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

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.2 臨床薬理の概要 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験 7
2.7.2.2.1.1 *In vitro* たん白結合率 7
2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血球移行率 7
2.7.2.2.1.3 ヒト *in vitro* 代謝 7
2.7.2.2.1.4 ヒト *in vivo* 代謝 7
2.7.2.2.1.5 責任代謝酵素 7
2.7.2.2.1.6 ヒト CYP 酵素に対する阻害作用 8
2.7.2.2.1.7 ヒト CYP 及び UGT 酵素に対する誘導作用 8
2.7.2.2.1.8 ヒトトランスポーターに対する基質評価 8
2.7.2.2.1.9 ヒトトランスポーターに対する阻害評価 9
2.7.2.2.1.10 たん白結合サイト 9
2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験 9
2.7.2.2.2.1 国内単回投与試験 (M0611) 9
2.7.2.2.2.2 国内反復投与試験 (M0613) 11
2.7.2.2.2.3 国内白人薬物動態試験 (M0614) 12
2.7.2.2.2.4 米国健康成人における反復投与試験 (M0615) 14
2.7.2.2.2.5 マスバランス試験 (M0619) 15
2.7.2.2.3 患者集団における薬物動態試験 18
2.7.2.2.3.1 国内第 2 相試験用量探索試験 (M0623) 18
2.7.2.2.3.2 国内第 2 相高用量探索試験 (M0625) 19
2.7.2.2.3.3 国内第 2 相用量設定試験 (M0626) 19
2.7.2.2.3.4 国内第 3 相検証試験 (M0631) 20
2.7.2.2.3.5 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 2 相用量設定試験 (M0621) 21
2.7.2.2.4 特殊集団における薬物動態試験 21
2.7.2.2.4.1 海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616) 21
2.7.2.2.5 相互作用試験 23
2.7.2.2.5.1 海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618) 23
2.7.2.2.5.2 CYP3A 相互作用試験 (M0617) 25
2.7.2.2.6 薬力学を検討した試験 27
2.7.2.2.6.1 Thorough QT 試験 (M061D) 27

2.7.2.2.6.2 血小板機能試験 (M061B) 29
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1 血漿中薬物動態 31
2.7.2.3.1.1 用量依存性 31
2.7.2.3.1.2 吸収 32
2.7.2.3.1.3 分布 32
2.7.2.3.1.4 代謝 32
2.7.2.3.1.5 排泄 33
2.7.2.3.2 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 33
2.7.2.3.2.1 年齢 33
2.7.2.3.2.2 体重 34
2.7.2.3.2.3 性差 35
2.7.2.3.2.4 肝機能 36
2.7.2.3.2.5 腎機能 36
2.7.2.3.2.6 民族差 37
2.7.2.3.2.7 健康成人と患者との薬物動態比較 38
2.7.2.3.3 薬物相互作用 39
2.7.2.3.3.1 ルストロンボパグが他剤の薬物動態に及ぼす影響 39
2.7.2.3.3.2 他剤がルストロンボパグの薬物動態に及ぼす影響 40
2.7.2.3.4 薬力学作用 40
2.7.2.3.4.1 血小板増加作用 40
2.7.2.3.4.2 血小板機能 41
2.7.2.3.4.3 QT への影響 41
2.7.2.3.5 母集団薬物動態及び薬力学解析 41
2.7.2.3.5.1 母集団薬物動態解析 41
2.7.2.3.5.2 母集団薬物動態/薬力学解析 43
2.7.2.4 特別な試験 45
2.7.2.5 付録 46

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
$AUC_{0\text{-}\tau}$	投与間隔時間あたりの AUC
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
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
CYP	チトクローム P450
HSA	ヒト血清アルブミン
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
MRT	平均滞留時間
NADPH	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-糖たん白質
QTcF	Fridericia 補正 QT
Radio-HPLC	放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー
R_{AUC}	$AUC_{0\text{-}\tau}$ の蓄積比
$R_{AUC,+/-}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ の未変化体に対する光学異性体の比率
R_{Cmax}	C_{max} の蓄積比
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
TPO	トロンボポエチン
UGT	ウリジン 2 リン酸 (UDP) -グルクロン酸転移酵素
V2/F	中央コンパートメントの分布容積
ΔΔQTcF	QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差
λ_z	終末相消失速度定数

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

ヒト生体試料を用いて，ルストロンボパグの血漿たん白への結合並びに血球への分布，*in vitro* 肝細胞及び *in vivo* 血漿の代謝，及び薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用について検討した．

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に，要約を表 2.7.2.5-1 に示す．

日本人健康成人男性を対象とした国内単回投与試験 (M0611) (用量 1～50 mg) 及び国内反復投与試験 (M0613) (用量 0.25～2 mg を 1 日 1 回 14 日間投与) を行い，ルストロンボパグの薬物動態を検討した．米国人健康成人男性を対象としたマスバランス試験 (M0619) (2 mg 単回投与) を行い，放射能標識した本薬の代謝及び排泄を検討した．第 2 相試験 (M0623，M0625，M0626) 及び第 3 相試験 (M0631) において慢性肝疾患による血小板減少患者におけるルストロンボパグの薬物動態を検討した．ルストロンボパグは肝代謝排泄型の薬物であることから，肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (M0616) を実施した．また，ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす多価カチオンの影響を確認することを目的に，カルシウム (炭酸カルシウム) 摂取時の本薬の薬物動態を検討した (M0618)．更に，ルストロンボパグのチトクローム P450 (CYP) 3A4 活性に及ぼす影響を確認することを目的に，ミダゾラムを併用した薬物動態試験 (M0617) を実施した．

日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象にルストロンボパグ投与により増加した血小板の機能を検討した (M061B)．更に，日本人健康成人を対象とした thorough QT 試験 (M061D) においてルストロンボパグを単回投与 (6 及び 24 mg) した時の QT 延長について検討した．

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧

検討内容	添付資料番号 (試験番号)	試験の略名	投与量 (mg)	投与方法	対象被験者	資料分類
健康成人における薬物動態	5.3.3.1-01 (M0611)	国内単回投与試験	プラセボ，1，2，4，10，25，50 mg	単回	日本人健康成人男性	評価
	5.3.3.1-02 (M0613)	国内反復投与試験	プラセボ，0.25，0.5，2 mg/日	反復 (14 日間)	日本人健康成人男性	評価
	5.3.3.1-03 (M0614)	国内白人薬物動態試験	0.1，0.25，2 mg	単回	日本在住白人健康成人男性	参考
	5.3.3.1-04 (M0615)	海外反復投与試験	プラセボ，0.25，0.5，0.75，1 mg/日	反復 (14 日間)	米国人健康成人	参考
	5.3.3.1-05 (M0619)	海外マスバランス試験	2 mg	単回	米国人健康成人男性	評価
患者における薬物動態	5.3.5.1-01 (M0623)	国内第 2 相用量探索試験	0.25，0.5，1，1.5，2 mg/日	反復 (7 日間)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	評価
	5.3.5.1-02 (M0625)	国内第 2 相高用量探索試験	2.5，3，4 mg/日	反復 (7 日間)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	評価
	5.3.5.1-03 (M0626)	国内第 2 相用量設定試験	プラセボ，2，3，4 mg/日	反復 (7 日間)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	評価
	5.3.5.1-04 (M0631)	国内第 3 相検証試験	プラセボ，3 mg/日	反復 (7 日間)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	評価
	5.3.5.4-01 (M0621)	海外 ITP 用量設定試験	プラセボ，0.5，0.75，1 mg/日	反復 (42 日間)	米国人慢性型免疫性血小板減少症患者	参考
特殊集団	5.3.3.3-01 (M0616)	海外肝機能障害患者薬物動態試験	0.75 mg	単回	米国人健康成人及び肝障害患者	評価
相互作用	5.3.1.1-02 (M0618)	海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験	0.75 mg，炭酸カルシウム 4 g	単回	米国人健康成人	評価
	5.3.3.4-01 (M0617)	海外薬物相互作用試験	1 日目：1.5 mg/日，以降 0.75 mg/日．ミダゾラム 5 mg 単回経口投与.	反復 (7 日間)	米国人健康成人	評価
薬力学	5.3.4.1-01 (M061D)	国内 thorough QT 試験	プラセボ，6，24 mg．モキシフロキサシン 400 mg	単回	日本人健康成人	評価
	5.3.4.2-01 (M061B)	国内血小板機能試験	3 mg/日	反復 (7 日間)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	評価

反復：1 日 1 回投与．略語：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP).

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1 *In vitro* たん白結合率

[添付資料 5.3.2.1-01]

ルストロンボパグの 5～50 μg/mL の濃度範囲におけるヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率を平衡透析法により検討した．その結果，99.9%以上の高い結合率を示した．

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血球移行率

[添付資料 5.3.2.1-02]

[^{14}C]-ルストロンボパグの 0.5～50 μg/mL の濃度範囲におけるヒトの *in vitro* 血球移行率を検討した．その結果，血球への分配は 0.07%～0.35%であり，ルストロンボパグのヒト血球移行性は低いことが示された．

2.7.2.2.1.3 ヒト *in vitro* 代謝

[添付資料 5.3.2.2-01]

[^{14}C]-ルストロンボパグ (濃度：10 及び 50 μmol/L) を凍結ヒト肝細胞と 37℃で 4 時間反応させた時の反応液中の代謝物を，放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC)，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で検索した．

その結果，放射能の大部分は未変化体 (80%～90%) として残存していた．代謝物としてアシルグルクロナイド (推定)が主に検出され，β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体も検出された．更に，2 種類の代謝物が検出され，脱ヘキシル体及びルストロンボパグのヘキシル基の水酸化体と推定された．ヒト遊離肝細胞において，ルストロンボパグの (+)-ルストロンボパグへの変換は認められなかった．

2.7.2.2.1.4 ヒト *in vivo* 代謝

[添付資料 5.3.2.2-02]

国内単回投与試験 (M0611) で日本人健康成人男性にルストロンボパグ 50 mg を単回経口投与した時の血漿及び尿中の代謝物を検索した．

血漿 (投与後 1, 4, 8 及び 24 時間) 及び尿 (投与後 0～6, 6～12 及び 12～24 時間) を LC/MS/MS により分析した結果，血漿では未変化体以外に，代謝物として 5-ケト体及び脱ヘキシル体が検出され，尿ではアシルグルクロナイドが検出された．

2.7.2.2.1.5 責任代謝酵素

[添付資料 4.2.2.4-07]

[^{14}C]-ルストロンボパグを用いたマスバランス試験における代謝物検索の結果，ルストロンボパグの主代謝経路は，*O*-ヘキシル側鎖における ω 酸化及びそれに続く β 酸化であると推定される (2.7.2.2.2.5 項参照)．それらを検証するため，発現 CYP 酵素及び典型的な CYP 阻害剤を用いたヒト肝ミクロソームによる代謝検討を実施した結果，ω 酸化 (6-ヒドロキシ体の生成) には CYP4A11 を含む CYP4 系酵素が主に関与することが示され，CYP3A4 による代謝も一部寄与す

ることが示された．また，典型的な CYP 阻害剤を用いたヒト肝細胞による代謝検討の結果，ω 酸化体と β 酸化体の両方の生成が阻害されたことから，ルストロンボパグの代謝は ω 酸化に引き続き β 酸化が起こることが示唆された．

2.7.2.2.1.6 ヒト CYP 酵素に対する阻害作用

[添付資料 5.3.2.2-03]

ヒト肝の CYP 分子種 [CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4/5 (4 種の基質) 及び 4A11] に対して，ルストロンボパグが及ぼす濃度依存的 (1～75 μmol/L) 及び時間依存的 (プレインキュベーション時間：0 及び 30 分) な影響をヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 系で検討した．

