ムルプレタ錠 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2　ヒト生体試料中の分析法 6
2.7.1.1.2.1　高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法によるヒト血漿中ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグ濃度測定法 6
2.7.1.1.2.2　高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法によるヒト尿中ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグ濃度測定法 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1　生物薬剤学試験の一覧 8
2.7.1.2.2　国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612) 9
2.7.1.2.2.1　剤形比較 (2 mg 錠と液剤) 及び 2 mg 錠の食事の影響 9
2.7.1.2.2.2　10 mg 錠投与時の薬物動態 11
2.7.1.2.3　海外健康成人を対象とした高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618) 12
2.7.1.2.4　国内健康成人を対象とした 4 mg 錠と 1 mg 錠との剤形比較及び 4 mg 錠の食事の影響検討試験 (M061A) 13
2.7.1.2.5　日本在住白人健康成人を対象とした薬物動態試験 (M0614) 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.3.1　製剤間のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性の比較 16
2.7.1.3.2　食事の影響 17
2.7.1.4　付録 18

略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
$AUC_{0\text{-}inf}$	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BE	生物学的同等性
Ca	カルシウム
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
MRT	平均血漿中滞留時間
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験で使用した製剤一覧を表 2.7.1.1-1 に示す.

ルストロンボパグは，経口投与可能な化合物であること及び対象は成人と考えていたことから，錠剤を開発した (一部の第 1 相試験では用時調製溶液製剤も使用). 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験を開始するまでに，0.1 mg 錠，0.25 mg 錠，2 mg 錠，10 mg 錠の製剤が開発された.

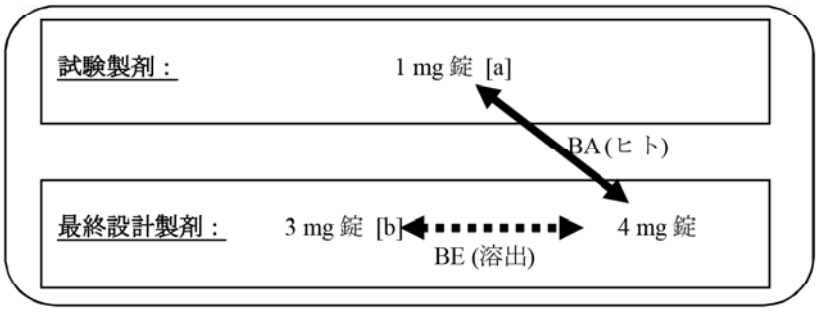
適応となる患者での有効性及び安全性を評価した試験のうち，二重盲検比較試験として実施した国内第 2 相用量設定試験 (M0626) では 1 mg 錠を, 国内第 3 相検証試験 (M0631) では 3 mg 錠を使用した. これらの錠剤と市販予定製剤とのバイオアベイラビリティ (BA) 及び生物学的同等性 (BE) に関する概要図を図 2.7.1.1-1 に示す. 検証試験 (M0631) の 3 mg 錠は，市販予定製剤と同じ処方設計の錠剤である. 用量設定試験 (M0626) では, 処方を変更する前の製剤 1 mg 錠を使用した. そのため, 国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) で, 市販予定の 3 mg 錠とすべての成分の組成比が同一である含量違いの製剤 (4 mg 錠) と，用量設定試験 (M0626) で用いた 1 mg 錠との BA を比較した (2.7.1.2.4 項参照). 市販予定の 3 mg 錠とこの含量違いの製剤 (4 mg 錠) は,「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づいた溶出試験によって生物学的同等性を評価した結果，生物学的に同等な製剤 (製剤の処方変更水準は A 水準) であるとみなせるものである [3.2.P.2.2.2 項参照].

表 2.7.1.1-1　臨床試験での使用製剤一覧 (試験開始順)

試験の種類	試験番号	資料区分	添付資料番号	提供製剤
国内単回投与試験	M0611	評価	5.3.3.1-01 5.3.2.2-04	原薬 [a]
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M0612	参考	5.3.1.1-01	原薬 [a]
				2 mg 錠
				10 mg 錠
国内反復投与試験	M0613	評価	5.3.3.1-02	原薬 [a]
				2 mg 錠
				プラセボ錠
国内白人薬物動態試験	M0614	参考	5.3.3.1-03	2 mg 錠
				0.25 mg 錠
				0.1 mg 錠
				原薬 [a]
海外反復投与試験	M0615	参考	5.3.3.1-04	0.25 mg tablet
				Placebo tablet
海外薬物相互作用試験	M0617	評価	5.3.3.4-01	0.25 mg tablet
海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験	M0618	評価	5.3.1.1-02	0.25 mg tablet
海外 ITP 用量設定試験	M0621	参考	5.3.5.4-01	0.25 mg tablet
				Placebo tablet
海外 ITP 継続投与試験	M0622	参考	5.3.5.4-02	0.25 mg tablet
海外肝機能障害患者薬物動態試験	M0616	評価	5.3.3.3-01	0.25 mg tablet
海外マスバランス試験	M0619	評価	5.3.3.1-05 5.3.3.1-06	[^{14}C]-S-888711 drug substance [a]
国内第 2 相用量探索試験	M0623	評価	5.3.5.1-01	0.25 mg 錠
国内第 2 相高用量探索試験	M0625	評価	5.3.5.1-02	0.25 mg 錠
				2 mg 錠
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M061A	評価	5.3.1.2-01	1 mg 錠
				4 mg 錠
国内第 2 相用量設定試験	M0626	評価	5.3.5.1-03	1 mg 錠
				プラセボ錠
国内第 3 相検証試験	M0631	評価	5.3.5.1-04	3 mg 錠
				プラセボ錠
国内 Thorough QT 試験	M061D	評価	5.3.4.1-01	3 mg 錠
				プラセボ錠
国内血小板機能試験	M061B	評価	5.3.4.2-01	3 mg 錠

[a]　実施医療機関内での用時調製溶液製剤 (液剤) として投与.

