12 ± 3
		2.44	102 ± 2	12 ± 3	22 ± 2	13 ± 1
		4.88	103 ± 1	12 ± 2	21 ± 1	12 ± 3
		9.77	87 ± 5	9 ± 3	18 ± 2	13 ± 2
		19.5	59 ± 7	7 ± 1	18 ± 1	8 ± 1
		39.1	0 ± 0	0 ± 0	10 ± 3	0 ± 0
		78.1 [P]	NT	NT	6±3	NT
		156 [P]	NT	NT	8±1	NT
	AF-2	0.01	590 ± 8	NT	NT	NT
		0.1	NT	NT	711 ± 88	NT
	SA	0.5	NT	506 ± 13	NT	NT
	9-AA	80	NT	NT	NT	426 ± 43
With Activation	DMSO	0	109 ± 6	12 ± 2	24 ± 1	15 ± 2
	Avatrombopag maleate	1.22	108 ± 5	11 ± 1	NT	15 ± 1
		2.44	114 ± 8	12 ± 2	22 ± 2	15 ± 2
		4.88	117 ± 12	12 ± 3	23 ± 1	17 ± 2
		9.77	114 ± 10	10 ± 1	30 ± 6	16 ± 5
		19.5	125 ± 3	14 ± 1	33 ± 7	15 ± 7
		39.1	99 ± 2	8 ± 1	30 ± 5	8 ± 2
		78.1	58 ± 3	0 ± 0	28 ± 4	0 ± 0
		156 [P]	0 ± 0	0 ± 0	18 ± 2	0 ± 0
		313 [P]	NT	NT	16 ± 6	NT
	2-AA	0.5	NT	NT	409 ± 41	NT
		1	1330 ± 52	NT	NT	NT
		2	NT	191 ± 6	NT	205 ± 19

AF-2 = 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, 2-AA = 2-aminoanthracene, 9-AA = 9-aminoacridine hydrochloride, CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, GLP = Good Laboratory Practice, NT = not tested, P = precipitate, PB/BF = phenobarbital and 5,6-benzoflavone, SA = sodium azide, WFI = water for injection.

2.6.7.8.B **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: Chromosomal Aberration Study of YM477 Monomaleate in Human Lymphocytes		**Study No. B030546**
Test for Induction of: Chromosomal aberration	No. of Independent Assays: 1	Location in CTD: 4.2.3.3.1-2
Strains: Primary human lymphocytes	No. of Replicate Cultures: 2	GLP Compliance: Yes
Metabolizing System: PB and BF induced rat liver S9, 5%	No. of Cells Analyzed/Cultured: 100	
Vehicles: for Test Article: DMSO	for Positive Controls: WFI and physiological saline (MMC) , Physiological saline (CP)	
Treatment: Short-term treatment 3 hours and recovery time 21 hours with and without S9; Continuous treatment for 24 hours without S9		Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: Dose-related decreases in mitotic indices Genotoxic Effects: Incidence of cells with structural and numerical aberration did not increase significantly relative to the negative control.		

Metabolic Activation	**Treatment-recovery time (hours)**	**Test Article**	**Concentration (μg/mL)**	**Cytotoxicity (% of control)**	**No. of structurally aberrant cells (%)**	**No. of numerically aberrant cells (%)**
Without Activation	3-21	Avatrombopag maleate	0	100	0.0	0.0
			12.5	82	0.5	0.0
			25	80	0.0	0.0
			50	48	0.5	0.0
			100	21	0.0	0.0
			200	17	0.0	0.0
		MMC	1.4	–	25.5*	0.0

Metabolic Activation	Treatment-recovery time (hours)	Test Article	Concentration (μg/mL)	Cytotoxicity (% of control)	No. of structurally aberrant cells (%)	No. of numerically aberrant cells (%)
Without Activation	24-0	Avatrombopag maleate	0	100	0.0	0.0
			6.25	84	0.0	0.0
			12.5	70	0.0	0.0
			25	64	0.0	0.0
			50	28	0.5	0.0
			100	5	0.0	0.0
		MMC	0.7	–	19.5*	0.0
With Activation	3-21	Avatrombopag maleate	0	100	0.0	0.0
			12.5	82	0.0	0.0
			25	89	0.0	0.0
			50	66	0.0	0.0
			100	30	0.0	0.0
			200	5	Toxic	Toxic
		CP	10	–	21.5*	0.0

BF = 5,6-benzoflavone, CP = cyclophosphamide, CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, GLP = Good Laboratory Practice, MMC = mitomycin C, PB = phenobarbital, WFI = water for injection.

– : Blank.

Toxic : Because of cytotoxicity, there were less than 50 metaphase cells per centrifuge tube.

* $P<0.05$ (Fisher's exact probability test).

2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験

Test Article: **Avatrombopag maleate**

Report Title: Micronucleus Test of YM477 monomaleate in Rats		**Study No. B030545**
Test for Induction of: Micronuclei in bone marrow cells	Treatment Schedule: Twice at 24 hours interval	Location in CTD: 4.2.3.3.2-1
Species / Strain: Rat/Sprague Dawley	Sampling Time: 24 hours after the final administration	GLP Compliance: Yes
Age: 8 weeks old	Method of Administration: Oral Gavage	
No. of Cells Evaluated / Animal: 2000	Date of Treatment: [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]	
Special Features: None		
Toxic / Cytotoxic Effects: At 2000 mg/kg, 2/5 deaths (M) and 1/5 death (F); at 600 mg/kg, 1/5 death (M); at 200 mg/kg, 2/5 deaths (M).		
Genotoxic Effects: None Evidence of Exposure: Toxicokinetics		

Test Article	**Dose Level or Concentration (mg/kg)**	**No. of Animals**	**No. of MNPCEs /10000PCEs**	**MNPCEs (%) (Mean ±SD)**	**PCEs (%) (Mean ±SD)**
Vehicle (MC)	0	5M	11	0.11 ± 0.05	53.1 ± 1.2
	0	5F	17	0.17 ± 0.04	50.5 ± 2.1
Avatrombopag maleate	25	5M	10	0.10 ± 0.04	53.3 ± 1.8
	50	5M	9	0.09 ± 0.07	54.5 ± 1.6
	70	5F	15	0.15 ± 0.09	49.2 ± 2.8
	100	5M	9	0.09 ± 0.07	53.5 ± 1.6
	200	5F	14	0.14 ± 0.07	51.5 ± 1.2
	600	5F	17	0.17 ± 0.10	51.3 ± 1.0
Cyclophosphamide	10	5M	305 *	3.05 ± 0.87	45.6 ± 1.0 #
	10	5F	236 *	2.36 ± 0.71	47.7 ± 2.4

CTD = Common Technical Document, F = females, GLP = Good Laboratory Practice, M = males, MNPCEs = micronucleated polychromatic erythrocytes, PCEs = polychromatic erythrocytes.