その結果，これらのヒト CYP 分子種に対するルストロンボパグの濃度依存的な阻害の IC_{50} 値は，CYP1A2 で 34 μmol/L，2A6 で 9.8 μmol/L，2B6 で 13 μmol/L，2C8 で 5.0 μmol/L，2C9 で 7.2 μmol/L，2C19 で 27 μmol/L，2D6 で 26 μmol/L，2E1 で> 75 μmol/L，3A4/5 で 8.8～30 μmol/L (4 種の基質)，4A11 で 22 μmol/L であった．CYP2C8，2C9 及び 3A4/5 に対する Ki 値は，それぞれ 3.5，5.3 及び 4.5 μmol/L であった．また，CYP1A2，2A6 及び 2D6 に対しては時間依存的な阻害が認められたが，阻害様式は還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 非依存的であることが示された．

2.7.2.2.1.7 ヒト CYP 及び UGT 酵素に対する誘導作用

[添付資料 5.3.2.2-04]

ヒト初代培養肝細胞において，CYP1A2，CYP2C9，CYP3A4，ウリジン 2 リン酸 (UDP) -グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A2，UGT1A6 及び UGT2B7 のマーカー活性に対して，ルストロンボパグが及ぼす影響 (誘導能) について検討した．

ルストロンボパグを 1, 3 及び 10 μmol/L の濃度でヒト肝細胞中において 48 時間インキュベーションさせた後，エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化 (CYP1A2)，ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9)，テストステロン 6β 水酸化 (CYP3A4)，エストラジオール 3-グルクロン酸抱合 (UGT1A2)，アセトアミノフェン *O*-グルクロン酸抱合 (UGT1A6) 及びモルヒネ 3-グルクロン酸抱合 (UGT2B7) の活性変動について評価した．その結果，*in vitro* ヒト肝細胞系において，ルストロンボパグはいずれの CYP 及び UGT 酵素活性に対しても誘導能を示さなかった．

2.7.2.2.1.8 ヒトトランスポーターに対する基質評価

[添付資料 5.3.2.2-05 及び 5.3.2.2-06]

In vitro 細胞評価系を用いて，ルストロンボパグが P-糖たん白質 (P-gp)，breast cancer resistance protein (BCRP)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 の基質であるかを検討した．

その結果，ルストロンボパグは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された．一方，ルストロンボパグは OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された．

2.7.2.2.1.9 ヒトトランスポーターに対する阻害評価

[添付資料 5.3.2.2-05 及び 5.3.2.2-07]

In vitro 細胞評価系を用いて，ルストロンボパグが P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であるかを検討した．

その結果，ルストロンボパグは，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 に対し阻害作用を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 50～100，4.04，2.63 及び 9.58 μmol/L であった．

2.7.2.2.1.10 たん白結合サイト

[添付資料 5.3.2.1-03]

ヒト血清アルブミン (HSA) におけるルストロンボパグの結合サイトを明らかにするために，結合サイトの特異的阻害剤 (ジアゼパム，ワルファリン及びジギトキシン) を用いて，[^{14}C]-ルストロンボパグとの結合置換について検討した．

その結果，ルストロンボパグは主に HSA のジアゼパム及びワルファリンサイトに結合することが推察された．しかしながら，4% HSA を用いた [^{14}C]-ルストロンボパグ (1 及び 5 μg/mL) の評価において，たん白結合率は阻害剤 (ジアゼパム及びワルファリン，1 及び 10 μmol/L) の影響を受けなかったことから，たん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる．

2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 国内単回投与試験 (M0611)

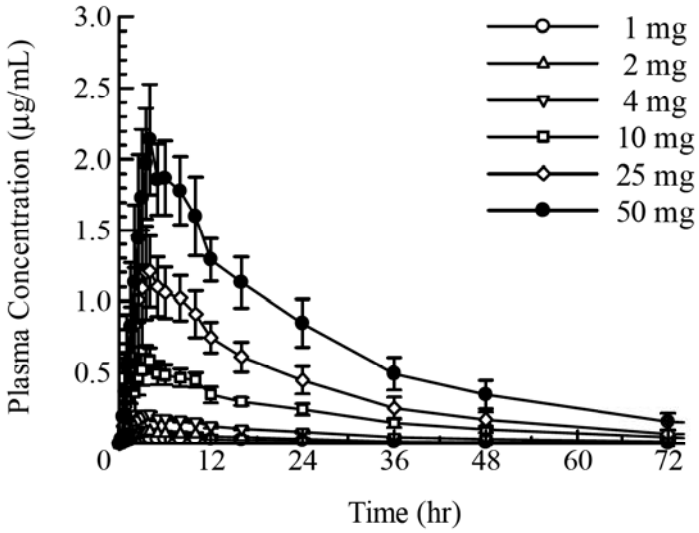
[添付資料 5.3.3.1-01]

日本人健康成人男性 36 例を対象に，1，2，4，10，25 及び 50 mg (液剤) を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態を検討した．

各投与群におけるルストロンボパグの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-1 に示す．ルストロンボパグの血漿中濃度データを用いてモデルに依存しない方法により薬物動態パラメータを算出した．最高血漿中薬物濃度 (C_{max})，最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，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 ($AUC_{0\text{-last}}$)，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 ($AUC_{0\text{-inf}}$)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) 及びみかけの全身クリアランス (CL/F) を表 2.7.2.2-1 に示す．

本剤 1～50 mg 単回投与後の T_{max} の中央値は，投与後 3.5～4.0 時間であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ のいずれも 1～50 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 19.3～23.2 時間，CL/F の幾何平均値は 0.657～0.934 L/hr であり，いずれも用量に依存した変動はみられなかった．

図 2.7.2.2-1 空腹時単回経口投与後のルストロンボパグの平均血漿中濃度時間推移



算術平均値+標準偏差. 6 例/群.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 図 11.4-1]

表 2.7.2.2-1 空腹時単回経口投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

投与量	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)
1 mg	6	0.0449 (29.1)	4.0 (3.5, 4.0)	1.18 (21.1)	1.34 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2 mg	6	0.0897 (15.8)	3.8 (3.5, 4.0)	2.04 (15.4)	2.21 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4 mg	6	0.213 (5.7)	3.8 (3.5, 4.0)	4.84 (7.9)	5.29 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)
10 mg	6	0.593 (16.0)	3.5 (3.5, 4.0)	13.8 (16.2)	15.2 (17.1)	21.2 (9.1)	0.657 (17.1)
25 mg	6	1.23 (22.5)	4.0 (3.5, 6.0)	26.4 (22.9)	28.3 (24.1)	19.3 (7.9)	0.883 (24.1)
50 mg	6	2.14 (16.3)	4.0 (3.5, 6.0)	48.7 (17.8)	53.5 (19.5)	21.1 (19.4)	0.934 (19.4)

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 5.3.3.1-01 表 11.4-1]

ルストロンボパグの光学異性体，(+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す．ルストロンボパグの 4 mg 以下の単回投与では，血漿中 (+)-ルストロンボパグは定量下限 (1 ng/mL) 未満であった．未変化体に比べて (+)-ルストロンボパグの血漿中濃度は非常に低く推移し，$AUC_{0\text{-inf}}$ の未変化体に対する光学異性体の比率 ($R_{AUC,+/-}$) の幾何平均値は，0.003 未満であった．

表 2.7.2.2-2　空腹時単回経口投与後の (+)-ルストロンボパグの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	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)	$R_{AUC,+/-}$ [b]
1 mg	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2 mg	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4 mg	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10 mg	6	0.00320 (11.8)	3.3 (2.5, 3.5)	0.0186 (15.3)	0.0317 (16.7)	7.04 (36.1)	0.00209 (20.1)
25 mg	6	0.00691 (31.1)	2.5 (2.5, 4.0)	0.0500 (29.2)	0.0599 (26.6)	5.17 (9.2)	0.00211 (8.9)
50 mg	6	0.0123 (10.9)	3.8 (2.5, 4.0)	0.111 (12.2)	0.134 (14.5)	9.69 (27.5)	0.00251 (9.1)

幾何平均値 (%変動係数). N.D.：not determined
[a] 中央値 (最小値，最大値).
[b] $AUC_{0\text{-inf}}$比率 [(+)-S-888711/未変化体].

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 表 11.4-2]

空腹時に単回経口投与した時の未変化体及び (+)-ルストロンボパグの尿中濃度は，すべての投与群でいずれの測定時点でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であり，未変化体及び (+)-ルストロンボパグの尿中への排泄はほとんどないことが確認された.

2.7.2.2.2.2 国内反復投与試験 (M0613)

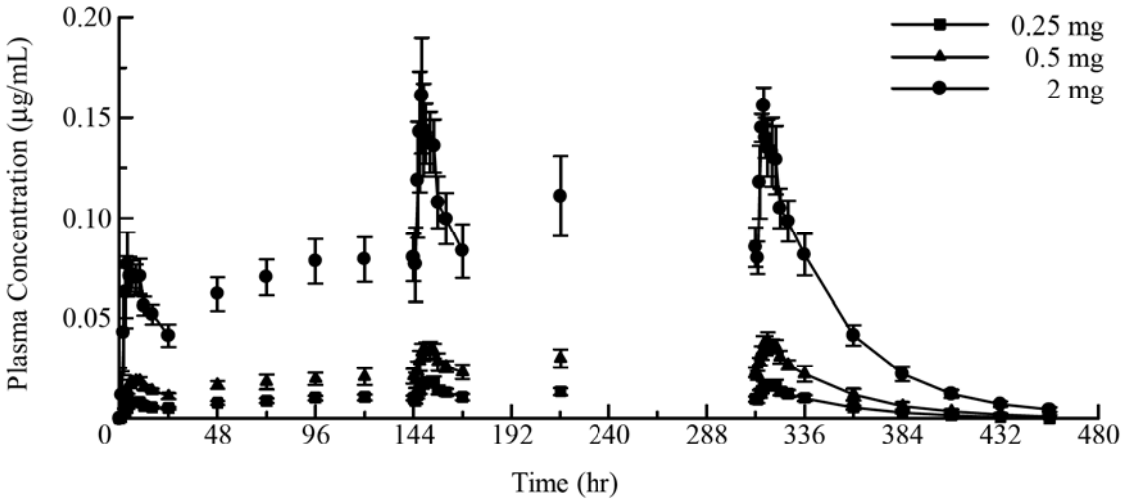
[添付資料 5.3.3.1-02]

日本人健康成人男性 18 例を対象に，本剤の 0.25 mg (液剤)，0.5 mg (液剤) 及び 2 mg (2 mg 錠) を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した.

各用量群のルストロンボパグの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-2 に示す．また，初回投与 (Day 1)，投与開始 7 日目 (Day 7) 及び 14 日目 (Day 14) のルストロンボパグの血漿中濃度データを用いてモデルに依存しない方法により薬物動態パラメータを算出した．C_{max}，T_{max}，投与間隔時間あたりの AUC ($AUC_{0\text{-}\tau}$)，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F を表 2.7.2.2-3 に示す.

いずれの投与群でも，投与開始 5 日目で定常状態となった．Day 1，7 及び 14 の T_{max} の中央値は，0.25 mg 投与群では投与後 6.5～8.0 時間，0.5 mg 投与群では投与後 6.0～8.0 時間，2 mg 投与群ではいずれの時点でも投与後 4.0 時間の範囲であった．Day 7 及び Day 14 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はともに，0.25～2 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した．反復投与後の C_{max} の蓄積比 (R_{Cmax}) 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の蓄積比 (R_{AUC}) はともに約 2 倍であった.