図 2.7.1.1-1　市販予定製剤の BA 及び BE 情報



[a]　国内第 2 相用量設定試験 (M0626) で使用.
[b]　市販予定製剤であり第 3 相検証試験 (M0631) で使用.

2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1 高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法によるヒト血漿中ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグ濃度測定法

ヒト血漿試料をアセトニトリルにより除たん白し，高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法でルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグを同時定量する方法である．表 2.7.1.1-2，表 2.7.1.1-3，表 2.7.1.1-4，表 2.7.1.1-5 に分析能パラメータを示す．

表 2.7.1.1-2　LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量下限：1.00 ng/mL
定量範囲：1～100000 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	変動係数 (%)	Bias (%)
日内変動 (n = 5)			
1.00	0.982	2.5	-1.8
2.00	1.96	1.5	-2.0
50.0	50.5	2.6	1.0
1600	1570	3.2	-1.9
2000	1970	1.5	-1.5
100000	111000 [a]	1.8	11.0
100000	111000 [b]	2.8	8.0
日間変動 (n = 15)			
1.00	0.996	3.9	-0.4
2.00	2.01	3.0	0.5
50.0	51.2	2.1	2.4
1600	1590	2.5	-0.6
2000	2000	2.0	0.0

[a] 1000 倍希釈後測定.
[b] 100 倍希釈後測定.

表 2.7.1.1-3　LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量下限：0.100 ng/mL
定量範囲：0.100～1000 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	変動係数 (%)	Bias (%)
日内変動 (n = 5)			
0.100	0.0976	4.3	-2.4
0.200	0.197	3.6	-1.5
5.00	5.03	2.0	0.6
80.0	77.6	1.4	-3.0
100	97.4	0.8	-2.6
1000	1010 [a]	2.0	1.0
1000	987 [b]	2.5	-1.3
日間変動 (n = 15)			
0.100	0.101	5.0	1.0
0.200	0.198	2.5	-1.0
5.00	5.04	1.6	0.8
80.0	78.7	1.8	-1.6
100	99.7	2.2	-0.3

[a] 100 倍希釈後測定.
[b] 10 倍希釈後測定.

表 2.7.1.1-4　LC/MS/MS 法によるヒト血漿中 (+)-ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量下限：1.00 ng/mL 定量範囲：1～100000 ng/mL			
添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	変動係数 (%)	Bias (%)
日内変動 (n = 5)			
1.00	0.967	2.9	-3.3
2.00	1.99	2.5	-0.5
50.0	50.0	2.6	0.0
1600	1540	3.2	-3.8
2000	1930	1.0	-3.5
100000	109000 [a]	2.8	9.0
100000	105000 [b]	2.9	5.0
日間変動 (n = 15)			
1.00	1.01	5.9	1.0
2.00	2.04	3.9	2.0
50.0	50.8	2.2	1.6
1600	1570	2.5	-1.9
2000	1970	2.0	-1.5

[a] 1000 倍希釈後測定.
[b] 100 倍希釈後測定.

表 2.7.1.1-5　LC/MS/MS 法によるヒト血漿中 (+)-ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量下限：0.100 ng/mL 定量範囲：0.100～1000 ng/mL			
添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	変動係数 (%)	Bias (%)
日内変動 (n = 5)			
0.100	0.100	2.0	0.0
0.200	0.200	2.0	0.0
5.00	5.11	1.2	2.2
80.0	79.4	0.9	-0.8
100	99.2	0.8	-0.8
1000	1020 [a]	2.0	2.0
1000	983 [b]	3.3	-1.7
日間変動 (n = 15)			
0.100	0.102	3.9	2.0
0.200	0.202	3.0	1.0
5.00	5.12	1.2	2.4
80.0	79.7	1.1	-0.4
100	100	1.0	0.0

[a] 100 倍希釈後測定.
[b] 10 倍希釈後測定.

2.7.1.1.2.2 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法によるヒト尿中ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグ濃度測定法

ヒト尿試料をアセトニトリルで希釈後，LC/MS/MS 法でルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグを同時定量する方法である．表 2.7.1.1-6 及び表 2.7.1.1-7 に分析能パラメータを示す.

表 2.7.1.1-6　LC/MS/MS 法によるヒト尿中ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量下限：1.00 ng/mL
定量範囲：1～100000 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	変動係数 (%)	Bias (%)
日内変動 (n = 5)			
1.00	1.01	10.9	1.0
2.00	2.02	5.4	1.0
50.0	51.9	1.3	3.8
1600	1590	1.3	-0.6
2000	1970	1.0	-1.5
10000	9810 [a]	1.1	-1.9
10000	9670 [b]	1.0	-3.3
日間変動 (n = 15)			
1.00	1.02	6.9	2.0
2.00	2.03	3.9	1.5
50.0	51.8	1.7	3.6
1600	1610	1.9	0.6
2000	2010	2.5	0.5

[a] 100 倍希釈後測定.
[b] 10 倍希釈後測定.

表 2.7.1.1-7　LC/MS/MS 法によるヒト尿中 (+)-ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量下限：1.00 ng/mL
定量範囲：1～100000 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	変動係数 (%)	Bias (%)
日内変動 (n = 5)			
1.00	0.993	2.9	-3.3
2.00	1.96	2.5	-0.5
50.0	50.9	2.6	0.0
1600	1570	3.2	-3.8
2000	1960	1.0	-3.5
10000	9690 [a]	0.9	-3.1
10000	9390 [b]	1.3	-6.1
日間変動 (n = 15)			
1.00	1.01	7.9	1.0
2.00	2.00	4.5	0.0
50.0	51.2	1.6	2.4
1600	1590	1.3	-0.6
2000	1990	2.5	-0.5

[a] 100 倍希釈後測定.
[b] 10 倍希釈後測定.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧

表 2.7.1.2-1 に示す 4 試験で生物薬剤学の検討を実施した.