* $P \leq 0.01$ (Kastenbaum and Bowman's method), # $P \leq 0.01$ (Student's *t* test).

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.A **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A 104-Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study of AKR-501 (E5501) in Mice		**Study No. [redacted].152.09**
Species / Strain: Mouse / CD-1	Duration of Dosing: Up to 105 Weeks [a]	Location in CTD: 4.2.3.4.1-1
Initial Age: 8 weeks old	Method of Administration: Oral gavage	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose / suspension	
	Treatment of Controls: 0.5% methylcellulose / solution	
Basis for High Dose Selection: Toxicity-based endpoint		
Special Features: Thirty to thirty-three additional animals per sex per group were bled at Weeks 26, 52 and prior to scheduled necropsy (Week 102 or 105) for hematology analysis.		

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**20**		**60**		**160**	
Sex:		**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals:		**64**	**62**	**64**	**63**	**63**	**63**	**64**	**63**	**63**	**62**
Number of Animals for toxicokinetics:		0	0	0	0	39	39	38	40	39	40
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)											
	Week 13	NA	NA	NA	NA	6470	6000	14900	15200	28000	19700
	Week 26	NA	NA	NA	NA	8940	7400	12700	9470	23600	16400
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)											
	Week 13	NA	NA	NA	NA	53900	34800	180000	127000	343000	247000
	Week 26	NA	NA	NA	NA	66100	62900	135000	135000	315000	249000
Number of Animals:											
Died/Sacrificed Moribund											
	Week 52/53	8	5	2	10	4	5	5	8	2	14
	Week 78/79	18	22	10	21	17	19	13	14	14	29
	Week 104/101 (M/F)	35	39	27	37	31	43	31	34	35	47
Terminal Sacrifice	Week 104/101 (M/F)	29	23	37	26	32	20	33	29	28	15*
Survival (%)[b]		45	37	58	41	51	32	52	46	44	24
Body Weight (%)[c]	Week 52	46.0 g	34.3 g	47.2 g	37.2 g	-3/-5	+8/-1	+0.2/-2	+3/-5	+5/+2	+5/-3
	Week 104(M)/101(F)	48.2 g	35.8 g	43.8 g	37.1 g	-10/-0.5	+12/+8	-12/-3	+3/-0.3	-4/+6	+14/+10

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**20**		**60**		**160**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Food Consumption (%)[c]										
Week 104(M)/100(F)	5.1 g	5.4 g	5.0 g	5.6 g	+2/+4	0/-4	+8/+10	-4/-7	+14/+16	+6/+2
Clinical Observations:	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Palpable Masses:	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology										
Number of Animals with Neoplastic Lesions:										
Stomach										
Neuroendocrine cell tumor, malignant	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Squamous cell carcinoma, forestomach	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0
Squamous cell papilloma	0	3	1	0	1	0	0	1	1	1
Liver										
Hepatocellular adenoma	3	0	4	0	2	0	0	0	3	1
Hepatocellular carcinoma	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0
Hepatoblastoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangioma	0	1	0	0	1	0	1	2	0	0
Hemangiosarcoma	4	2	1	1	3	0	6	1	2	0
Cholangioma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Gall bladder										
Papillary adenoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Lung										
Alveolar/bronchiolar adenoma	14	0	10	3	4	2	7	9[##]	9	3
Alveolar/bronchiolar carcinoma	8	5	15	5	6	2	9	2	9	1
Harderian gland										
Adenoma	0	0	3	0	0	1	0	0	1	0
Adenocarcinoma	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Hematopoietic and lymphatic organs										
Malignant lymphoma	6	10	2	15	4	17	2	12	4	12
Histiocytic sarcoma	2	1	5	6	0	4	2	4	0	3
Malignant mast cell tumor	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Pituitary										
Adenoma, pars distalis	0	1	1	3	1	1	0	3	1	1
Adenocarcinoma, pars distalis	3	0	1	0	1	1	1	0	0	2
Adenoma, pars intermedia	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Uterus										
Leiomyoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	1
Leiomyosarcoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0
Endometrial stromal polyp	NA	3	NA	7	NA	7	NA	6	NA	1
Endometrial stromal sarcoma	NA	1	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0
Granular cell tumor	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Yolk sac tumor	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Endometrial adenocarcinoma	NA	0	NA	0	NA	2	NA	1	NA	0
Fibroma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Adrenals										
Subcapsular cell adenoma	0	2	1	0	2	3	0	3	2	0
Subcapsular cell carcinoma	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Cortical adenoma	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
Pheochromocytoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hemangioma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas										
Islet-cell adenoma	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Skeletal muscle										
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Thyroids										
Follicular cell adenoma	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
Parathyroids										
Adenoma	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen										
Hemangiosarcoma	1	1	1	1	2	1	1	0	1	0
Hemangioma	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0
Thymus										
Hemangiosarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Thymoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Heart										
Schwannoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Kidneys										
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Adenoma	0	0	2	0	0	0	2	0	0	1
Mesenteric lymph node										
Hemangioma	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
Cecum										
Leiomyoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Colon										
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Testes										
Interstitial cell adenoma	2	NA	3	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Hemangioma	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Epididymides										
Malignant schwannoma	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Schwannoma	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Seminal vesicles										
Adenocarcinoma	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Vagina										
Squamous cell sarcoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Ovaries										
Leiomyosarcoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Cystadenocarcinoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Cystadenoma	NA	3	NA	1	NA	1	NA	3	NA	3
Hemangioma	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
Mammary gland										
Adenocarcinoma	NA	0	NA	0	NA	3	NA	1	NA	0
Adenoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Skin										
Squamous cell carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Hemangioma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Basal cell tumor	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Papilloma	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Joint										
Synovial sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Abdomen										
Osteosarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Malignant schwannoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Hemangiosarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Hemangioma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Cavity										
Malignant mesothelioma	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology:										
Kidneys										
Discoloration	3	6	6	3	4	10	5	8	12	18
Cyst	4	0	1	0	3	0	4	0	8	2
Rough surface	0	0	0	1	0	2	0	0	1	3
Histopathology - Non neoplastic lesions:										
Stomach										
Hyperplasia, mucosa	5	3	10	4	7	4	6	13	43	44
Kidneys										
Chronic nephropathy	24	17	33	9	28	21	32	26	35	33
Heart										
Thrombosis	1	1	2	0	3	1	3	0	12	3
Lacrimal gland										
Fibrosis, interstitium	2	0	1	0	18	0	25	0	22	0
Lung										
Alveolar/bronchiolar hyperplasia	8	6	8	1	6	4	8	9	13	2
Hemorrhage, alveolar, focal	7	10	11	12	6	19	8	7	21	23
Edema, alveolar	1	0	1	0	2	3	1	1	8	8
Foamy cell accumulation, alveolar	10	11	15	11	10	9	9	15	22	14

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = not applicable.