図 2.7.2.2-2　1 日 1 回 14 日間反復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．6 例/群，ただし 0.5 mg 投与群の Day 2 以降と 2 mg 投与群の Day 14 以降は 5 例.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 図 11.4-2]

表 2.7.2.2-3　1 日 1 回 14 日間反復投与時のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

用量	測定時点	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	R_{Cmax} [b]	R_{AUC} [b]
0.25 mg	Day 1	6	0.00848 (6.8)	8.0 (5.0, 10.0)	0.135 (8.1)	–	–	–
	Day 7	6	0.0197 (5.3)	8.0 (4.0, 10.0)	0.333 (11.9)	–	2.32 (6.3)	2.47 (7.0)
	Day 14	6	0.0180 (11.7)	6.5 (4.0, 10.0)	0.317 (13.0)	27.8 (6.5)	2.12 (10.4)	2.34 (8.7)
0.5 mg	Day 1	5	0.0192 (9.6)	8.0 (5.0, 10.0)	0.327 (7.1)	–	–	–
	Day 7	5	0.0349 (13.6)	8.0 (5.0, 10.0)	0.657 (12.8)	–	1.81 (10.1)	2.01 (7.3)
	Day 14	5	0.0389 (13.7)	6.0 (4.0, 6.0)	0.703 (10.4)	32.0 (10.2)	2.03 (13.5)	2.15 (7.2)
2 mg	Day 1	6	0.0783 (16.7)	4.0 (4.0, 10.0)	1.28 (12.3)	–	–	–
	Day 7	6	0.159 (16.6)	4.0 (4.0, 10.0)	2.67 (12.6)	–	2.03 (7.1)	2.09 (5.7)
	Day 14	5	0.156 (5.7)	4.0 (4.0, 4.0)	2.63 (8.1)	30.1 (11.7)	2.11 (7.5)	2.13 (11.0)

幾何平均値 (%変動係数)．[a] 中央値 (最小値，最大値)．[b] Day 1 に対する C_{max} 又は $AUC_{0-\tau}$ の比.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 表 11.4-1]

(+)-ルストロンボパグの血漿中濃度はいずれの投与群でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった．

ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグの尿中濃度はともに，いずれの投与群でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった.

2.7.2.2.2.3 国内白人薬物動態試験 (M0614)

[添付資料 5.3.3.1-03]

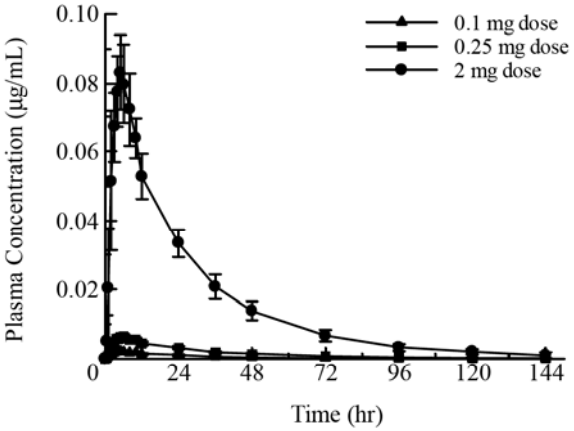
日本在住の白人健康成人男性 8 例を対象に，本剤の 2 mg (2 mg 錠) を食後単回経口投与した時の薬物動態を検討した．また，0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠の液剤に対する相対バイオアベイラビリティ (BA) も検討した [2.7.1.2.5 項参照]．日本在住の白人健康成人男性 10 例を対象に，本剤の 0.1 mg 及び 0.25 mg 単回投与を液剤及び錠剤 (0.1 mg 錠又は 0.25 mg 錠) を用いた 2 期のクロスオーバー法により，液剤と錠剤の薬物動態を比較した.

0.1 mg 錠，0.25 mg 錠又は 2 mg 錠を日本在住の白人健康成人男性に食後単回経口投与した時の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-3 に，各用量群のルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した．

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，$t_{1/2,z}$及び平均滞留時間 (MRT) は，各用量群間で明確な差はみられなかった．

(+)-ルストロンボパグの血漿中濃度を 2 mg 投与群で測定した結果，いずれの測定時点でも定量下限 (1 ng/mL) 未満であった．

図 2.7.2.2-3　白人における錠剤食後単回経口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．2 mg 錠：8 例．0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠：10 例．

[出典：添付資料 5.3.3.1-03 図 11.4-3]

表 2.7.2.2-4　白人における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]

2.7.2.2.2.4 米国健康成人における反復投与試験 (M0615)

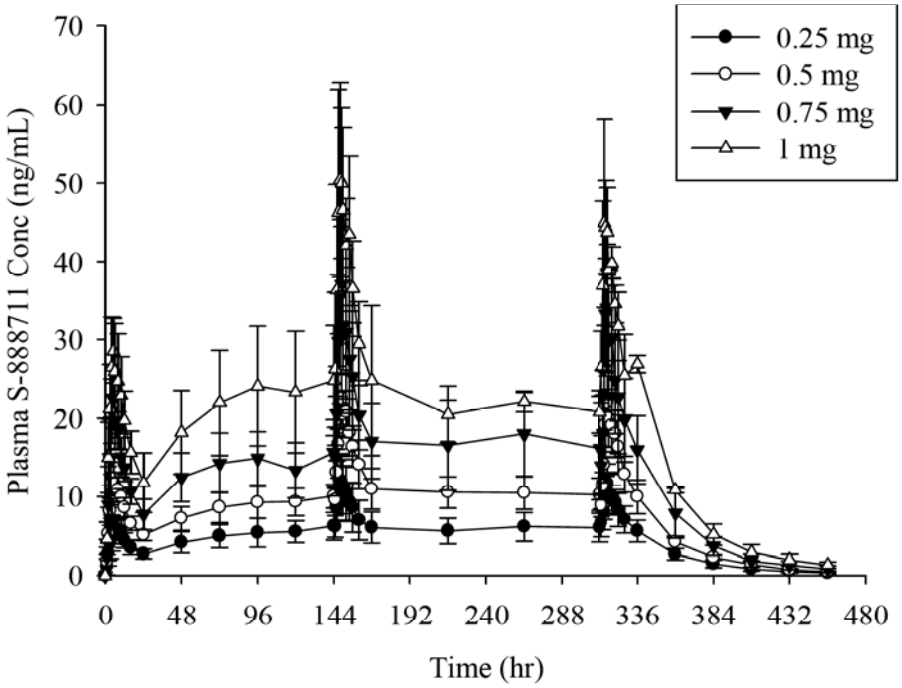
[添付資料 5.3.3.1-04]

外国人健康成人男性 24 例を対象に，0.25，0.5，0.75 及び 1 mg (各用量群で 0.25 mg 錠を使用) を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した．

初回投与 (Day 1)，投与 7 日目 (Day 7) 及び 14 日目 (Day 14) の各用量群の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-4 に，ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す．

平均血漿中濃度の時間推移は，投与開始 7 日目までに定常状態に達した．反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 0.25～1 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した．また，Day 7 及び Day 14 の Day 1 に対する R_{Cmax} 及び R_{AUC} の蓄積比はともに，約 2 倍であった (R_{Cmax} は 1.58～1.82, R_{AUC} は 1.82～2.05)．Day 1，7 及び 14 の T_{max} の中央値は，0.25 mg 投与群では 4.5～5.0 時間，0.5 mg 投与群では 5.0 時間，0.75 mg 投与群では 4.5～5.0 時間，1 mg 群では 4.0～5.0 時間の範囲であった．$t_{1/2,z}$ は用量に依存せずほぼ一定であった．

図 2.7.2.2-4　1 日 1 回 14 日間反復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．0.25 mg：6 例．0.5 mg：5～6 例．0.75 mg：4～6 例．1 mg：2～6 例．

表 2.7.2.2-5 1 日 1 回 14 日間反復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	時点	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0-\tau}$ [b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	R_{Cmax} [c]	R_{AUC} [c]
0.25 mg	Day 1	6	6.73 (20.0)	5.00 (4.00, 10.00)	94.8 (19.8)	-	-	-	-
	Day 7	6	12.2 (27.7)	4.50 (3.00, 5.00)	194 (29.9)	-	1.29 (29.8)	1.81 (11.0)	2.05 (12.8)
	Day 14	6	11.5 (20.9)	5.00 (5.00, 6.00)	190 (20.3)	29.4 (5.9)	1.32 (20.2)	1.71 (13.8)	2.00 (7.0)
0.5 mg	Day 1	6	12.5 (14.7)	5.00 (5.00, 6.00)	182 (14.2)	-	-	-	-
	Day 7	6	22.4 (14.6)	5.00 (4.93, 8.00)	370 (14.6)	-	1.35 (14.7)	1.79 (4.6)	2.04 (11.6)
	Day 14	5	21.8 (16.6)	5.00 (4.00, 5.00)	347 (17.6)	28.3 (10.3)	1.44 (17.8)	1.81 (5.4)	1.96 (6.1)
0.75 mg	Day 1	6	22.8 (14.6)	5.00 (4.00, 6.00)	287 (16.5)	-	-	-	-
	Day 7	6	37.0 (23.1)	5.00 (4.00, 5.00)	564 (22.6)	-	1.33 (22.6)	1.62 (10.3)	1.93 (11.2)
	Day 14	4	35.5 (18.6)	4.50 (4.00, 8.00)	528 (24.3)	27.0 (12.2)	1.42 (24.3)	1.58 (9.6)	1.82 (6.6)
1 mg	Day 1	6	29.0 (15.0)	5.00 (4.00, 6.07)	423 (20.6)	-	-	-	-
	Day 7	6	52.8 (20.1)	4.50 (3.00, 6.00)	833 (19.8)	-	1.20 (19.7)	1.82 (9.5)	1.97 (11.8)
	Day 14	2	50.9 (9.2)	4.00 (3.00, 5.00)	769 (2.7)	27.6 (15.8)	1.30 (2.2)	1.82 (8.5)	1.94 (23.7)

幾何平均値 (%変動係数). [a] 中央値 (最小値, 最大値). [b] $AUC_{0-\tau}$: Day 1 及び 7 の AUC_{0-last}.
[c] Day 1 に対する C_{max} 又は $AUC_{0-\tau}$ の比.

[出典：添付資料 5.3.3.1-04 Table 7.2]

国内単回投与試験 (M0611) の代謝物検索 (2.7.2.2.1.4 項参照) で検出された代謝物である脱ヘキシル体と 5-ケト体の血漿中濃度を測定した結果，脱ヘキシル体の血漿中濃度は，0.5 mg 群及び 0.75 mg 群に比べて，1 mg 群で高かったが，0.25 mg 群では，ほとんどの測定時点で定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であった．5-ケト体の血漿中濃度は，いずれの用量群でも，ほとんどの測定時点で定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であった．

脱ヘキシル体及び 5-ケト体の血漿中濃度は, 未変化体の血漿中濃度に比べて著しく低かった.

2.7.2.2.2.5 マスバランス試験 (M0619)

[添付資料 5.3.3.1-05]

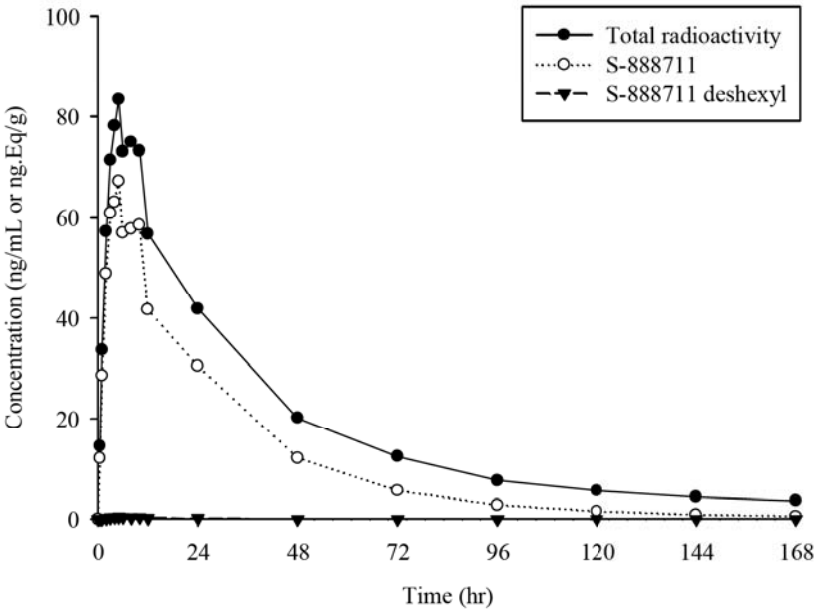
外国人健康成人男性 7 例を対象に，[^{14}C]-ルストロンボパグ (100 μCi) を含む 2 mg (液剤) を空腹時単回経口投与した時の吸収，分布，代謝，排泄を検討した．

[^{14}C]-ルストロンボパグの単回経口投与後の血漿中の未変化体及び放射能の平均濃度の時間推移を図 2.7.2.2-5 に示す．血漿中の未変化体及び放射能濃度を用いてモデルに依存しない方法により算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す．

血漿中放射能に対する血漿中ルストロンボパグ濃度の比は，C_{max} で約 80%，AUC_{0-inf} で約 56%であった．血漿中放射能の $t_{1/2,z}$ は未変化体の $t_{1/2,z}$ より長かった．また，脱ヘキシル体の血漿中放射能に対する C_{max} の比は 1%未満で，5-ケト体の濃度は定量下限未満であった．血漿中放射能に対する全血中の放射能の比は，全観測時点中 52.9%～56.9%であり，全血中に占める血漿の容積の割合 (約 55%) に相当し，血球中への放射能の移行はほとんど認められなかった．

投与された放射能のうち約 84%が投与後 336 時間までに回収され，約 83%が糞中に，約 1%が尿中に排泄されたことから，ルストロンボパグの主要排泄経路は糞中排泄であると考えられた．

図 2.7.2.2-5 [^{14}C]-ルストロンボパグ空腹時単回経口投与後の血漿中の放射能，ルストロンボパグ及び脱ヘキシル体の平均濃度時間推移



算術平均値．7 例.
S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号.