日本人健康成人男性を対象として剤形比較及び食事の影響 (M0612 及び M061A の 2 試験) を, 並びに外国人健康成人を対象として高脂肪食及びカルシウム (Ca) の影響 (M0618) を検討した. また, 日本在住の白人健康成人男性を対象とした薬物動態試験で剤形比較 (M0614) を実施した. ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.1.4-1 に総括する.

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路 [ロット番号]	投与被験者数	対象被験者	投与期間	評価/参考
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M0612	5.3.1.1-01	非盲検，クロスオーバー試験	2, 10 mg の単回経口投与 [2 mg 錠 (A8101), 10 mg 錠 (A8102)，液剤 (A73001)]	26	日本人健康成人男性	単回	参考
海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験	M0618	5.3.1.1-02	非盲検，クロスオーバー試験	0.75 mg の単回経口投与 [0.25 mg tablet (A9401)]	15	米国人健康成人	単回	評価
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M061A	5.3.1.2-01	非盲検，クロスオーバー試験	4 mg の単回経口投与 [1 mg 錠 (S12003), 4 mg 錠 (S12020)]	15	日本人健康成人男性	単回	評価
国内白人薬物動態試験	M0614	5.3.3.1-03	非盲検，クロスオーバー試験	0.1，0.25，2 mg の単回経口投与 [2 mg 錠 (A8101), 0.1 mg 錠 (A8Y01), 0.25 mg 錠 (A8Y02), 液剤 (A73001)]	28	日本在住白人健康成人男性	単回	参考

2.7.1.2.2 国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612)

[添付資料 5.3.1.1-01]

用時調製溶液製剤 (液剤) に対する 2 mg 錠の相対 BA 及び食事の影響を検討することを目的に，日本人健康成人男性 18 例に液剤を用いて空腹時 (液剤/空腹時)，2 mg 錠を用いて食後 (錠剤/食後) 及び空腹時 (錠剤/空腹時) の 3 群でのクロスオーバー法で 2 mg 単回投与を実施した．また，高用量製剤の検討を目的に 8 例に 10 mg 錠を用いて食後単回投与した．

2.7.1.2.2.1 剤形比較 (2 mg 錠と液剤) 及び 2 mg 錠の食事の影響

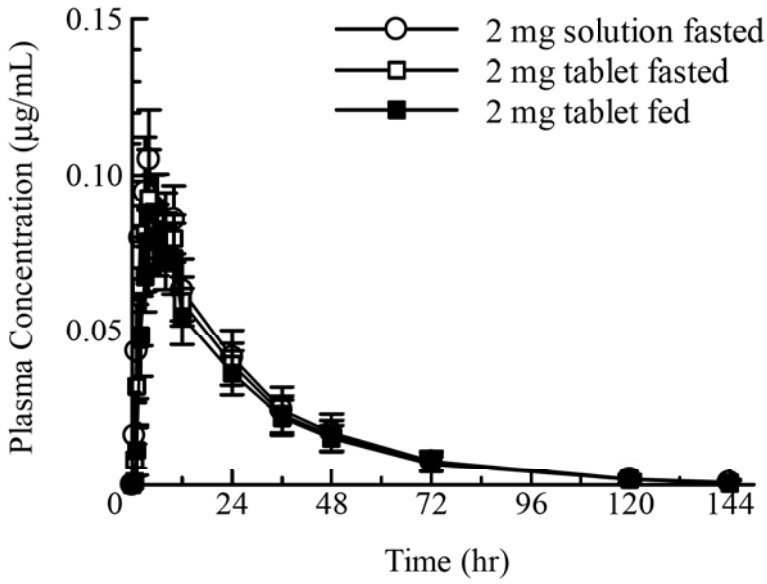
ルストロンボパグの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.1.2-1 に示す．ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す．分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-3 に示す．

液剤/空腹時，錠剤/空腹時及び錠剤/食後の条件の順に，ルストロンボパグの最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) の幾何平均値は 0.105，0.0932 及び 0.0842 μg/mL，台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}last}$) の幾何平均値は 2.63, 2.45 及び 2.25 μg·hr/mL，及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何平均値は 2.70，2.51 及び 2.31 μg·hr/mL であった．分散分析の結果，液剤に対する錠剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.890 (0.851～0.931)，0.929 (0.894～0.964) 及び 0.931 (0.896～0.967) であった．C_{max} 及び AUC は液剤に比べ錠剤で低かったがその差はわずかであった．空腹時に対する食後投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.904 (0.864～0.945), 0.921 (0.887～0.956) 及び 0.920 (0.886～0.956) であった．C_{max} 及び AUC は空腹時に比べ食後で低かったがその差はわずかであった．その他の薬物動態パラメータである最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F) 及び平均血漿中

滞留時間 (MRT) は各投与群でほぼ同程度の値であった.

以上より, ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす剤形 (液剤と錠剤) 及び食事の影響は小さいと考えられる.