–: No noteworthy findings.

a: Dosing for females was discontinued at Week 101 or 102 when the number of animals at 160 mg/kg was reduced to 20, with entire sex necropsied at Week 101, 102 or 103 because the number of survival in the 160 mg/kg group reached 15.

b: Survival (%) on day prior to scheduled necropsy.

c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from Control group 1/Control group 2 are shown.

* P <0.05 (Pair-wise comparisons using Wilcoxon test without adjustment) from Control group 1 and 2, ## P<0.01 (Pair-wise comparison test) from Control Group 1

2.6.7.10.B **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A 104-Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study of AKR-501 (E5501) in Rats		**Study No. [redacted].152.10**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: Up to 99 Weeks [a]	Location in CTD: 4.2.3.4.1-2
Initial Age: 7 weeks old	Method of Administration: Oral gavage	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose / suspension	
	Treatment of Controls: 0.5% methylcellulose / solution	
Basis for High Dose Selection: Toxicity-based endpoint		
Special Features: Fourteen to eighteen animals per group were bled at Week 51 and prior to scheduled necropsy (Week 91, 99, or 103) for hematology analysis		

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**20**		**60**		**160**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Number of Animals for toxicokinetics:	0	0	0	0	12	12	12	12	12	12
Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)										
Week 26	NA	NA	NA	NA	2890	5120	6560	12300	11400	24300
Week 52	NA	NA	NA	NA	4400	5800	8080	16900	18300	33600
Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)										
Week 26	NA	NA	NA	NA	44900	62800	75900	150000	182000	426000
Week 52	NA	NA	NA	NA	54400	93300	119000	230000	287000	565000
Number of Animals:										
Died/Sacrificed Moribund	32	42	42	34	30	41	32	44	37	46
Week 52	8	2	9	4	3	4	9	5	7	5
Week 78	17	11	14	15	12	18	19	19	18	33
Week 104/101 (M/F)	35	39	27	37	31	43	31	34	35	47
Terminal Sacrifice Week 99(M)/Week 103(0 - 50 mg/kg, F) /Week 91(160 mg/kg, F)	28	18	18	26	30	19	28	16	23	14*

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**20**		**60**		**160**	
Sex:		**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Survival (%)		47	30	33	43	52	32	47	27	38	23
Body Weight (%) [b]	Week 52	740 g	414 g	768 g	390 g	-0.5/-4	-4/+1	-0.3/-4	+2/+8	+2/-2	+4/+10
	Week 78	820 g	482 g	837 g	457 g	+1/-1	-6/-1	-2/-4	+2/+8	-2/-4	-9/-4
	Week 99(M)/91(F)	752 g	484 g	736 g	478 g	+5/+7	-6/–4	-0.2/+2	+3/+4	+1/+4	-15/–14
	Week 103	NA	552 g	NA	522 g	NA	-28/-24	NA	+3/+9	NA	NA
Food Consumption (%) [b]	Week 51	27.4 g	19.4 g	28.4 g	18.7 g	-2/-5	-2/+2	+1/-2	+3/+7	+1/-2	+8/+12
	Week 77	29.0 g	21.3 g	29.6 g	19.8 g	-0.3/-2	-8/-2	-2/-4	-3/+5	-7/-9	-1/+6
	Week 99(M)/91(F)	26.4 g	20.2 g	25.3 g	19.9 g	+3/+8	-6/5	+1/+6	+10/+12	+0.8/+5	-1/0
	Week 103	NA	21.7 g	NA	20.8 g	NA	-16/-13	NA	+3/+7	NA	NA
Clinical Observations:											
Palpable Masses:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology:		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology											
Number of Animals with Neoplastic Lesions:											
Stomach											
Neuroendocrine cell tumor, benign		0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Neuroendocrine cell tumor, malignant		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Neuroendocrine cell tumor, (benign + malignant)		0	0[#]	0	0[#]	0	0	0	0	2	4
Squamous cell papilloma		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Esophagus											
Squamous cell carcinoma		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Jejunum											
Adenocarcinoma		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leiomyoma		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Tongue											
Granular cell tumor		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Kidneys										
Adenoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipoma	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Renal mesenchymal tumor	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Urinary bladder										
Papilloma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Transitional cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Thyroids										
C-cell adenoma	6	3	6	3	4	3	4	1	4	2
C-cell carcinoma	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0
Follicular cell adenoma	1	3	0	1	3	3	1	1	3	0
Follicular cell carcinoma	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0
Parathyroids										
Adenoma	2	1	0	1	1	0	0	0	2	1
Adrenals										
Cortical adenoma	1	2	0	1	0	3	0	3	0	3
Cortical carcinoma	0	0[@]	0	2	0	1	1	0	0	2
Pheochromocytoma	4	1	3	1	13[$$]	1	1	2	4	0
Malignant pheochromocytoma	2	0	0	0	2	1	0	0	2	0
Skin										
Keratoacanthoma	4	0	4	0	5	0	4	2	5	0
Squamous cell papilloma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Sebaceous cell adenoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Trichoepithelioma	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Basal cell adenoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Basal cell carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibroma	2	0	2	0	1	0	0	3	1	0
Lipoma	0	1	3	1	2	0	0	1	0	1

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leiomyoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Schwannoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Mammary gland[c]										
Fibroadenoma	0	28	0	17	0	26	0	30[$$]	0	20
Adenoma	1	2	1	5	0	2	1	7	0	4
Adenocarcinoma	0	18	0	10	0	22[$$]	1	19	0	11
Preputial/Clitoral glands										
Squamous cell papilloma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Zymbal gland										
Carcinoma	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0
Hematopoietic and lymphatic organs										
Histiocytic sarcoma	1	0	3	1	4	0	1	2	2	0
Malignant lymphoma	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1
Brain										
Astrocytoma	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0
Oligodendroglioma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Granular cell tumor	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Malignant reticulosis	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Meningeal sarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Pituitary										
Adenoma, pars distalis	34	45	31	39	40	45	31	37	26	36
Adenocarcinoma, pars distalis	2	11	2	8	3	5	4	9	2	5
Eyes										
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Ovaries										
Sertoli’s cell tumor	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Uterus										
Endometrial adenoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Endometrial adenocarcinoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Squamous cell carcinoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Endometrial stromal polyp	NA	2	NA	5	NA	5	NA	0	NA	3
Endometrial stromal sarcoma	NA	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0
Granular cell tumor	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Yolk sac tumor	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Pancreas										
Acinar cell adenoma	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1
Islet cell adenoma	6	1	5	0	6	0	5	2	4	0
Testes										
Interstitial cell adenoma	2	NA	2	NA	0	NA	1	NA	1	NA
Epididymides										
Leiomyosarcoma	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Mesenteric lymph node										
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver										
Hepatocellular adenoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	2	0	0	0	2	0	1	0	2	0
Lung										
Adenoma, bronchiolo-alveolar	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, bronchiolo-alveolar	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Trachea										
Granular cell tumor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Rib										
Osteochondroma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control 1)**		**0 (Control 2)**		**20**		**60**		**160**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Cavity										
Malignant mesothelioma	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Mesentery										
Hemangiosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Omentum										
Liposarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology:										
General Condition										
Thin	0	0	0	0	1	0	0	1	0	5
Kidneys										
Cyst	0	0	1	0	0	1	2	1	0	2
Discoloration	0	1	2	1	1	1	1	1	2	14
Enlargement	0	0	2	0	1	0	0	0	5	2
Rough Surface	0	0	4	0	2	0	1	0	1	17
Histopathology – Nonneoplastic Lesions:										
Stomach										
Degeneration, glandular epithelium	0	0	0	0	0	0	5	7	8	15
Atrophy, glandular mucosa	13	6	11	5	7	5	18	26	40	47
Regenerative hyperplasia, glandular epithelium	0	0	0	0	0	0	3	4	4	10
Intraluminal deposits, glandular	0	0	0	0	0	0	17	54	56	55
Neuroendocrine cell hyperplasia, diffuse	3	10	2	10	4	12	7	11	7	4
Neuroendocrine cell hyperplasia, focal	0	0	0	0	0	0	10	9	19	40
Kidneys										
Chronic nephropathy	27	7	30	6	32	14	36	16	46	49
Parathyroids										
Hyperplasia, diffuse	0	0	0	0	0	1	1	0	1	6