[出典：添付資料 5.3.3.1-05 Figure 11.1]

表 2.7.2.2-6 血漿中ルストロンボパグの薬物動態パラメータ及び放射能

パラメータ	血漿中ルストロンボパグ (N = 7)	血漿中放射能 (N = 7)	全血中放射能 (N = 7)
C_{max} (ng/mL or ng·Eq/g)	66.2 (25.6)	82.8 (22.6)	44.1 (23.3)
T_{max} (hr)	5.00 (4.00 – 10.00)	5.00 (5.00 – 8.00)	5.00 (4.00 – 8.00)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL or ng·Eq·hr/g)	1880 (30.1)	3370 (24.7)	1950 (23.9)
$t_{1/2,z}$ (hr)	25.7 (6.9)	70.7 (20.2)	111 (14.9)
血漿中 C_{max} 比 (ルストロンボパグ濃度/放射能)	-	0.800 (3.6)	-
血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ 比 (ルストロンボパグ濃度/放射能)	-	0.559 (8.3)	-
放射能 C_{max} 比 (全血/血漿)	-	-	0.533 (3.8)
放射能 $AUC_{0\text{-}inf}$ 比 (全血/血漿)	-	-	0.577 (1.9)

T_{max} 以外は幾何平均値 (%変動係数)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

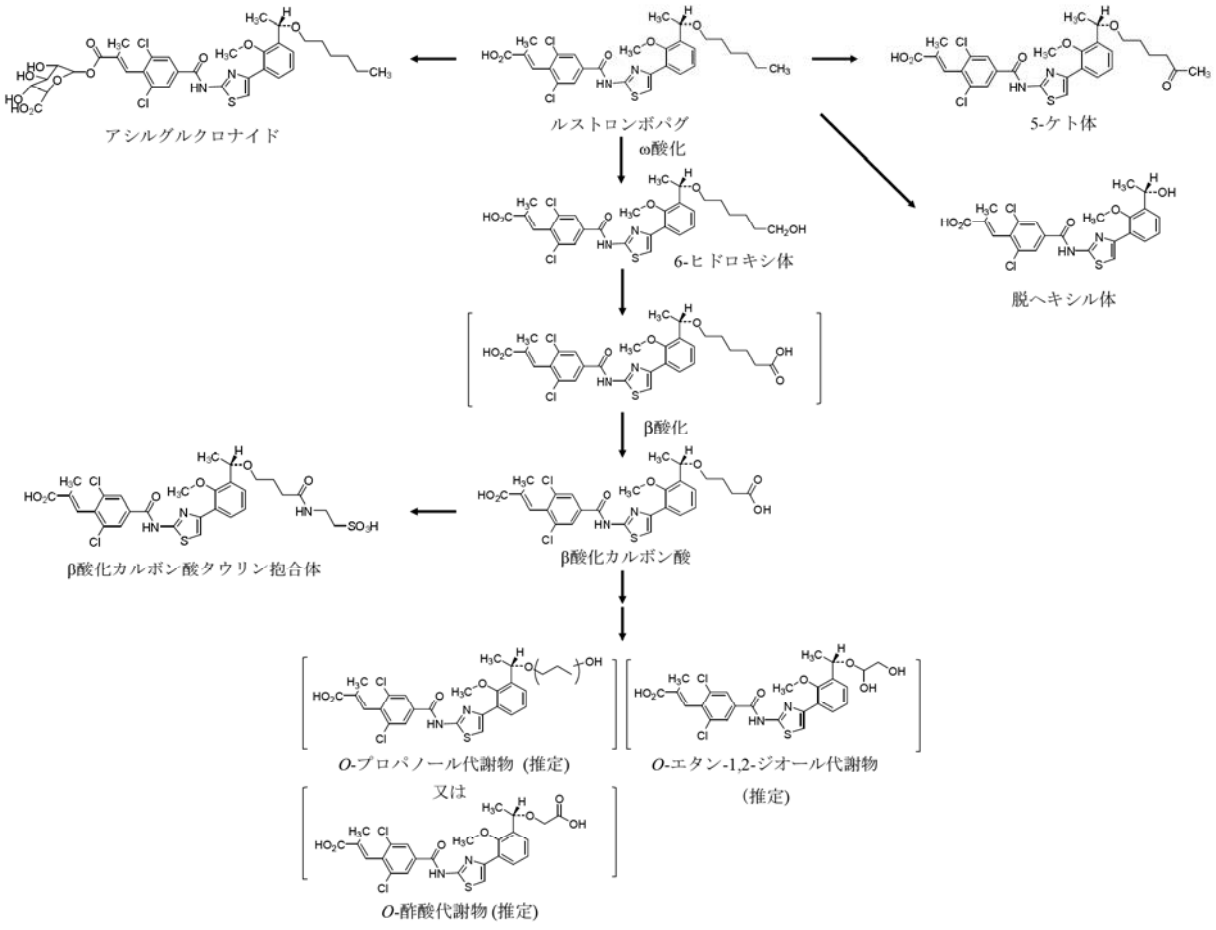
[出典：添付資料 5.3.3.1-05 Table 11.1，Table 11.2]

血漿中の代謝物検索の結果，血漿中放射能のうち約 97%が未変化体として検出され，代謝物として，脱ヘキシル体，β 酸化カルボン酸，β 酸化カルボン酸タウリン抱合体及びアシルグルクロナイドが微量 (血漿中放射能の 2.6%以下) 検出された．血漿中放射能に対する血漿中未変化体の C_{max} や $AUC_{0\text{-}inf}$ の比がそれぞれ約 80%及び約 56%であること，脱ヘキシル体の血漿中放射能に対する C_{max} の比が 1%未満であること，及び 5-ケト体の血漿中濃度が定量下限未満である

ことも考慮すると，検出できない多数の微量代謝物が血漿中に存在することが示唆された．糞中の代謝物検索の結果，投与された放射能の 16.22%が未変化体として検出され，脱ヘキシル体及び *O*-プロパノール代謝物 (又は *O*-酢酸代謝物) の 2 つが混合したピークは，投与された放射能に対して 17.93% [質量分析クロマトグラムのピーク強度比から脱ヘキシル体は約 2%, *O*-プロパノール代謝物 (又は *O*-酢酸代謝物) は約 16%と推定] 検出され，*O*-エタン-1,2-ジオール代謝物 (推定) は，投与された放射能の 16.86%検出された．また，β 酸化カルボン酸及び β 酸化カルボン酸タウリン抱合体も，それぞれ投与された放射能の 1.53%及び 0.66%検出された．したがって，β 酸化関連代謝物 [*O*-プロパノール代謝物 (又は *O*-酢酸代謝物)，*O*-エタン-1,2-ジオール代謝物, β酸化カルボン酸及びβ酸化カルボン酸タウリン抱合体] は糞中に約35%検出された．尿中の代謝物検索では，回収された放射能量が少なく，定量的な検討はできなかったが，アシルグルクロナイドがトレース可能なレベルで検出された．

マスバランス試験の代謝物検索及び責任代謝酵素試験の結果から，ルストロンボパグの主代謝経路は，*O*-ヘキシル側鎖における ω 酸化及びそれに続く β 酸化であると推定される．ヒト *in vitro* 代謝物，ラット，イヌ，マウス及びウサギ *in vivo* 代謝物を検索した結果 [2.6.4.5 項参照] も含めて，推定されるルストロンボパグの代謝経路を図 2.7.2.2-6 に示す．

図 2.7.2.2-6　ルストロンボパグの推定代謝経路



2.7.2.2.3 患者集団における薬物動態試験

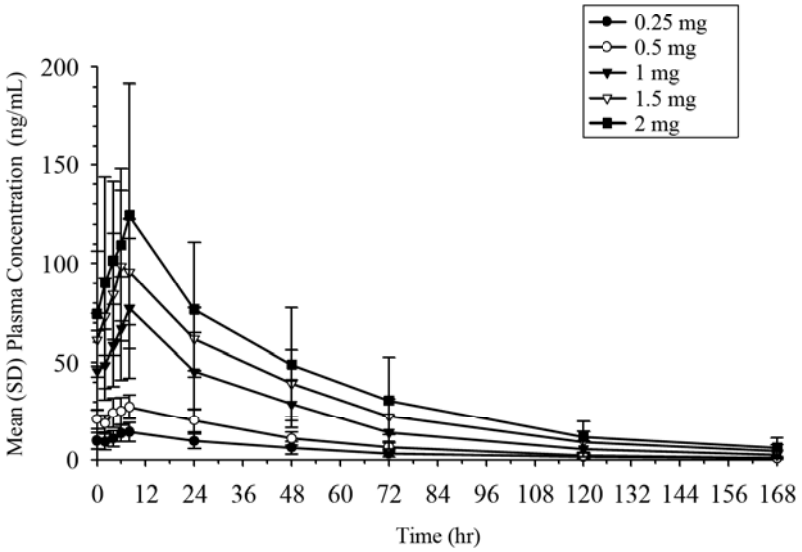
2.7.2.2.3.1 国内第 2 相試験用量探索試験 (M0623)

[添付資料 5.3.5.1-01]

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) 34 例を対象に，本剤の 0.25，0.5，1.0，1.5 及び 2.0 mg (各用量群 0.25 mg 錠を使用) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した．

1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の最終投与後の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-7 に示す．7 日目投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す．ルストロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 0.25～2.0 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示し，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は用量に依存せずほぼ一定であった．

図 2.7.2.2-7　慢性肝疾患による血小板減少患者での 1 日 1 回 7 日間反復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．2 mg 群の投与中止例のデータは除く．0.25 mg : 5 例．0.5 mg : 5～6 例．1 mg : 5 例．1.5 mg : 6 例．2 mg　: 9 例．

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 図 11.4-3]

表 2.7.2.2-7　慢性肝疾患による血小板減少患者での投与開始 7 日目のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

パラメータ	0.25 mg (N = 5)	0.5 mg (N = 6)	1.0 mg (N = 5)	1.5 mg (N = 6)	2.0 mg (N = 9)
C_{max} (ng/mL)	14.3 (32.6)	27.2 (20.6)	72.6 (39.5)	99.6 (40.7)	115 (53.2)
T_{max} (hr) [a]	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (4.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	6.0 (6.0, 8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	266.6 (33.7)	548.0 (23.6)	1352 (36.6)	1843 (30.2)	2146 (52.1)
λ_z (1/hr)	0.0158 (22.1)	0.0217 (11.8)	0.0193 (25.9)	0.0180 (22.8)	0.0175 (23.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	43.9 (22.1)	31.9 (11.8)	36.0 (25.9)	38.5 (22.8)	39.5 (23.5)
CL/F (L/hr)	0.938 (33.7)	0.912 (23.6)	0.740 (36.6)	0.814 (30.2)	0.932 (52.1)

幾何平均値 (%変動係数)．$AUC_{0-\tau}$：投与間隔時間 (24 時間) あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積．
λ_z：終末相消失速度定数．[a] 中央値 (最小値，最大値)．

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 表 11.4-8]

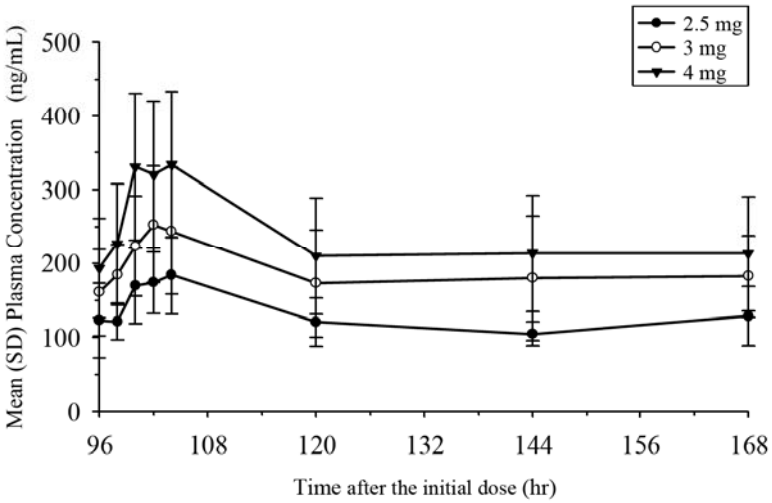
2.7.2.2.3.2 国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)

[添付資料 5.3.5.1-02]

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) 21 例を対象に，本剤の 2.5，3.0 及び 4.0 mg (0.25 mg 錠及び 2 mg 錠を使用) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した.