図 2.7.1.2-1　液剤/空腹時, 錠剤/空腹時及び錠剤/食後における 2 mg 単回投与時の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



算術平均値±標準偏差. 18 例/群.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 図 11.4-1]

表 2.7.1.2-2　空腹時又は食後単回投与時のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (µg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (µg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	MRT (hr)
2 mg 液剤/空腹時	18	0.105 (14.2)	4.0 (3.0, 10.0)	2.63 (23.5)	2.70 (22.9)	23.7 (17.5)	0.742 (22.9)	30.1 (14.6)
2 mg 錠剤/空腹時	18	0.0932 (13.5)	4.0 (4.0, 10.0)	2.45 (21.6)	2.51 (20.6)	23.4 (15.2)	0.797 (20.6)	30.6 (14.1)
2 mg 錠剤/食後	18	0.0842 (10.7)	5.0 (4.0, 10.0)	2.25 (20.8)	2.31 (20.0)	23.2 (15.0)	0.866 (20.0)	31.2 (13.6)

幾何平均値 (%変動係数).
[a] 中央値 (最小値, 最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.4-1]

表 2.7.1.2-3　ルストロンボパグの薬物動態パラメータの剤形比較及び食事の影響

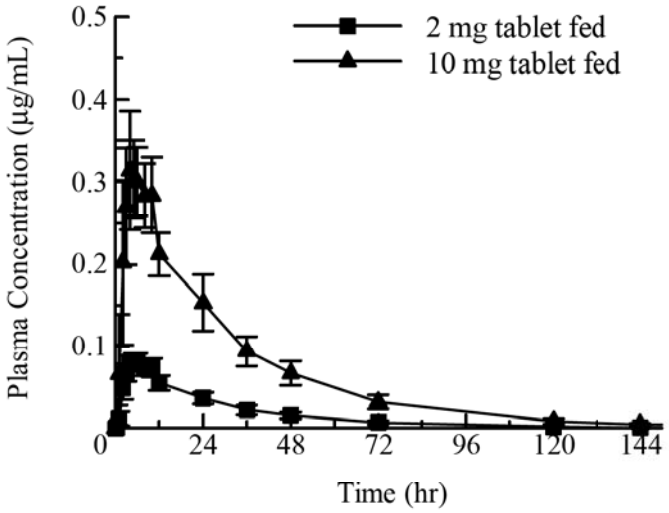
	パラメータ (18 例)	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
剤形比較 (2 mg 錠/液剤，空腹時)	C_{max}	0.890	0.851	0.931
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.929	0.894	0.964
	$AUC_{0\text{-inf}}$	0.931	0.896	0.967
	$t_{1/2,z}$	0.989	0.940	1.04
	CL/F	1.07	1.03	1.11
	MRT	1.02	0.988	1.05
食事の影響 (食後/空腹時，2 mg 錠)	C_{max}	0.904	0.864	0.945
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.921	0.887	0.956
	$AUC_{0\text{-inf}}$	0.920	0.886	0.956
	$t_{1/2,z}$	0.988	0.940	1.04
	CL/F	1.09	1.05	1.13
	MRT	1.02	0.990	1.05

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.4-2，表 11.4-3]

2.7.1.2.2.2 10 mg 錠投与時の薬物動態

10 mg 錠食後単回投与時のルストロンボパグの平均血漿中濃度時間推移を 2 mg 錠食後単回投与時の結果とともに図 2.7.1.2-2 に示す．薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示した．ルストロンボパグの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値は，それぞれ 0.326 μg/mL，9.46 μg·hr/mL 及び 9.61 μg·hr/mL であった．2 mg 錠食後投与時に対する幾何最小二乗平均の比は，それぞれ 3.87，4.20 及び 4.16 であり，10 mg 錠食後投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は 2 mg 錠食後投与時に比べて用量比 (5 倍) よりも若干小さかった．また，T_{max}，$t_{1/2,z}$ 及び MRT は，10 mg 錠食後投与時と 2 mg 錠食後投与時でほぼ同程度の値であった．

図 2.7.1.2-2　10 mg 錠及び 2 mg 錠食後単回投与時の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



算術平均値±標準偏差．2 mg 錠/食後：18 例．10 mg 錠/食後：8 例．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 図 11.4-3]

表 2.7.1.2-4　10 mg 錠食後単回投与時のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	MRT (hr)
10 mg 錠/食後	8	0.326 (17.1)	5.0 (4.0, 10.0)	9.46 (19.6)	9.61 (20.0)	24.1 (11.3)	1.04 (20.0)	33.3 (9.3)

幾何平均値 (%変動係数).
[a] 中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.4-4]

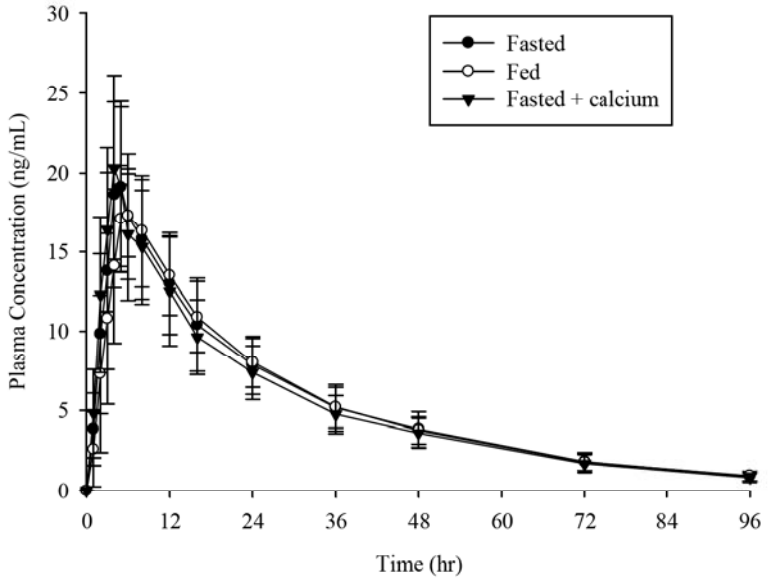
2.7.1.2.3 海外健康成人を対象とした高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618)

[添付資料 5.3.1.1-02]

ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす高脂肪高カロリー食摂取の影響及び Ca 摂取 (炭酸カルシウムとして 4 g) の影響を検討した．健康成人を対象に非盲検クロスオーバー法により，空腹時投与，食後投与及び空腹時 Ca 同時投与の 3 つの条件で，0.75 mg (0.25 mg 錠を 3 錠) を単回経口投与した時のルストロンボパグの薬物動態を評価した．平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.1.2-3 に示す. ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す. 分散分析を用いて投与群間で薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.1.2-6 に示す.