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		20		60		160	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Bone										
Fibrous osteodystrophy	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6
Blood vessels										
Arteritis/thrombosis	7	6	4	1	8	3	12	3	14	19
Brain										
Malacia	0	0	1	0	1	0	1	0	0	3
Heart										
Cardiomyopathy	21	2	19	4	21	5	18	5	14	10
Mineralization	0	0	0	1	0	0	0	0	0	6
Aorta										
Mineralization	1	0	0	0	2	0	0	0	0	6
Tongue										
Mineralization	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = female, GLP = Good Laboratory Practice, M = male, NA = Not applicable.

–: No noteworthy findings.

a: Dosing in high dose females was discontinued at Week 82 due to decreased number of surviving animals, and the group was terminated at Week 91 because the number of surviving animals reached 15. All surviving females were subjected to terminal necropsy at Week 103 due to decreased number of animals in Control group 1, and all surviving males at Week 99 due to decreased number of animals in Control group 2.

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from Control group 1/Control group 2 are shown.

c: For males, the number examined: 2, 2, 0, 7, 0 from Group 1 to 5, respectively.

* $P<0.0001$ (significantly different from control groups 1 and 2, pair-wise comparisons), # $P<0.025$ (trend test) from Control groups 1 and 2,
@ $P<0.025$ (trend test) from Control group 1, $$ $P<0.01$ (Pair-wise comparison) from Control group 2.

2.6.7.11　生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Rat / Sprague Dawley	Oral gavage (0.5%MC solution / suspension)	GD7-17	0, 100, 300, 1000	8F or 10F (pregnant)	Dams: 100 mg/kg: none 300 mg/kg: mortality (of uncertain relationship to drug), transient decreased food consumption 1000 mg/kg: ptosis, decreased body weight gain and food consumption Fetuses: none	4.2.3.5.2-1 (C-R014)
Rabbit / NZW	Oral gavage (0.5%MC solution / suspension)	Single dose study: 1 day	30, 100, 300, 1000	3F (non-pregnant)	None	4.2.3.5.2-3 (C-R015)
		Repeated dose study: 5 days	30, 100, 300, 1000	3F (non-pregnant)	≤300 mg/kg: none 1000 mg/kg: transient decreases in food consumption	

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Rabbit / NZW	Oral gavage (0.5%MC solution / suspension)	Study using pregnant animals: GD6-18	0, 100, 300, 1000	5F or 6F (pregnant)	Dams: 100 mg/kg: none 300 mg/kg: abortion (considered not related to drug) 1000 mg/kg: one moribund sacrifice; Surviving animals: decreases in body weight and food consumption Fetuses: None	4.2.3.5.2-3 (C-R015)
Rat / Sprague Dawley	Oral gavage (0.5%MC solution / suspension)	GD6 – LD20	0, 50, 75, 100	12F[a], 6F, 6F, 12F[a] Cross-fostered groups 0 mg/kg (vehicle dams / Avatrombopag pups) 100 mg/kg (Avatrombopag dams / vehicle pups)	Dams: None F1 pups: ≥50 mg/kg: decrease in postnatal survival[b], lower body weights, distended abdomen 100 mg/kg : enlarged heart Cross-fostered Avatrombopag pups: None Vehicle pups: lower body weights, distended abdomen, enlarged heart	4.2.3.5.3-2 ([redacted]-617008)

F = female, M = male, GD = gestation day, LD = lactation day, MC = methylcellulose.

a: The pups from 6F each in the control and 100 mg/kg dose groups were fostered to the opposite group on LD0.

b: Only when there was exposure to the test article both during gestation and lactation periods.

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.A **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Male Rats Treated Orally with YM477 Monomaleate			**Study No. R-886**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing:	M: 4 weeks before and through the mating period to Day 58	Location in CTD: 4.2.3.5.1-1
Initial Age: 8 weeks old (male)		F: NA	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Day of Mating: GD0		GLP Compliance: Yes
Special Features: None	Day of C-Section: GD14		Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension
	Method of Administration: Oral gavage		
No Observed Adverse Effect Level F_0 Males: 100 mg/kg Embryos: 100 mg/kg			

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	10	30	100
Males	Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)	Day 28	NA	1375	3136	7015
	Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	Day 28	NA	13609	41519	104096
	Number Evaluated:		**20**	**20**	**20**	**20**
	No. Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0
	Clinical Observations		–	–	–	–
	Necropsy Observations		–	–	–	–
	Body Weight (%) [a]	Day 59	523.9 g	+1.1	+3.0	+3.8
	Food Consumption (%) [a]	Day 25-29	29.3 g/day	+2.0	+7.2	+4.4
	Mean No. Days Prior to Mating (1st mating)		2.5	2.8	2.2	2.4
	No. of Males that Mated:		20	20	20	20
	No. of Fertile Males:		20	20	19	20
	Gross Pathology :		–	–	–	–
	Histopathology (satellite animals)		–	NA	NA	–

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	10	30	100
Females	**Number Evaluated:**		**20**	**22**	**21**	**22** [b]
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	0	0	0
	Clinical Observations:		–	–	–	–
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Gestation Body Weight (%) [a]	Day 14	368.8 g	+2.3	+0.6	-0.3
	Gestation Food Consumption (%) [a]	Day 10-14	30.0 g/day	+5.3	-2.0	-5.0
	No. of Females Sperm-Positive:		20	20	20	20
	No. of Pregnant Females:		20	20	19	19 [b]
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter:		0	0	0	0
	Mean No. Corpora Lutea:		17.3	17.2	16.5	16.8
	Mean No. Implantations:		16.8	15.9	15.3	16.0
	Mean % Preimplantation Loss:		3.1	7.2	9.5	5.5
	Mean No. Live Conceptuses:		15.8	15.0	14.4	15.1
	Mean No. Resorptions:		1.0	1.0	0.9	0.9
	No. Dead Conceptuses:		20	19	17	18
	Mean % Postimplantation Loss:		5.9	5.6	6.3	6.0

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, CTD = Common Technical Document, C_{max} = maximum observed concentration, GD = gestation day, NA = not applicable.