平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-8 に示す．投与開始 5 日目のルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示す．ルストロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 2.5～4.0 mg の用量範囲で用量にほぼ比例して増大した.

図 2.7.2.2-8　慢性肝疾患患者における反復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. 投与開始からの時間でプロットした. 4 mg 群の 2 日間投与及び 4 日間投与のデータは除く. 2.5 mg：3～6 例．3 mg：7 例．4 mg：6 例.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 図 11.4-3]

表 2.7.2.2-8　慢性肝疾患患者における反復投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

パラメータ	2.5 mg (N = 6)	3.0 mg (N = 7)	4.0 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	182 (25.0)	250 (32.0)	342 (27.1)
T_{max} (hr) [a]	7.0 (4.0, 8.0)	6.0 (2.0, 8.0)	6.0 (4.0, 8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3540 (24.5)	4799 (32.9)	6264 (34.7)
CL/F (L/hr)	0.706 (24.5)	0.625 (32.9)	0.639 (34.7)

幾何平均値 (%変動係数)．$AUC_{0-\tau}$：投与間隔時間 (24 時間) あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積.
[a] 中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.5.1-02 表 11.4-9]

2.7.2.2.3.3 国内第 2 相用量設定試験 (M0626)

[添付資料 5.3.5.1-03]

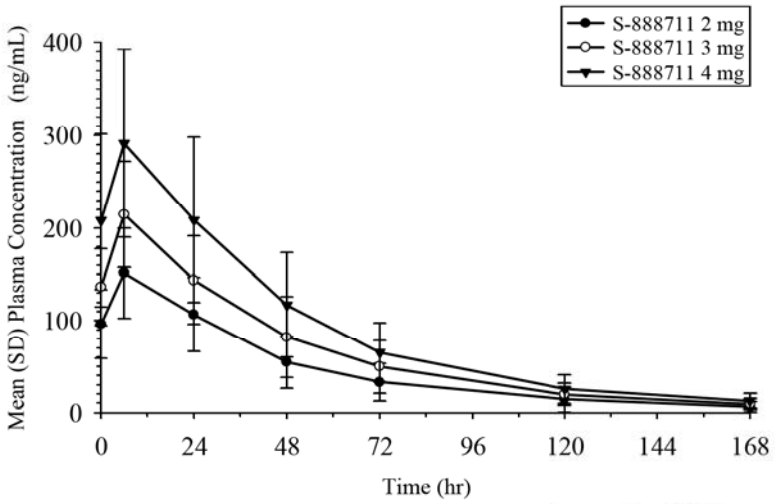
慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) 46 例を対象に，本剤の 2，3 及び 4 mg (1 mg 錠を使用) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した.

投与 5 日目以降 (5 日目の投与直前と投与後 6～8 時間，最終投与後 24，48，72，120，168

時間) の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-9 に示す．血漿中ルストロンボパグ濃度は用量にほぼ比例して増大した．

$t_{1/2,z}$の幾何平均値 (%変動係数) は，2 mg 群で 35.5 時間 (17.6%)，3 mg 群で 38.3 時間 (18.7%)，4 mg 群で 36.5 時間 (20.8%) であり，用量に依存せずほぼ一定であった．

図 2.7.2.2-9 慢性肝疾患患者における反復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．2 mg：15 例．3 mg：14～15 例．4 mg：13～14 例．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03 図 11.4-1]

2.7.2.2.3.4 国内第 3 相検証試験 (M0631)

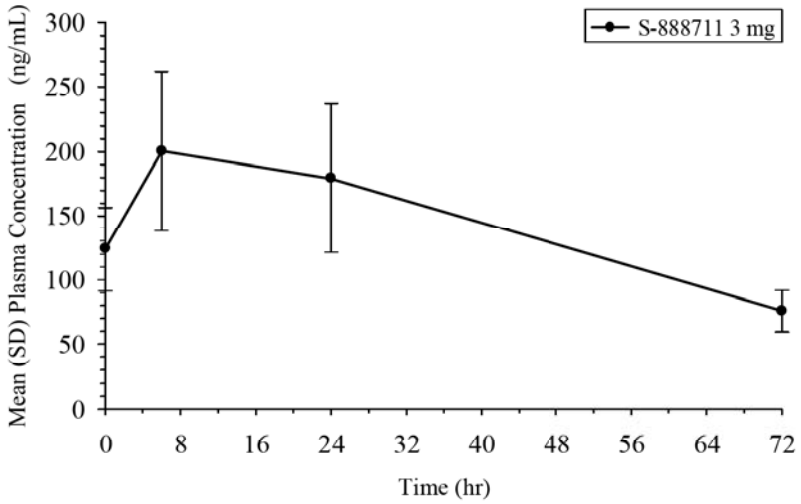
[添付資料 5.3.5.1-04]

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) 48 例を対象に，本剤の 3 mg (3 mg 錠を使用) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した．

投与 5 日目以降 (5 日目の投与直前と投与後 6～8 時間，最終投与後 24，72 時間) の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-10 に示す．

ルストロンボパグの血漿中濃度はこれまでの慢性肝疾患患者を対象とした試験の結果と同様であった．

図 2.7.2.2-10　慢性肝疾患患者における反復投与後の平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



5 日目の投与直前 (N = 41), 投与後 6～8 時間 (N = 40), 最終投与後 24 時間 (N = 7), 最終投与後 72 時間 (N = 3) の血漿中濃度データを要約し，プロットした.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Figure 11.4-1]

2.7.2.2.3.5 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 2 相用量設定試験 (M0621)

[添付資料 5.3.5.4-01]

トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬以外の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療に不応の慢性 ITP 患者 14 例を対象に，本剤の 0.5，0.75 及び 1 mg (0.25 mg 錠使用) を 1 日 1 回反復投与した時の薬物動態を検討した.

投与前 (トラフ時) の血漿中ルストロンボパグ濃度の測定結果を表 2.7.2.2-9 に示す．投与開始から 8 日目にはルストロンボパグの血漿中濃度はほぼ定常状態に達していると推察された.

表 2.7.2.2-9　慢性 ITP 患者でのルストロンボパグの血漿中濃度

投与群	血漿中濃度 (ng/mL)	測定時点		
		Day 8	Day 22	Day 36
0.5 mg	例数	5	5	5
	幾何平均値 (95%信頼区間)	16.5 (10.0, 27.1)	19.1 (11.6, 31.3)	24.1 (20.1, 28.8)
0.75 mg	例数	5	5	5
	幾何平均値 (95%信頼区間)	21.7 (10.7, 43.9)	19.6 (11.8, 32.4)	21.1 (13.3, 33.2)
1.0 mg	例数	4	3	4
	幾何平均値 (95%信頼区間)	33.3 (19.5, 56.7)	30.7 (9.9, 95.6)	30.4 (16.4, 56.4)

[出典：添付資料 5.3.5.4-01 Table 18]

2.7.2.2.4 特殊集団における薬物動態試験

2.7.2.2.4.1 海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616)

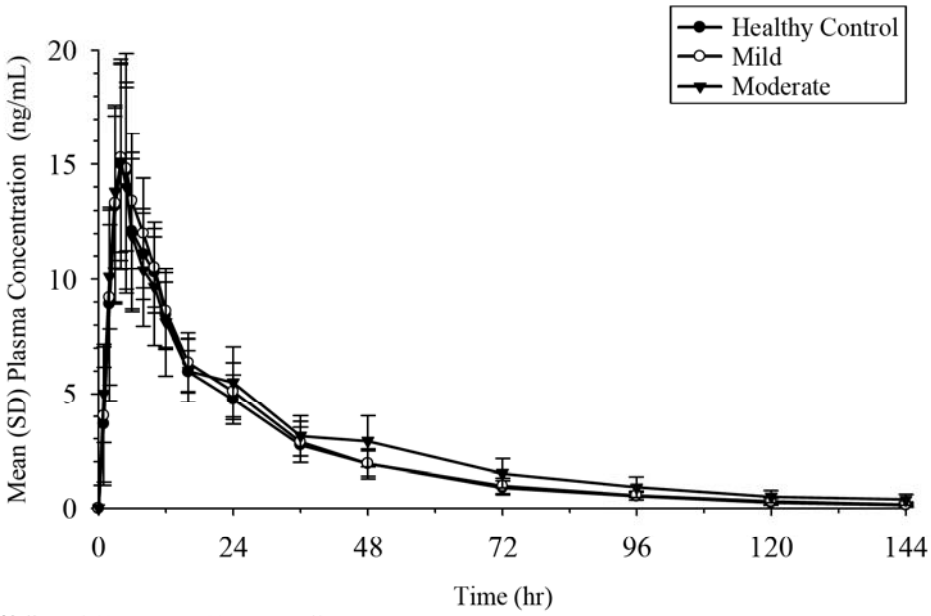
[添付資料 5.3.3.3-01]

ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価するため，軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者及び健康成人 (各群 8 例) を対象に，本剤の 0.75 mg (0.25 mg 錠使用) を単回空腹時投与した時の薬物動態を検討した.