3 つの投与群での平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移は, いずれもほぼ同様のプロファイルであった．C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，$t_{1/2,z}$，及び CL/F の空腹時に対する高脂肪高カロリー食摂取時の比，及び空腹時に対する Ca 同時投与時の比の 90%信頼区間は，すべてのパラメータで 0.80～1.25 の範囲内 (生物学的同等性の判定基準) であった. 高脂肪高カロリー食摂取及び Ca 同時投与は，ルストロンボパグの薬物動態に影響を与えなかったことから，食事や Ca (制酸剤，ミネラルサプリメント，乳製品など) の摂取によるルストロンボパグの薬物動態への影響はないと考えられる.

図 2.7.1.2-3　高脂肪高カロリー食摂取時及び Ca 同時投与時の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



算術平均値±標準偏差．14 例/群.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 7.1]

表 2.7.1.2-5　高脂肪高カロリー食摂取時及び Ca 同時投与時のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ [b] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)
空腹時	14	19.2 (30.2)	5.0 (4.0, 6.0)	488 (26.0)	538 (26.1)	24.1 (7.9)	1.39 (26.1)
食後		18.5 (18.8)	6.0 (4.0, 12.0)	511 (18.5)	549 (18.8)	23.2 (15.6)	1.37 (18.8)
空腹時 Ca		20.5 (29.0)	4.0 (4.0, 8.0)	505 (20.3)	528 (20.1)	23.1 (13.9)	1.42 (20.1)

幾何平均値 (%変動係数).
[a] 中央値 (最小値，最大値).
[b] 空腹時は 12 例，食後投与は 13 例で算出.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 7.2]

表 2.7.1.2-6　ルストロンボパグの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響及び Ca の影響

	パラメータ (14 例)	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
食事の影響 (食後/空腹時)	C_{max}	0.9715	0.8640	1.0924
	$AUC_{0\text{-}last}$ [a]	1.0334	0.9443	1.1310
	$AUC_{0\text{-}inf}$	1.0230	0.9447	1.1077
	$t_{1/2,z}$	0.9639	0.9010	1.0312
	CL/F	0.9775	0.9028	1.0585
Ca の影響 (空腹時 Ca/空腹時)	C_{max}	1.0785	0.9591	1.2126
	$AUC_{0\text{-}last}$ [a]	1.0182	0.9292	1.1158
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.9885	0.9129	1.0704
	$t_{1/2,z}$	0.9613	0.8986	1.0285
	CL/F	1.0116	0.9343	1.0954

[a] 空腹時，食後及び空腹時 Ca はそれぞれ 12 例，13 例及び 13 例.

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Table 7.3]

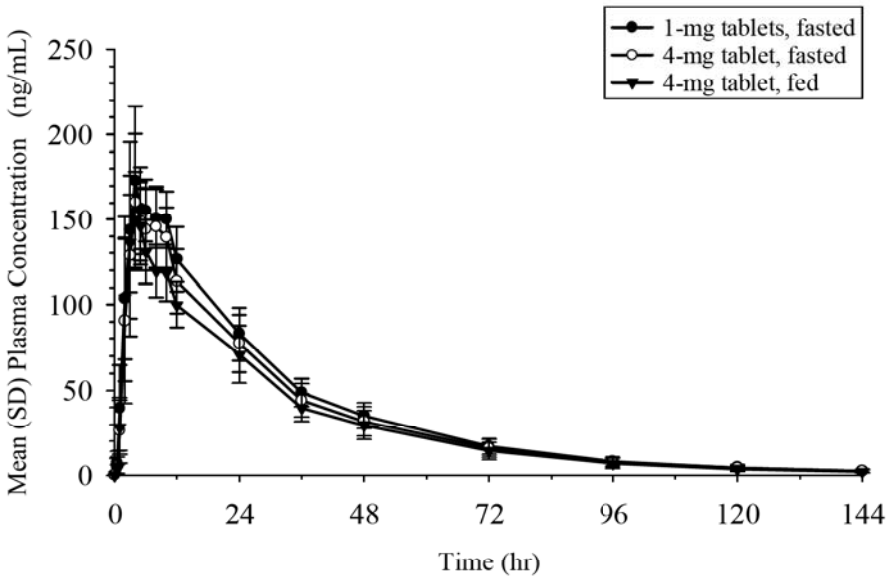
2.7.1.2.4 国内健康成人を対象とした 4 mg 錠と 1 mg 錠との剤形比較及び 4 mg 錠の食事の影響検討試験 (M061A)

[添付資料 5.3.1.2-01]

1 mg 錠に対する 4 mg 錠の相対 BA 及び食事の影響を検討することを目的に，日本人健康成人男性 15 例に 4 mg 単回投与を 1 mg 錠で空腹時 (1 mg 錠/空腹時)，4 mg 錠で食後 (4 mg 錠/食後) 及び空腹時 (4 mg 錠/空腹時) の 3 群でのクロスオーバー法で実施した (食事は高脂肪食で実施). 平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.1.2-4 に，ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に示す．分散分析による各条件下での薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-8 に示す.

1 mg 錠/空腹時, 4 mg 錠/空腹時及び 4 mg 錠/食後の条件の順に, C_{max} の幾何平均値は 179，165 及び 151 ng/mL，$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は 5124，4685 及び 4256 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は 5220，4776 及び 4336 ng·hr/mL であった．分散分析の結果，1 mg 錠に対する 4 mg 錠の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ で，それぞれ 0.920 (0.845～1.002)，0.914 (0.861～0.971) 及び 0.915 (0.862～0.972) であった．空腹時に対する食後投与時の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ で, それぞれ 0.917 (0.842～0.999)，0.909 (0.855～0.965) 及び 0.908 (0.855～0.964) であった．いずれの条件での比較でも C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は, 生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 に含まれた．その他の薬物動態パラメータの T_{max}, $t_{1/2,z}$ 及び MRT は, 各投与条件でほぼ同程度の値であった.