–: No noteworthy findings.

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

b: One female excluded from evaluation because cohabitation was overlooked.

2.6.7.12.B **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats Administered YM477 Monomaleate Orally			**Study No. 303102**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing:	M: NA	Location in CTD: 4.2.3.5.1-2
Initial Age: 10 weeks old		F: 2 weeks before and through the mating period to GD7	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Day of Mating: GD0		GLP Compliance: Yes
Special Features: None	Day of C-Section: GD13		
	Method of Administration: Oral by gavage		Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension
No Observed Adverse Effect Level F_0 Females: 100 mg/kg F_1 Litters: 1000 mg/kg			

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	100	300	1000
Females	Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	10281	13806	20470
		Day 14	NA	11770	13475	29850
	Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	Day 1	NA	123776	209108	357520
		Day 14	NA	188517	252238	548466
	Number Evaluated:		**20**	**20**	**20**	**20**
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	0	2 [a]	1 [a]
	Clinical Observations before Gestation:					
	Decrease in locomotor activity		0	0	2 [b]	8** [b]
	Bradypnea		0	0	1 [b]	1 [b]
	Piloerection		0	0	1 [b]	1 [b]
	Incomplete eyelid opening		0	0	1 [b]	1 [b]
	Soiled fur		0	0	0	1 [b]
	Clinical Observations during Gestation:		–	–	–	–
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Premating Body Weight (%) [c]	Day 15	270.7 g	+1.9	+1.4	+1.4
	Gestation Body Weight (%) [c]	Day 13	355.4 g	+3.2	+2.4	-1.2
	Premating Food Consumption (%) [c]	Day 10-14	17.9 g/day	+5.0	+2.8	+6.7

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	100	300	1000
Females	Gestation Food Consumption (%)[c] Day 10-13	27.6 g/day	+4.7	+3.6	–0.7
	Estrous Cycle (Prolongation of Diestrus) :	0	1[d]	0	2[d]
	Mean No. Days Prior to Mating:	2.1	2.1	2.6	2.8
	No. of Females that Copulated:	20	20	17	19
	No. of Pregnant Females:	19	19	17	16
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter:	0	0	0	0
	Mean No. Corpora Lutea:	16.5	15.3	17.1	16.7
	Mean No. Implantations:	15.5	14.3	16.2	15.1
	Mean % Preimplantation Loss:	6.07	7.03	5.45	9.90
	Mean No. Live Conceptuses:	14.5	13.7	15.3	14.3
	Mean No. Early Resorptions (%):	1.64	1.41	1.05	0.81
	Mean No. Late Resorptions (%):	4.13	2.75	3.33	3.76
	Mean No. Dead Conceptuses (%):	0.29	0.00	1.04	0.37
	Mean % Postimplantation Loss:	6.07	4.15	5.42	4.94
Satellite animals (TK Sampling Groups)					
Females	**Number Evaluated :**	NA	**10**	**10**	**10**
	No. Died or Sacrificed Moribund		1[e]	1[f]	2[g]
	No. evaluated (for gross and histopathology) :		0	9[h]	8
	Gross pathology:				
	Muscle (back, fore- and hindlimb)				
	Colored, white	NA	NA	1[h]	0
	Histopathology:				
	Stomach				
	Degeneration/Necrosis, parietal cell, fundic gland, diffuse	NA	NA	9[h]	8
	Decreased number/loss, chief cell, diffuse			9[h]	8
	Increased mitosis, neck, fundic gland, diffuse			9[h]	8
	Immature cell proliferation, diffuse			9[h]	8

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	100	300	1000
Females	Kidney				
	Necrosis, renal tubule epithelium, Henle's loop, ascending limb, medulla, sporadic	NA	NA	3 [h]	0
	Skeletal muscle				
	Degeneration/Necrosis, muscle fiber	NA	NA	1 [h]	0
	Degeneration/Necrosis, slight, muscle fiber			2	0
	Regeneration, muscle fiber			2 [h]	0
	Cellular infiltration, interstitium			2 [h]	0

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, GD = gestation day, NA = not applicable.

–: No noteworthy findings.

a: Two animals at 300 mg/kg died on Days 2 (Animal No. 340147) and 4 (Animal No. 340152), one at 1000 mg/kg on Day 3 (Animal No. 340165).

b: Limited in animals that died or sacrificed moribund, except for the decrease in locomotor activity; it was seen in one animal at 300 mg/kg that was found dead on Day 4 (Animal No. 340152) and another at 1000 mg/kg (Animal No. 340165), and other survivors.

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

d: One/two animal(s) with prolongation of diestrus not related to the test article, with successful copulation.

e: One animal found dead on Day 7 due to intubation error.

f: Found dead on Day 3.

g: Found dead on Day 2; another animal found dead on Day 7 due to intubation error.

h: Including one animal with intubation error.

** $P<0.01$ (Fisher's exact test)

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.A **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: Study of Effects on Embryo-Fetal Development in Rats Treated Orally with YM477 Monomaleate		**Study No. R-884**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: GD7 to 17	Location in CTD: 4.2.3.5.2-2
Initial Age: 11 to 13 weeks old	Day of Mating: GD0	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Day of C-Section: GD20	GLP Compliance: Yes
Special Features: None	Method of Administration: Oral gavage	
	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension	
No Observed Adverse Effect Level F_0 Females: 100 mg/kg F_1 Litters: 100 mg/kg		

Daily Dose (mg/kg)			**0 (Control)**	**100**	**300**	**1000**
Dams:	Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)	GD7	NA	10173	30445	31617
		GD17	NA	16406	25865	49946
	Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	GD7	NA	149050	381405	453976
		GD17	NA	254882	385952	920057
	Number of Dams Evaluated:		**24**	**24**	**24**	**24**
	No. Pregnant:		24	24	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	0	1 [a]	1 [a]
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter:		0	0	0	0
	Clinical Observations:					
	Decreased spontaneous movement		0	0	0	1
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Body Weight (%) [b]	GD8	299.1 g	+0.9	+0.7	–0.9
	Body Weight Gain (%) [b]	from GD7 to 18	83.2 g	–1.3	–8.2	–14.4[#]
	Food Consumption (%) [b]	GD8	26.0 g/day	–3.8	–10.4	–33.1*
	Mean No. Corpora Lutea:		15.9	16.1	16.2	16.2