平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-11 に示す．ルストロンボパグの血漿中濃度データを用いてモデルに依存しない方法により薬物動態パラメータを算出した．薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す．肝機能障害患者と健康成人との薬物動態パラメータの比較を分散分析により行った (表 2.7.2.2-10)．C_{max} は同程度であり，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能障害の程度の悪化に伴って，増大する傾向が認められたものの，健康成人との $AUC_{0\text{-}inf}$ の差は軽度肝機能障害患者で約 5%，中等度肝機能障害患者で約 20%と大きなものではなかった．中等度肝機能障害患者において $t_{1/2,z}$ の延長がみられた．その他の薬物動態パラメータについて，軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康成人との間で差は小さかった．以上の結果から，ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす中等度までの肝機能障害の影響は小さいことが示唆された．

肝機能障害患者においてもルストロンボパグの代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体) に関しては，ほとんどの採血ポイントで，血漿中薬物濃度は定量下限未満であった．

図 2.7.2.2-11　健康成人及び肝機能障害患者で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．8 例/群．

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Figure 1]

表 2.7.2.2-10　健康成人及び肝機能障害患者におけるルストロンボパグの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	健康成人 (8 例)	肝障害患者		健康成人に対する比 [a]	
		軽度 (8 例)	中等度 (8 例)	軽度	中等度
C_{max} (ng/mL)	14.9 (30.9)	15.4 (29.8)	14.9 (29.8)	1.03 (0.80, 1.33)	1.00 (0.77, 1.29)
T_{max} (hr)	4.00 (4.00, 5.00)	5.00 (4.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)	-	-
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	322.1 (21.3)	336.8 (25.8)	379.0 (27.3)	1.05 (0.85, 1.29)	1.18 (0.95, 1.45)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	328.4 (20.6)	344.1 (25.6)	395.6 (28.7)	1.05 (0.85, 1.30)	1.20 (0.97, 1.49)
$t_{1/2,z}$ (hr)	25.0 (6.7)	25.4 (12.7)	31.3 (17.5)	1.02 (0.91, 1.14)	1.25 (1.12, 1.40)
λ_z (1/hr)	0.0278 (6.7)	0.0273 (12.7)	0.0221 (17.5)	0.98 (0.88, 1.10)	0.80 (0.71, 0.89)
CL/F (L/hr)	2.28 (20.7)	2.18 (25.6)	1.90 (28.8)	0.95 (0.77, 1.18)	0.83 (0.67, 1.03)

T_{max} 以外は幾何平均値 (%変動係数)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．
[a] 幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)．

[出典：添付資料 5.3.3.3-01 Table 6]

2.7.2.2.5 相互作用試験

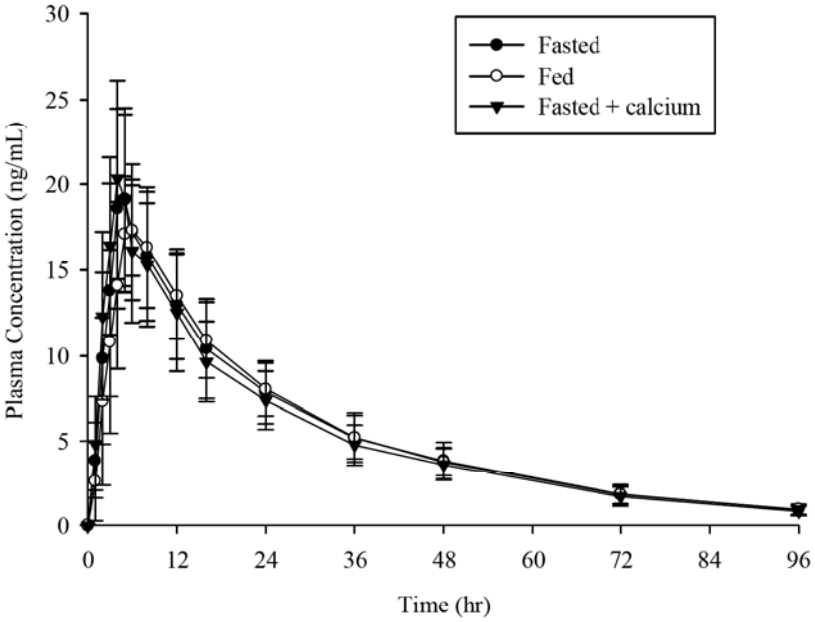
2.7.2.2.5.1 海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618)

[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) の影響を評価するため，健康成人 15 例を対象に非盲検の 3 期クロスオーバー法により，本剤の 0.75 mg (0.25 mg 錠使用) を空腹時投与，食後投与及び空腹時 Ca 同時投与で投与した時の薬物動態を検討した．

平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-12 に，ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す．各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．ルストロンボパグの薬物動態パラメータに関しては，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F それぞれの，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，全てのパラメータで 0.80～1.25 の範囲内 (生物学的同等性の判定基準) であった (表 2.7.2.2-12)．高脂肪高カロリー食摂取時及び Ca 同時投与時のいずれでも 0.75 mg 単回経口投与時の薬物動態に影響を与えなかったことから，食事やカルシウム (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 2.7.2.2-12 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．空腹：14 例．食後：15 例．空腹+Ca 併用：15 例．

[出典：添付資料 5.3.1.1-02 Figure 7.1]

表 2.7.2.2-11 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

投与群 (N = 14)	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	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+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)

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 2.7.2.2-12　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 (N = 14)	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]

2.7.2.2.5.2 CYP3A 相互作用試験 (M0617)

[添付資料 5.3.3.4-01]

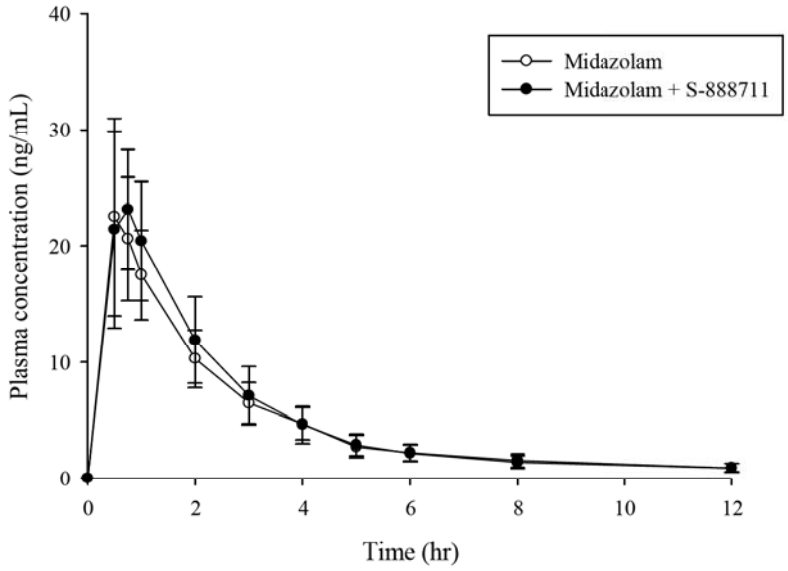
CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼすルストロンボパグ併用投与の影響を評価するため，外国人健康成人 15 例を対象にミダゾラムを単独投与時 (5 mg 単回投与，液剤) 及びルストロンボパグとの併用投与時におけるミダゾラム及びルストロンボパグの薬物動態を検討した．併用投与は，ルストロンボパグは 1.5 mg (0.25 mg 錠) を 1 日投与，引き続き 0.75 mg の 6 日間反復投与し，ルストロンボパグ投与最終日 (7 日目) にミダゾラムを 5 mg 単回投与した．

ミダゾラムを単独投与及びルストロンボパグと併用投与した時の平均血漿中ミダゾラム濃度時間推移を図 2.7.2.2-13 に示す．ミダゾラムの血漿中濃度データからモデルに依存しない方法により算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に示す．また，代謝物である α-hydroxymidazolam の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14 に示す．ルストロンボパグ最終投与日 (ミダゾラム併用投与時) の薬物動態を参考までに評価した (表 2.7.2.2-15)．ミダゾラム及び α-hydroxymidazolam のいずれの薬物動態パラメータにも，ルストロンボパグとの併用投与時とミダゾラム単独投与時とで違いはみられなかった．

ミダゾラムの薬物動態に及ぼすルストロンボパグ併用投与の影響を調べるために，ミダゾラムの薬物動態パラメータの比較を分散分析により行った．分散分析の結果を表 2.7.2.2-13 に示す．ミダゾラム単独時に対するルストロンボパグ併用時の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内 (FDA ガイダンスで推奨されている薬物相互作用がないことを証明するための必要な範囲) であった．

これらの結果から，ルストロンボパグの反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさず，ルストロンボパグは CYP3A4 を阻害も誘導もしないことが示唆された．

図 2.7.2.2-13　ミダゾラム単独投与及びルストロンボパグとの併用投与における平均血漿中ミダゾラム濃度時間推移



算術平均値±標準偏差．15 例/群.
S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Figure 7.1]

表 2.7.2.2-13　ミダゾラム単独投与及びルストロンボパグ併用投与におけるミダゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ (N = 15)	単独投与	併用投与	比 [a] (90% 信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	23.8 (25.1)	24.1 (27.7)	1.01 (0.908, 1.13)
T_{max} (hr)	0.500 (0.50, 1.00)	0.750 (0.50, 1.00)	-
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	58.7 (28.6)	61.0 (31.0)	1.04 (0.975, 1.11)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	63.0 (28.4)	64.9 (32.5) [b]	1.04 (0.967, 1.11)
λ_z (hr^{-1})	0.165 (39.4)	0.186 (54.9) [b]	1.11 (0.910, 1.36)
$t_{1/2,z}$ (hr^{-1})	4.21 (39.4)	3.74 (54.9) [b]	-
CL/F (L/hr)	79.4 (28.4)	77.0 (32.5) [b]	0.965 (0.902, 1.03)

T_{max} 以外は幾何平均値 (幾何変動係数)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).
[a] 幾何最小二乗平均の比 (ミダゾラムとルストロンボパグ併用/ミダゾラム単独×100)．[b] N = 14.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 7.2，Table 7.5]

表 2.7.2.2-14 ミダゾラム単独投与及びルストロンボパグ併用投与における α-hydroxymidazolam の薬物動態パラメータ

パラメータ (N=15)	単独投与	併用投与
C_{max} (ng/mL)	11.7 (38.4)	24.1 (27.7)
T_{max} (hr)	0.500 (0.50, 1.00)	0.750 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	23.7 (32.7)	27.4 (28.7)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	31.8 (20.1) [a]	39.2 (17.7) [b]
λ_z (hr^{-1})	0.171 69.2) [b]	0.155 (88.4) [c]
$t_{1/2,z}$ (hr^{-1})	4.75 (69.2) [b]	4.48 (88.4) [c]

T_{max} 以外は幾何平均値 (幾何変動係数). T_{max} は中央値 (最小値，最大値).
[a] N = 5. [b] N = 7. [c] N = 8.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 7.3]

表 2.7.2.2-15 ルストロンボパグ最終投与日 (ミダゾラム併用投与時) におけるルストロンボパグの薬物動態パラメータ

パラメータ (N = 15)	幾何平均値 (幾何変動係数)
C_{max} (ng/mL)	34.6 (28.6)
T_{max} (hr) [a]	5.00 (0.50, 12.00)
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	525 (24.8)
CL/F (L/hr)	1.43 (24.8)

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.3.4-01 Table 7.4]

2.7.2.2.6 薬力学を検討した試験

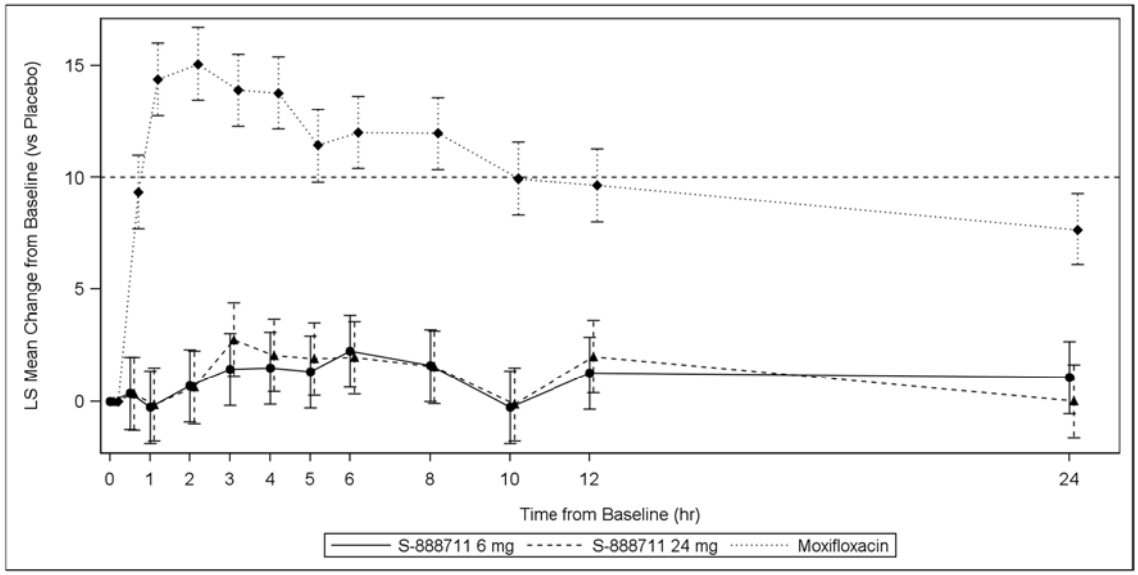
2.7.2.2.6.1 Thorough QT 試験 (M061D)

[添付資料 5.3.4.1-01]

QT 間隔に及ぼす本剤単回投与の影響を検討するため, 健康成人 60 例を対象に 4 期クロスオーバー法により，ルストロンボパグ 6 及び 24 mg (3 mg 錠使用)，モキシフロキサシン 400 mg，及びプラセボを空腹時単回投与した時の Fridericia 補正 QT (QTcF) に対する影響を検討した.