図 2.7.1.2-4　4 mg 単回投与時の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



算術平均値±標準偏差．空腹：14 例．食後：15 例．空腹+Ca 併用：15 例．

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Figure 11.4.1]

表 2.7.1.2-7　4 mg 単回投与時のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ [a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ [a] (hr)	CL/F [a] (L/hr)	MRT [a] (hr)
1 mg 錠/空腹時	15	179 (17.0)	4.0 (4.0-10)	5124 (17.0)	5220 (17.4)	26.1 (11.6)	0.766 (17.4)	33.5 (9.5)
4 mg 錠/空腹時	15	165 (20.3)	4.0 (4.0-10)	4685 (20.9)	4776 (21.5)	27.0 (10.8)	0.837 (21.5)	33.5 (12.7)
4 mg 錠/食後	15	151 (18.7)	4.0 (3.0-5.0)	4256 (22.1)	4336 (22.6)	26.5 (11.2)	0.923 (22.6)	33.2 (11.3)

[a] 幾何平均値 (%変動係数)．[b] 中央値 (最小値-最大値)．

[出典：添付資料 5.3.1.2-01 Table 11.4.1]

表 2.7.1.2-8　ルストロンボパグの薬物動態パラメータの剤形比較及び食事の影響

	パラメータ (15 例)	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
剤形比較 (4 mg 錠/1 mg 錠，空腹時)	C_{max}	0.920	0.845	1.002
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.914	0.861	0.971
	$AUC_{0\text{-inf}}$	0.915	0.862	0.972
	$t_{1/2,z}$	1.033	0.988	1.080
	CL/F	1.093	1.029	1.161
	MRT	1.001	0.985	1.017
食事の影響 (食後/空腹時，4 mg 錠)	C_{max}	0.917	0.842	0.999
	$AUC_{0\text{-last}}$	0.909	0.855	0.965
	$AUC_{0\text{-inf}}$	0.908	0.855	0.964
	$t_{1/2,z}$	0.983	0.940	1.028
	CL/F	1.101	1.037	1.169
	MRT	0.993	0.977	1.009

2.7.1.2.5 日本在住白人健康成人を対象とした薬物動態試験 (M0614)

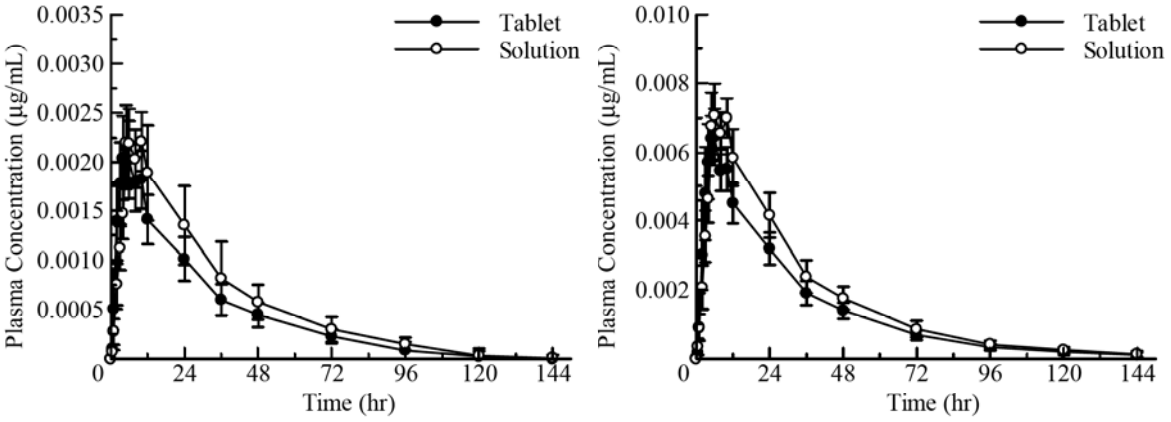
[添付資料 5.3.3.1-03]

白人におけるルストロンボパグの薬物動態を評価すること及び液剤に対する 0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠の相対 BA を検討することを目的に，日本在住の白人健康成人男性 8 例に 2 mg を食後単回経口投与し，また日本在住の白人健康成人男性 10 例を対象に 0.1 mg 及び 0.25 mg 食後単回投与を液剤及び錠剤 (0.1 mg 錠又は 0.25 mg 錠) の 2 群でのクロスオーバー法で実施した．

白人におけるルストロンボパグの薬物動態は，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，0.1～2 mg の用量範囲で用量の増加に伴って増大したが，用量間のパラメータの比は，用量比よりもやや大きい値を示した．CL/F はルストロンボパグの用量の増加に伴って減少する傾向がみられたが，$t_{1/2,z}$ 及び MRT は，各用量間で明らかな差はみられなかった [2.7.2.2.2.3 項参照]．

液剤及び錠剤を 0.1 mg 及び 0.25 mg 食後単回投与した時のルストロンボパグの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.1.2-5 に示す．ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9 に示す．分散分析による各条件での薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-10 に示す．その結果，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の液剤に対する錠剤の幾何最小二乗平均の比は，0.1 mg 投与ではそれぞれ 0.904，0.801 及び 0.822，0.25 mg 投与ではそれぞれ 0.881，0.817 及び 0.820 であった．

図 2.7.1.2-5　白人における錠剤又は液剤食後単回投与後の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



算術平均値±標準偏差．10 例/群．左図：用量 0.1 mg．右図：用量 0.25 mg．

[出典：添付資料 5.3.3.1-03 図 11.4-2]