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	100	300	1000
Dams:	Mean No. Implantations:	15.1	15.8	15.6	15.5
	Mean % Preimplantation Loss:	5.5	2.0$	3.7	3.9
Litters:	**Number of Litters Evaluated:**	**24**	**24**	**21**	**21**
	Mean No. Live Fetuses:	14.5	15.3	14.9	14.3
	Mean % Postimplantation Loss:	4.4	3.1	4.5	7.5
	Mean Fetal Body Weight (g) Male / Female	4.20 / 4.00	4.17 / 3.94	4.12 / 3.92	4.06 / 3.78*
	Mean Placental Weight (g) Male / Female	0.49 / 0.47	0.46 / 0.45	0.46 / 0.44	0.45 / 0.43*
	Fetal Sex Ratios (males ratio %):	0.94	1.08	1.13	1.08
	Fetal Anomalies:				
	Gross External (%) [c]:	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Visceral Anomalies (%) [c]:	7 (4.2)	NE	NE	11(7.5)
	Ventricular septal defect	7 (4.2)	NE	NE	10 (6.8)
	Abnormal lobation of liver	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.7)
	Visceral Variations (%) [d]:	17 (10.1)	NE	NE	17 (11.6)
	Skeletal Anomalies (%) [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	Malpositioned rib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	Skeletal Variations (%) [d]:	13 (7.3)	14 (7.4)	26 (16.0)$	23 (14.8)$
	14th rib	11 (6.1)	8 (4.2)	20 (12.3)	21 (13.5)$
	Progress of Ossification:	–	–	–	–

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, GD = gestation day, NA: not applicable, NE: not examined

–: No noteworthy findings.

a: One dam in the 300 mg/kg group (Animal No. 3122) was found dead before dosing on GD 8, 1 dam in the 1000 mg/kg group (Animal No. 4121) was found dead before dosing on GD9.

b: For the controls, group means are shown. For the treated groups, % differences from controls are shown.

c: Number of fetuses with anomalies (mean%).

d: Number of fetuses with variations (mean%).

# $P<0.05$ (Aspin-Welch t-test), * $P<0.05$ (Dunnett's test), $ $P<0.05$ (Chi-squared test.)

2.6.7.13.B **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits Treated Orally with YM477 Monomaleate		**Study No. R-885**
Species / Strain: Rabbit / NZW	Duration of Dosing: GD6 to 18	Location in CTD: 4.2.3.5.2-4
Initial Age: 18 weeks old	Day of Mating: GD0	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Day of C-Section: GD28	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension
Special Features: None	Method of Administration: Oral gavage	
No Observed Adverse Effect Level	F0 Females: 100 mg/kg F1 Litters: 600 mg/kg	

Daily Dose (mg/kg)			**0 (Control)**	**100**	**300**	**600**
Dams:	Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)					
		GD6	NA	1619	3402	6301
		GD18	NA	2896	4053	8479
	Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)					
		GD6	NA	10182	31466	72586
		GD18	NA	47596	55960	168333
	Number of Dams Evaluated:		**20**	**20**	**20**	**20**
	No. Pregnant:		20	19	20	19
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	0	0	0
	No. Aborted:		0	1[a]	4[b]	3[c]
	No. with Total Resorption of Litter:		0	0	1	0
	Clinical Observations:					
	Decreased feces		3	3	9	7
	No feces		0	0	3	0
	Yellow-white feces		0	0	0	2
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Body Weight (%)[d] GD15		3.62 kg	+1.4	-1.9	-2.2
	Body Weight Gain (%) [d]	from GD6 to 19	0.17 kg	-23.5	-70.6	-52.9
	Food Consumption (%) [d]	GD15	118.6 g/day	+4.4	-41.3[@]	-21.6
	Mean No. Corpora Lutea:		10.0	10.9	10.6	10.3

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**	**100**	**300**	**600**
Dams:	Mean No. Implantations:	8.8	9.2	8.8	9.0
Litters:	**Number of Litters Evaluated:**	**20**	**18**	**16**	**16**
	Mean No. Live Fetuses:	8.2	8.7	7.7	8.4
	Mean % Postimplantation Loss:	6.8	7.0	17.7	6.9
	Mean Fetal Body Weight (g)　Male / Female	34.04 / 32.79	34.83 / 34.57	34.04 / 32.64	35.40 / 34.70
	Fetal Sex Ratios (males ratio%):	1.34	0.79*	0.92	1.29
	Fetal Anomalies:				
	No. Litters Evaluated:	**20**	**18**	**15[e]**	**16**
	Gross External (%) [f]:	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Visceral Anomalies (%) [f]:				
	Atrioventricular valve right defect	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Visceral Variations (%) [g]:	64 (40.2)	31 (20.6)*,#	27 (24.9)*	45 (34.5)
	Skeletal Anomalies (%) [f]:	6 (3.4)	NE	NE	3 (2.6)
	Skeletal Variations (%)[g]:	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.9)
	Progress of Ossificaion:	–	–	–	–

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, GD = gestation day, NA = Not applicable, NE = not examined.

–: No noteworthy findings.

a: On GD22.

b: On GD21, 22, 24, 25.

c: On GD22, 22, 23.

d: For the controls, group means are shown. For the treated groups, % differences from controls are shown.

e: No live fetuses in 1 dam,

f: Number of fetuses with anomalies (mean%).

g: Number of fetuses with variations (mean%).

* $P<0.05$ (Chi-squared test), # $P<0.05$ (Wilcoxon rank sum test), @ $P<0.05$ (Dunnett's test).

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.A **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: A Study of the Effects of AKR-501 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats (First Study)		**Study No. [redacted]-617003**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: GD6 to LD20	Location in CTD: 4.2.3.5.3-1
Initial Age: Approximately 13 weeks old (GD6)	Day of Mating: GD0	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		GLP Compliance: Yes
Special Features: None	Method of Administration: Oral gavage	
	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension	
No Observed Adverse Effect Level F_1 developmental/neonatal toxicity: <100 mg/kg F_0 maternal toxicity: <100 mg/kg		