ルストロンボパグ又はモキシフロキサシン投与時の QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差 (ΔΔQTcF) を図 2.7.2.2-14 に示す．モキシフロキサシン群の ΔΔQTcF は 10 msec 以上の有意な延長が認められた．一方，ルストロンボパグ 6 及び 24 mg 投与時の ΔΔQTcF はいずれも 10 msec 未満であったことから, ルストロンボパグは QT 間隔に臨床上有意な影響を及ぼさないと判断した.

図 2.7.2.2-14 ルストロンボパグ又はモキシフロキサシン投与時の ΔΔQTcF

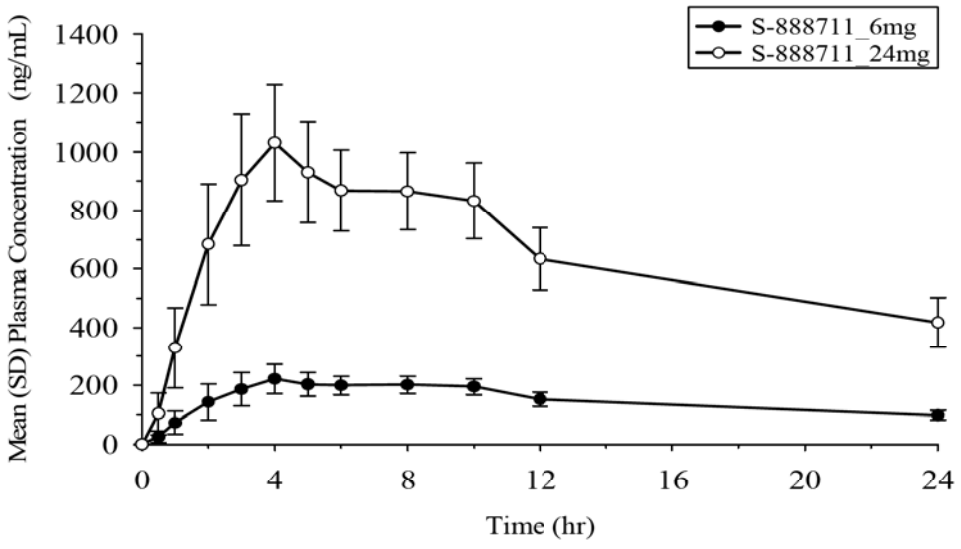


LS mean change from baseline (vs placebo): 最小二乗平均を用いて算出した QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差 (すなわち ΔΔQTcF).
S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01 Figure 14.2.1]

平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-15 に，ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-16 に示す.

図 2.7.2.2-15 平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号.

表 2.7.2.2-16　ルストロンボパグの薬物動態パラメータ

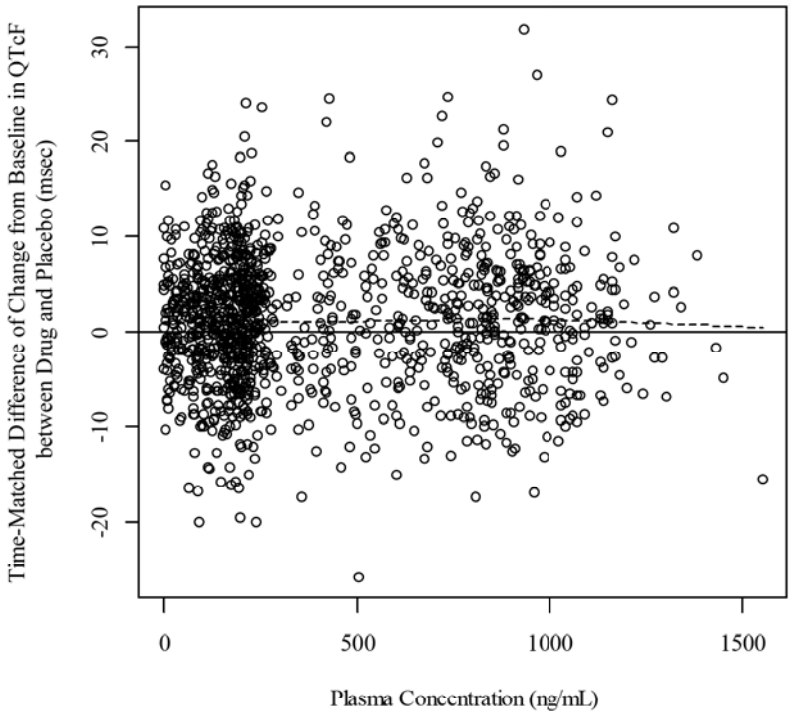
投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)
6 mg	6	232 (16.5)	4.0 (4.0, 10.0)	3504 (14.7)
24 mg	6	1030 (18.0)	4.0 (3.0, 10.0)	15170 (17.0)

24 時間までの血漿中濃度からの推定値.
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 5.3.4.1-01 表 11.4-2]

ルストロンボパグ投与時の ΔΔQTcF と血漿中ルストロンボパグの濃度との関係を図 2.7.2.2-16 に示す．ΔΔQTcF と血漿中ルストロンボパグ濃度の間に明確な相関はなかった．混合効果モデル解析の結果，ΔΔQTcF に対する血漿中濃度の効果の傾きは統計的に有意ではないことから，濃度依存的な QTcF への影響はないことが示唆された.

図 2.7.2.2-16　ΔΔQTcF と血漿中ルストロンボパグの濃度との関係



[出典：添付資料 5.3.4.1-01 図 11.4-1]

2.7.2.2.6.2 血小板機能試験 (M061B)

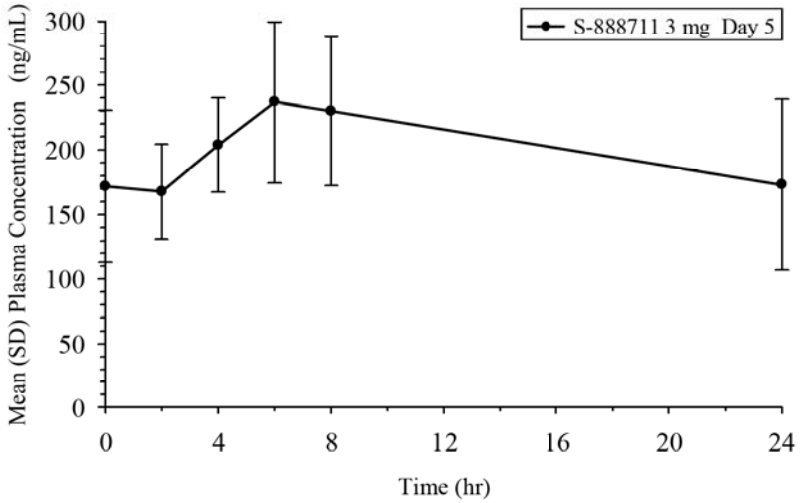
[添付資料 5.3.4.2-01]

ルストロンボパグ投与後の血小板機能を評価するため，慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) を対象に，ルストロンボパグ 3 mg (3 mg 錠使用) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血小板凝集能及び薬物動態を検討した.

ルストロンボパグ投与により血小板の凝集能及び血小板放出能は変化しなかった.

平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移を図 2.7.2.2-17 に，投与開始 5 日目のルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に示す．C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はぞれぞれ 244 ng/mL 及び 4645 ng·hr/mL であった．

図 2.7.2.2-17　平均血漿中ルストロンボパグ濃度時間推移



S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号.

[出典：添付資料 5.3.4.2-01 Figure 11.4-1]

表 2.7.2.2-17　ルストロンボパグの薬物動態パラメータ

例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)
8	244 (27.0)	8.0 (6.0, 8.0)	4645 (30.2)	0.646 (30.2)

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 5.3.4.2-01 Table 11.4-1]

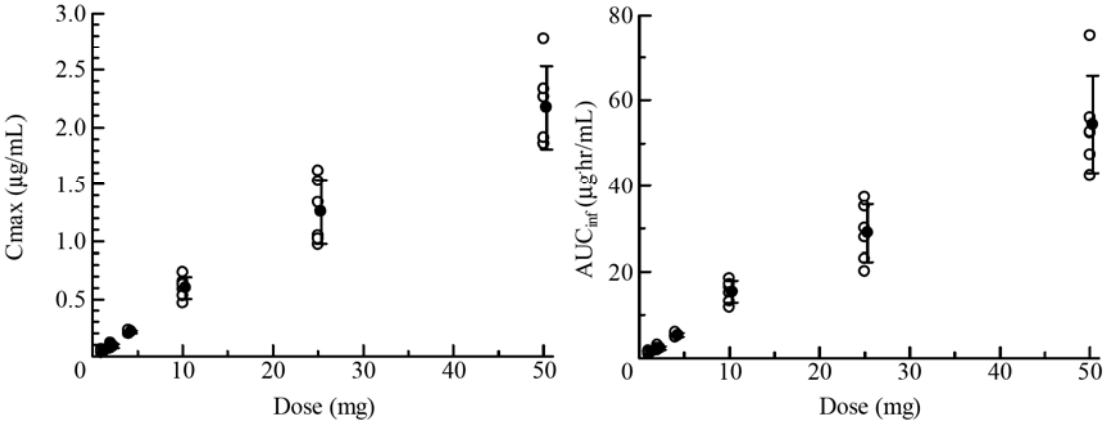
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 血漿中薬物動態

2.7.2.3.1.1 用量依存性

日本人健康成人男性でのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$と用量との関係を図 2.7.2.3-1 (M0611 試験) 及び図 2.7.2.3-2 (M0613 試験) に，慢性肝疾患患者での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ と用量との関係を図 2.7.2.3-3 (M0623 及び M0625 試験) に示す．国内単回投与試験 (M0611) では 1～50 mg，国内反復投与試験 (M0613) では 0.25～2 mg/日 (1 日 1 回反復), 慢性肝疾患患者対象の試験 (M0623 及び M0625) では 0.25～4 mg/日 (1 日 1 回反復) が投与された. 健康成人及び患者ともに C_{max} 及び AUC は用量に比例した増大を示した．一方，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は用量に依存した変動を示さなかった (2.7.2.2.2.1，2.7.2.2.2.2，2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.3.2 項参照).