表 2.7.1.2-9　白人における錠剤又は液剤食後単回投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	MRT (hr)
2 mg 錠剤	8	0.0850 (12.9)	5.0 (4.0, 6.0)	2.20 (13.2)	2.26 (13.7)	29.1 (20.0)	0.886 (13.9)	33.2 (14.5)
0.1 mg 錠剤	10	0.00219 (19.3)	5.0 (4.0, 6.0)	0.0594 (21.6)	0.0646 (20.7)	24.8 (15.4)	1.55 (20.6)	34.6 (14.5)
0.1 mg 液剤		0.00243 (14.8)	5.5 (5.0, 12.0)	0.0741 (24.3)	0.0786 (23.5)	24.7 (11.7)	1.27 (23.5)	36.0 (11.9)
0.25 mg 錠剤	10	0.00660 (12.5)	5.5 (4.0, 10.0)	0.194 (17.6)	0.201 (17.7)	29.5 (25.2)	1.24 (17.6)	36.6 (12.8)
0.25 mg 液剤		0.00749 (9.6)	6.0 (5.0, 12.0)	0.238 (15.5)	0.245 (16.0)	31.3 (19.0)	1.02 (16.0)	37.6 (11.6)

幾何平均値 (%変動係数). [a] 中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.3.1-03 表 11.4-1，表 11.4-2]

表 2.7.1.2-10　ルストロンボパグの薬物動態パラメータの剤形比較

	パラメータ (10 例)	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
0.1 mg 錠/液剤，食後	C_{max}	0.904	0.838	0.975
	$AUC_{0\text{-}last}$	0.801	0.746	0.859
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.822	0.767	0.880
	$t_{1/2,z}$	1.00	0.927	1.08
	CL/F	1.22	1.14	1.30
	MRT	0.961	0.941	0.981
0.25 mg 錠/液剤，食後	C_{max}	0.881	0.813	0.954
	$AUC_{0\text{-}last}$	0.817	0.785	0.851
	$AUC_{0\text{-}inf}$	0.820	0.787	0.853
	$t_{1/2,z}$	0.942	0.866	1.02
	CL/F	1.22	1.17	1.27
	MRT	0.972	0.953	0.991

[出典：添付資料 5.3.3.1-03 表 11.4-2]

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性の比較

すべての生物薬剤学試験で製剤比較をした各試験製剤とそれぞれの対照製剤に対する相対 BA に係わるパラメータの比の一覧を表 2.7.1.3-1 に示す.

用量設定試験 (M0626) に用いた 1 mg 錠とその後開発された 4 mg 錠の BA を空腹時条件下で比較した結果，4 mg 錠投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1 mg 錠と比較してわずかに低下するものの，C_{max} 及び AUC の 1 mg 錠に対する 4 mg 錠の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 に含まれていた (2.7.1.2.4 項参照). また，この 4 mg 錠と第 3 相試験で用いた 3 mg 錠はすべての成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり，これらの製剤は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく溶出試験により溶出挙動が同等と判定されることから，生物学的に同等であると判断した.

用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) に用いた 0.25 mg 錠の液剤に対する相対 BA は C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ 88.1%，81.7%及び 82.0%であった (2.7.1.2.5 項

参照). 高用量探索試験 (M0625) で使用された 2 mg 錠の液剤に対する相対 BA は C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ でそれぞれ 89.0%, 92.9%及び 93.1%であった (2.7.1.2.2 項参照). 用量設定試験 (M0626) に用いた 1 mg 錠の液剤に対する相対 BA は母集団薬物動態解析 [2.7.2.3.5.1 項参照] で推定した結果, 95.0%であった [添付資料 5.3.3.5-01].

表 2.7.1.3-1　全試験で得られた試験製剤の対照製剤に対する相対 BA

試験番号	試験製剤	対照製剤	比とその 90%信頼区間 [a]		
			C_{max}	$AUC_{0\text{-last}}$	$AUC_{0\text{-inf}}$
M0612	2 mg 錠	2 mg 液剤	0.890 (0.851, 0.931)	0.929 (0.894, 0.964)	0.931 (0.896, 0.967)
M061A	4 mg 錠	1 mg 錠	0.920 (0.845, 1.002)	0.914 (0.861, 0.971)	0.915 (0.862, 0.972)
M0614	0.1 mg 錠	0.1 mg 液剤	0.904 (0.838, 0.975)	0.801 (0.746, 0.859)	0.822 (0.767, 0.880)
	0.25 mg 錠	0.25 mg 液剤	0.881 (0.813, 0.954)	0.817 (0.785, 0.851)	0.820 (0.787, 0.853)
S-888711-CB-255-N	1 mg 錠	液剤	0.950 [b]	-	-

[a] 試験製剤の対照製剤に対する比とその 90%信頼区間.
[b] 母集団薬物解析における液剤 (空腹) に対する 1 mg 錠 (空腹) の相対 BA の推定値.

2.7.1.3.2 食事の影響

すべての生物薬剤学試験で得られた試験製剤の食事の影響に係わる薬物動態パラメータの比を表 2.7.1.3-2 に示す.

3 mg 錠とすべての成分の組成比が同一である含量違いの製剤 (4 mg 錠) の BA について食事の影響はなかったことから (2.7.1.2.4 項参照), 市販予定の 3 mg 錠の BA に及ぼす食事の影響はないと考えられる. また, これまでに開発した製剤でも, その BA に対する食事の影響は小さく, 高脂肪高カロリー食及び Ca の影響も小さいことが確認された (2.7.1.2.2 及び 2.7.1.2.3 項参照). したがって, 3 mg 錠投与時に食事の制限は必要ないと考える.