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	100	300	600
F_0 Females:	Toxicokinetics: C_{max} (ng/mL)	LD20	NA	23333	26133	31900
	Toxicokinetics: $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	LD20	NA	322973	422947	356092
	Number of Animals Mated:		**25**	**25**	**25**	**25**
	No. Pregnant:		24	25	24	24
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	1[a]	2[a]	5[a]
	No. with Total Litter Loss:		0	4	5	8
	Number Of Dams with Live Pups on LD21:		24	20	17	11
	Clinical Observations:					
	Hypoactivity		0	0	3	0
	Dystocia		0	1	0	0
	Body pale		0	0	2	3
	Body cool		0	0	2	2
	Decreased defecation		0	1	9	5
	Yellow feces		0	6	16	19
	Necropsy Observations:		–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	100	300	600
F_0 Females:	Gestation Body Weight (%) [b]	GD20	401 g	-5.2*	-8.0**	-7.0**
	Gestation Body Weight Gain (%) [b]	GD6-20	111 g	-15.3*	-21.6**	-25.2**
	Lactation Body Weight (%) [b]	LD21	341 g	-2.6	-2.9	-1.2
	Gestation Food Consumption (%) [b]	GD6-20	23 g/day	-4.3	-13.0**	-13.0**
	Lactation Food Consumption (%) [b]	LD1-21	52 g/day	-5.8	-17.3	-11.5
	Lactation Food Consumption (%) [b]	LD17-21	65 g/day	-15.4	-23.1*	-30.8**
	Mean Duration of Gestation (days):		21.8	22.0	21.8	22.0
F_1 Litters: (preweaning)	**Number of Litters Evaluated:**		**24**	**25**	**22**	**21**
	Implantation sites per delivered litter:		13.4	12.9	15.6	15.8
	Mean No. Born Pups/Litter:		14.8	13.5	14.3	13.5
	Mean No. Liveborn Pups/Litter:		14.7	13.4	13.9	13.3
	Postnatal Survival Birth to PND4 (% per litter):		94.5	89.7	86.7	86.6
	Postnatal Survival PND4 to Weaning (% per litter):		86.7	57.4	47.1	25.7[##]
	Male pup body weight (%) [b]	PND21	48.4 g	-31.2**	-35.3**	-27.7**
	Female pup body weight (%) [b]	PND21	45.1 g	-27.3**	-38.1**	-36.6**
	Pup Sex Ratio (% males per litter):		47.8	40.6	53.4	50.0
	Pup Clinical Signs: pups observed		347	329	286	257
	Small stature		3	4	16	11
	Body pale		3	7	5	17
	Body cool		0	3	9	15
	Pup Necropsy Observations: pups observed		20	49	68	85
	Liver pale		0	8	11	34

$AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, GD = gestation day, LD = lactation day, NA = not applicable, PND = postnatal day.

–: No noteworthy findings.

a: Most between GD21 and LD2, except for 1 female (Animal No. 51964) in the 600 mg/kg group found dead on GD9.

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

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ (Dunnett's test), [##] $P<0.01$ (Dunn's modified statistics).

2.6.7.14.B **Test Article: Avatrombopag maleate**

Report Title: An Oral (Gavage) Study of the Effects of E5501 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function and Toxicokinetics in Rats		**Study No. [redacted]-779001**
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Duration of Dosing: GD6 to LD20	Location in CTD: 4.2.3.5.3-3
Initial Age: Approximately 14 weeks old (GD6)	Day of Mating: GD0	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		Special Features: None
Method of Administration: Oral gavage	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose solution / suspension	
No Observed Adverse Effect Level F_1 developmental/neonatal toxicity: 15 mg/kg F_0 maternal toxicity: 50 mg/kg F_1 neurobehavior and reproductive function: 50 mg/kg		

Daily Dose (mg/kg)			**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
Toxicokinetics:	F_0 Females					
	C_{max} (ng/mL)	LD10	BQL	1503	6093	12963
	AUC_{last} (ng·h/mL)	LD10	NC	19223	65646	206491
	F_1 Pups Culled (Male and Female combined)					
	C_4(ng/mL)	PND4	BQL	62.2	261	804
	F_1 Males					
	C_{avg} (ng/mL)	PND10	BQL	103	350	994
	AUC_{last} (ng·h/mL)	PND10	NC	1233	4199	11928
	F_1 Females					
	C_{avg} (ng/mL)	PND10	BQL	106	333	1200
	AUC_{last} (ng·h/mL)	PND10	NC	1275	3995	14400
F_0 Females:	**Number of Animals:**		**25**	**25**	**25**	**25**
	No. Pregnant:		25	25	25	23
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	1 [a]	1 [a]	0
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter:		0	0	0	0
	Clinical Observations:		–	–	–	–
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Gestation body weight (%) [b]	GD20	404 g	-1.7	-1.0	-0.7

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	5	15	50
F_0 Females:	Gestation body weight gain (%) [b]	GD6-20	117 g	-4.3	-2.6	-2.6
	Lactation body weight (%) [b]	LD21	340 g	-1.5	+1.2	+1.8
	Gestation food consumption (%) [b]	GD6-20	23 g/day	0	0	0
	Lactation food consumption (%) [b]	LD1-21	55 g/day	-3.6	0	-7.3
	Lactation food consumption (%) [b]	LD17-21	70 g/day	-2.9	0	-10.0**
	No. Delivered Litters:		25	25	24	23
	Mean Duration of Gestation (days):		21.6	21.6	21.7	21.7
	Abnormal Parturition:		–	–	–	–
F_1 Litters: (preweaning)	**Number of Litters Evaluated:**		**25**	**25**	**24**	**23**
	Implantation sites per delivered litter:		15.7	15.4	15.6	16.2
	Mean No. Pups/Litter:		15.1	14.8	14.6	15.4
	Mean No. Liveborn Pups/Litter:		15.0	14.8	14.1	15.3
	Postnatal Survival Birth to PND4 (% per litter):		98.7	97.7	93.6	94.9
	Postnatal Survival PND4 to Weaning:		96.5	99.0	98.4	91.3
	Male pup body weight (%) [b]	PND21	51.5 g	-1.9	-2.3	-14.4**
	Female pup body weight (%) [b]	PND21	50.3 g	-2.4	-4.6	-14.3**
	Pup sex ratio (% males per litter):		53.4	48.5	52.6	52.5
	Pup Clinical Signs: total pups observed		373	364	335	346
	Small stature [c]		4/3 (3)	16/10 (5)	19/8 (8)	32/13 (8)
	Pup Necropsy Observations:		–	–	–	–

Daily Dose (mg/kg)			0 (Control)	5	15	50
F_1 Males: (postweaning)	**Number Evaluated Postweaning:**		**50**	**48**	**46**	**43**
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	0	1[d]	4[d]
	Clinical Observations:		–	–	–	–
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Premating body weight (%) [b]	PND84	488 g	+0.4	+1.0	-6.4
	Body weight change (%) [b]	PND28-112	497 g	0	+0.6	-4.4
	Mean Age of Attainment of balanopreputial Separation (days):		45.1	45.3	46.8	47.2*
	Body weight at attainment of balanopreputial separation (g)		246.8	240.1	251.3	237.3
	Sensory Function (Auditory Startle Response):		–	–	–	–
	Motor Activity:		–	–	–	–
	Learning and Memory (Biel Maze Swimming Trials):		–	–	–	–
	Mating index (%):		100.0	100.0	87.0	100.0
	Fertility index (%):		96.0	95.8	87.0	100.0
	Copulation Index (%):		96.0	95.8	100.0	100.0
F_1 Females: (postweaning)	**Number Evaluated Postweaning:**		**50**	**48**	**48**	**45**
	No. Died or Sacrificed Moribund:		0	0	0	1[d]
	Clinical Observations :		–	–	–	–
	Necropsy Observations:		–	–	–	–
	Premating Body Weight (%) [b]	PND84	285 g	-2.5	+2.1	-4.6
	Gestating Body Weight Change (%) [b]	PND28-84	202 g	-2.5	+4.0	-2.0
	Gestation body weight (%) [b]	GD15	363 g	-1.4	+1.7	+0.3
	Mean Age of Attainment of Vaginal Patency (days):		32.2	32.8	33.0	34.0**
	Body weight at attainment of vaginal patency (g):		110.2	108.2	110.6	107.9
	Sensory Function (Auditory Startle Response):		–	–	–	–
	Motor Activity:		–	–	–	–
	Learning and Memory (Biel Maze Swimming Trials):		–	–	–	–
	Estrous cycle length (days):		4.1	4.2	4.3	4.3
	Mating index (%):		100.0	100.0	95.8	100.0
	Fertility index (%):		96.0	95.8	95.8	100.0

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	5	15	50
F_1 Females: (postweaning)	Conception index (%):	96.0	95.8	100.0	100.0
	Mean pre-coital interval (days):	3.2	3.3	3.3	3.1
	No. of Pregnant Females:	24	23	23	23
F_2 Litters	**Number of Litters Evaluated:**	**24**	**22**	**22**	**23**
	Mean No. Corpora Lutea:	15.8	15.4	16.5	15.4
	Mean No. Implantations:	14.9	13.4	15.4	14.7
	Mean No. Viable Embryos:	14.3	12.5	14.8	13.9
	Mean No. Dead Embryos:	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean % Viable Embryos:	96.0	93.3	96.0	94.4
	Mean % Pre-implantation Loss:	5.4	14.9	5.6	3.8
	Mean % Post-implantation Loss:	4.0	6.7	4.0	5.6

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration time curve from zero time to 24 hours postdose, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last concentration >LLOQ (lower limit of quantitation), BQL = below the quantifiable limit (<1.00 ng/mL), C_4 = concentration 4 hours postdose, C_{avg} = average concentration of avatrombopag maleate in plasma at steady state, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, GD = gestation day, LD = lactation day, NA = not applicable, NC = not calculated, PND = postnatal day.

–: No noteworthy findings.

a: One female (Animal No. 74644) at 5 mg/kg found dead on LD19 and one female (Animal No. 74723) at 15 mg/kg found dead on GD23.

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

c: Presented as total occurrence/number of animals (litters).

d: Three males and one female at 50 mg/kg were found dead during PND22-25. Death in one male at 15 mg/kg and another male at 50 mg/kg on PND116 and 64, was considered not related to the test article.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ (Dunnett's test).

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当せず。

2.6.7.16　局所刺激性試験

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Dermal Tolerance					
Rabbit/Japanese White	A single dermal application for 4 hours with semi-occlusion	0.5 g/site [a] (as of maleate salt)	3M	No skin reactions were observed.	4.2.3.6-1 (B030729)
Ocular Irritation					
Rabbit/Japanese White	A single ocular application	0.013 g/site [b] (as of maleate salt)	3M	Eye-washed group: No ocular reactions were observed. Eye-unwashed group: Slight conjunctival redness was observed in two animals at one hour after the application, and this ocular reaction disappeared by 24 hours after the application. Maximum mean total score of the weighted score by Draize's method was 1.3 for eye-unwashed group, and the test substance was classified as "practically nonirritating".	4.2.3.6-2 (B030728)

M = male.

a: A 0.5 g dose of avatrombopag (as of maleate salt) was moistened with 0.7 mL of water for injection and applied to the site.

b: A 0.013 g dose of avatrombopag (as of maleate salt; approximately 0.1 mL) was filtrated through a 300-µm mesh and placed into the lower conjunctival sac on one eye of each animal.

2.6.7.17　その他の毒性試験

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Skin Sensitization					
Guinea pig/Hartley	(Intradermal Injection phase) Intradermal (Topical induction application phase and challenge application) Dermal	(Intradermal Injection phase) 1% w/v (as of maleate salt) (Topical induction application phase) 25% w/w (as of maleate salt) (Challenge application) 25% and 5% w/w (as of maleate salt)	20M for test group; 10M for irritation control; 10M for positive control/test group; 5M for positive control/irritation control	No animals in the test group were considered to have had sensitization responses to the challenge applications of the test article.	4.2.3.7.1-1 (6478-381)
Mechanistic Studies					
Mouse/CD-1	Oral gavage (4 weeks)	0, 160, 320 Omeprazole: 500	10M/10F	Avatrombopag induced dose dependent degeneration of the glandular epithelium including parietal cells, and elevation in serum gastrin levels. The elevation was considered to be associated with the primary decreases in mature parietal cells in the stomach.	4.2.3.7.3-1 (K11022)

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage (4 weeks)	0, 160, 320 Omeprazole: 250	10F	Avatrombopag induced dose dependent degeneration of the glandular epithelium including parietal cells, decreases in gastric acid secretion, increases in intragastric pH, and expected elevation in serum gastrin levels. The decrease in mature parietal cells was considered to be the primary cause of decreased gastric acid secretion with increased intragastric pH, leading to the subsequent compensatory hypergastrinemia.	4.2.3.7.3-2 (T11057)
Rat/Sprague Dawley	Once orally by gavage or by an intraduodenal route	(Oral) 0, 20, 160, 600 (Intraduodenal) 0, 600	5F or10F	Systemic exposure-dependent histologic changes were observed in the fundic gland regardless of the route of administration in animals at 160 and 600 mg/kg groups by oral administration and at 600 mg/kg by intraduodenal administration. In contrast, no histologic changes were observed with an oral dose of 20 mg/kg, resulting in the lowest level of systemic exposure. It was concluded that histologic changes in the stomach induced by avatrombopag treatment were due to systemic rather than local exposures.	4.2.3.7.3-3 (T12077)

Test Article: Avatrombopag maleate

Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Location (Study Number)
Phototoxicity					
Rat/Long-Evans	Once Orally by gavage	0, 3, 30, 300 8-MOP: 50	5M or 3M	No skin reactions in the pigmented skin sites of the rats or no abnormalities in the ophthalmological evaluation were observed up to 72 hours after simulated sunlight exposure at any dose.	4.2.3.7.7-1 (OKG00002)
Impurities					
The impurity profile is summarized in Tables 3.2.S.3.2.5 and 3.2.S.3.2.6 in Module 3.2.S (Study Nos. 14K3678G, 14K3688G, 15K3898G, 964106, 964107, K12006, K12014, K12015).					

8-MOP = 8-methoxypsoralen, F = female, M = male.