表 2.7.1.3-2　全試験で得られた試験製剤の食事の影響

試験番号	試験製剤	比とその 90%信頼区間 [a]		
		C_{max}	$AUC_{0\text{-last}}$	$AUC_{0\text{-inf}}$
M0612	2 mg 錠	0.904 (0.864, 0.945)	0.921 (0.887, 0.956)	0.920 (0.886, 0.956)
M0618	0.25 mg tablet	0.9715 (0.8640, 1.0924) [b]	1.0334 (0.9443, 1.1310) [b]	1.0230 (0.9447, 1.1077) [b]
		1.08 (0.959, 1.21) [c]	1.0182 (0.9292, 1.1158) [c]	0.989 (0.913, 1.07) [c]
M061A	4 mg 錠	0.917 (0.842, 0.999)	0.909 (0.855, 0.965)	0.908 (0.855, 0.964)

[a] 食後の空腹時に対する比 (90%信頼区間).
[b] 高脂肪高カロリー食摂取後の空腹時に対する比 (90%信頼区間).
[c] Ca 併用時の非併用時に対する比 (90%信頼区間).

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1　生物薬剤学試験一覧表

試験番号 (試験国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 [ロット番号]	被験者数 年齢 [平均，範囲]	投与量 投与群	ルストロンボパグの薬物動態パラメータの幾何平均値 (幾何変動係数)						試験報告書添付場所
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0612 (日本)	2 mg 錠の液剤との剤形比較及び 2 mg 錠の食事の影響の検討. 10 mg 錠投与時の薬物動態の検討	非盲検，クロスオーバー試験	2 mg 単回投与 [2 mg 錠：A8101，液剤：A73001]	18 例 [25.2 歳，20～34 歳]	2 mg 液剤/空腹時	105 (14.2)	4.0 (3.0, 10.0)	2630 (23.5)	2700 (22.9)	23.7 (17.5)	0.742 (22.9)	5.3.1.1-01
					2 mg 錠剤/空腹時	93.2 (13.5)	4.0 (4.0, 10.0)	2450 (21.6)	2510 (20.6)	23.4 (15.2)	0.797 (20.6)	
					2 mg 錠剤/食後	84.2 (10.7)	5.0 (4.0, 10.0)	2250 (20.8)	2310 (20.0)	23.2 (15.0)	0.866 (20.0)	
			10 mg 単回投与 [10 mg 錠：A8102]	8 例 [22.4 歳，21～26 歳]	10 mg 錠剤/食後	326 (17.1)	5.0 (4.0, 10.0)	9460 (19.6)	9610 (20.0)	24.1 (11.3)	1.04 (20.0)	
M0618 (米国)	高脂肪食及び Ca 摂取の影響の検討	非盲検，クロスオーバー試験	0.75 mg 単回投与 [0.25 mg tablet：A9401]	15 例 [33.5 歳，19～70 歳]	0.75 mg 空腹時	19.2 (30.2)	5.0 (4.0, 6.0)	488 (26.0)	538 (26.1)	24.1 (7.9)	1.39 (26.1)	5.3.1.1-02
					0.75 mg 食後	18.5 (18.8)	6.0 (4.0, 12.0)	511 (18.5)	549 (18.8)	23.2 (15.6)	1.37 (18.8)	
					0.75 mg 空腹時 Ca 併用	20.5 (29.0)	4.0 (4.0, 8.0)	505 (20.3)	528 (20.1)	23.1 (13.9)	1.42 (20.1)	
M061A (日本)	4 mg 錠の 1 mg 錠との剤形比較及び 4 mg 錠の食事の影響の検討	非盲検，クロスオーバー試験.	4 mg 単回投与 [1 mg 錠： S12003，4 mg 錠： S12020]	15 例 [25.7 歳，20～37 歳]	4 mg 1 mg 錠/空腹時	179 (17.0)	4.0 (4.0-10)	5124 (17.0)	5220 (17.4)	26.1 (11.6)	0.766 (17.4)	5.3.1.2-01
					4 mg 4 mg 錠/空腹時	165 (20.3)	4.0 (4.0-10)	4685 (20.9)	4776 (21.5)	27.0 (10.8)	0.837 (21.5)	
					4 mg 4 mg 錠/食後	151 (18.7)	4.0 (3.0-5.0)	4256 (22.1)	4336 (22.6)	26.5 (11.2)	0.923 (22.6)	
M0614 (日本)	白人の薬物動態の検討及び 0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠の液剤との剤形比較	非盲検，クロスオーバー試験	2 mg 単回投与 [2 mg 錠：A8101]	8 例 [26.8 歳，24～32 歳]	2 mg 2 mg 錠剤	85.0 (12.9)	5.0 (4.0, 6.0)	2200 (13.2)	2260 (13.7)	29.1 (20.0)	0.886 (13.9)	5.3.3.1-03
			0.1 mg 単回投与 [0.1 mg 錠：A8Y01，液剤：A73001]	10 例 [34.3 歳，25～42 歳]	0.1 mg 0.1 mg 錠剤	2.19 (19.3)	5.0 (4.0, 6.0)	59.4 (21.6)	64.6 (20.7)	24.8 (15.4)	1.55 (20.6)	
					0.1 mg 液剤	2.43 (14.8)	5.5 (5.0, 12.0)	74.1 (24.3)	78.6 (23.5)	24.7 (11.7)	1.27 (23.5)	
			0.25 mg 単回投与 [0.25 mg 錠：A8Y02，液剤：A73001]	10 例 [31.9 歳，25～43 歳]	0.25 mg 0.25 mg 錠剤	6.60 (12.5)	5.5 (4.0, 10.0)	194 (17.6)	201 (17.7)	29.5 (25.2)	1.24 (17.6)	
					0.25 mg 液剤	7.49 (9.6)	6.0 (5.0, 12.0)	238 (15.5)	245 (16.0)	31.3 (19.0)	1.02 (16.0)	

[a] 中央値 (範囲).