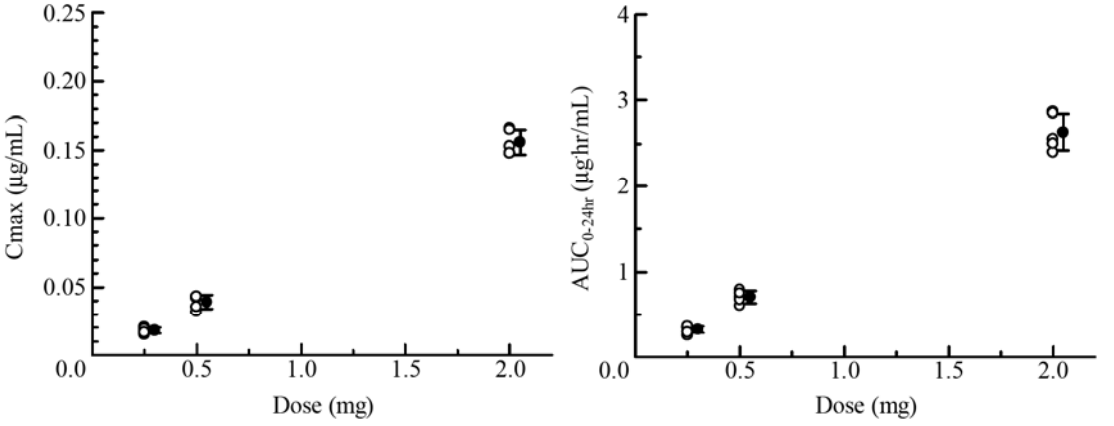
図 2.7.2.3-1　日本人健康成人の単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ と用量の関係



○：個々の値，●：算術平均±標準偏差．AUC_{inf}：$AUC_{0\text{-}inf}$．6 例/用量群.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 図 11.4-2]

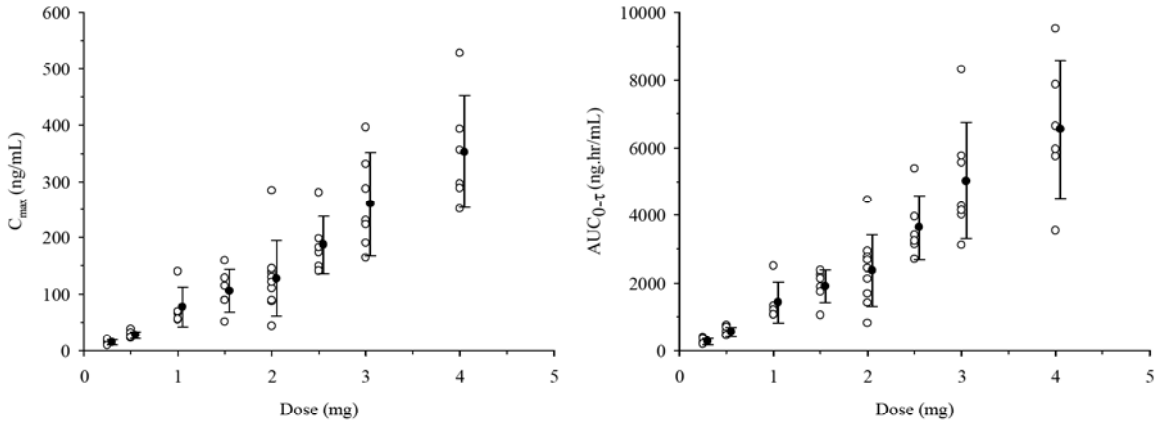
図 2.7.2.3-2　日本人健康成人の反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ と用量の関係



○：個々の値，●：算術平均±標準偏差．1 日 1 回投与．投与開始 14 日目．$AUC_{0\text{-}24hr}$：$AUC_{0\text{-}\tau}$．5～6 例/用量群.

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 図 11.4-1]

図 2.7.2.3-3 慢性肝疾患患者の反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係



○：個々の値，●：算術平均±標準偏差．1 日 1 回投与．5～9 例/用量群.

2.7.2.3.1.2 吸収

日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (M0611) 及び反復投与試験 (M0613) において，単回投与 (1～50 mg) 及び反復投与 (0.25～2 mg) 後の最高血漿中薬物濃度到達時間は 3.5～8 時間であった．ルストロンボパグの C_{max} 及び AUC は用量の増加に比例した増大を示した (2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2 項参照).

慢性肝疾患患者を対象とした反復投与試験 (M0623 及び M0625) において，反復投与 (0.25～4 mg) 後，6～8 時間で最高血漿中濃度に達した．ルストロンボパグの C_{max} 及び AUC は用量の増加に比例した増大を示した (2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.3.2 項参照).

2.7.2.3.1.3 分布

マスバランス試験 (M0619) において，ルストロンボパグの全血中総放射能濃度は血漿中放射能濃度の 52.9%～56.9%であり，全血中に占める血漿の容積の割合 (約 55%) に相当した．この結果より，血球移行はほとんどないと考えられる (2.7.2.2.2.5 項参照)．また，*in vitro* 試験の結果から，ルストロンボパグの血漿たん白結合率は 99.9%以上と高値であることも確認された (2.7.2.2.1.1 項参照).

2.7.2.3.1.4 代謝

ルストロンボパグの主要な代謝経路は，*O*-ヘキシル側鎖における ω 酸化及びそれに続く β 酸化であると想定される．マスバランス試験 (M0619) において，血漿中放射能のうち約 97%が未変化体として検出され，代謝物として，脱ヘキシル体，β 酸化カルボン酸，β 酸化カルボン酸タウリン抱合体及びアシルグルクロナイドが微量検出された．血漿中放射能に対する血漿中未変化体の C_{max} や AUC_{0-inf} の比がそれぞれ約 80%及び約 56%であること，脱ヘキシル体の血漿中放射能に対する C_{max} の比が 1%未満であること，及び 5-ケト体の血漿中濃度が定量下限未満であることも考慮すると，検出できない多数の微量代謝物が血漿中に存在することが示唆された．(2.7.2.2.2.5 項参照).

2.7.2.3.1.5 排泄

マスバランス試験 (M0619) において，[^{14}C]-ルストロンボパグの 2 mg を単回投与後 336 時間までの投与量に対する放射能の総回収率は約 84%であり，そのうち約 83%が糞中に，約 1%が尿中に排泄された．ルストロンボパグの主要排泄経路は糞中排泄であった (2.7.2.2.2.5 項参照)．

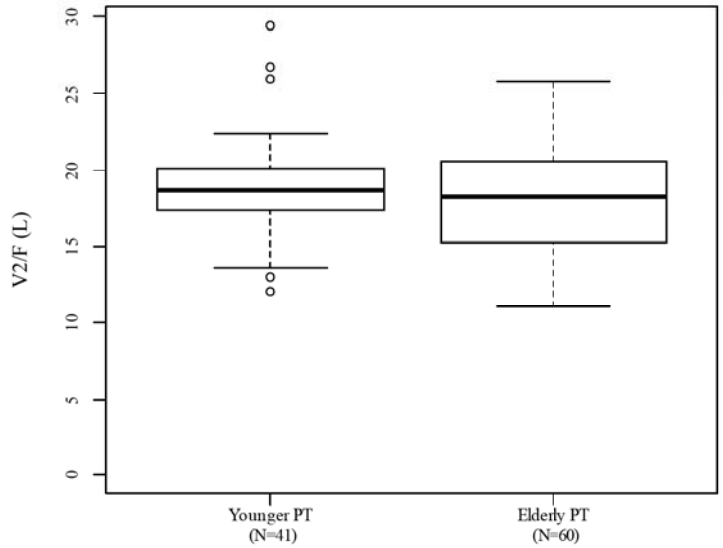
日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験 (M0611) 及び反復投与試験 (M0613) において，単回及び反復投与後の消失半減期はそれぞれ 19.3～23.2 時間及び 27.8～32.0 時間であった (2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2 項参照)．慢性肝疾患患者を対象とした試験 (M0623 及び M0626) において消失半減期は 31.9～43.9 時間であった (2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.3.3 項参照)．

2.7.2.3.2 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

2.7.2.3.2.1 年齢

日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，年齢は中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) に対する統計学的に有意な共変量であった (2.7.2.3.5.1 項参照)．経験ベイズ法により推定した患者個々の V2/F の分布を年齢群ごとに図 2.7.2.3-4 に示す．高齢患者群 (65～84 歳) の V2/F の平均値 (範囲) が 18.2 (11.1～25.8) L に対し，非高齢患者群 (49～64 歳) では 18.9 (12.1～29.4) L と，両群間に大きな違いは認められなかった．以上の結果より，ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす年齢の影響は小さいことが示され，年齢による用量調節は必要ないと判断した．

図 2.7.2.3-4 慢性肝疾患患者におけるルストロンボパグの V2/F と年齢との関係

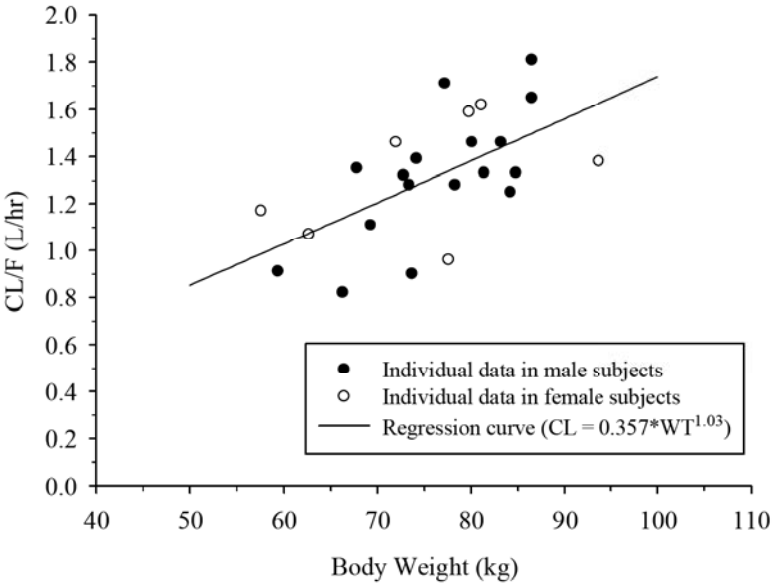


Younger PT : 非高齢患者 (65 歳未満)．Elderly PT : 高齢患者 (65 歳以上)．中央の太線 : 中央値．Box : 25%値～75%値 [interquartile range (IQR)]．Whisker : 1.5 × IQR に含まれる最小値と最大値．プロット : 1.5 × IQR を超えるデータ．

2.7.2.3.2.2 体重

海外反復投与試験 (M0615) で, 外国人健康成人を対象に反復投与した時の血漿中ルストロンボパグ濃度データからモデルに依存しない方法で算出した CL/F と体重との関係を図 2.7.2.3-5 に示す．体重が大きくなるにしたがって CL/F が大きくなる傾向が認められた (回帰式 CL = 0.357 × 体重 $^{1.03}$).

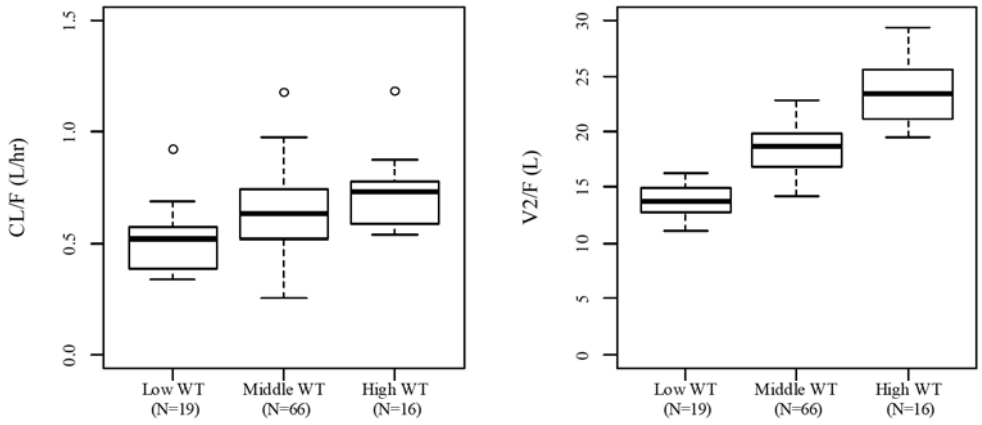
図 2.7.2.3-5 外国人健康成人におけるルストロンボパグの CL/F と体重との関係



日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，体重は CL/F 及び V2/F の統計学的に有意な共変量であった (2.7.2.3.5.1 項参照). 経験ベイズ法により推定した患者個々の CL/F 及び V2/F の分布を体重群ごとに図 2.7.2.3-6 に示す．各体重群 (50 kg 未満，50 kg 以上 70 kg 未満，及び 70 kg 以上) の CL/F の平均値 (範囲) はそれぞれ 0.514 (0.338～0.922)，0.634 (0.250～1.18)，0.722 (0.531～1.18) L/hr，V2/F の平均値 (範囲) はそれぞれ 13.7 (11.1～16.3)，18.6 (14.2～22.8)，23.5 (19.6～29.4) L であり，体重群間で CL/F 及び V2/F に違いが認められた．一方，慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態/薬効力学解析の結果，ルストロンボパグ投与後の血小板数の変化に及ぼす体重の影響は，体重による用量調節を必要とするほど大きくないことが示唆された (2.7.2.3.5.2 項参照).

以上の結果より，ルストロンボパグの薬物動態に体重による変動は認められるものの，その変動が血小板数の変化に与える影響は小さく，体重による用量調節の必要はないと判断した.

図 2.7.2.3-6　慢性肝疾患患者におけるルストロンボパグの CL/F 及び V2/F と体重との関係



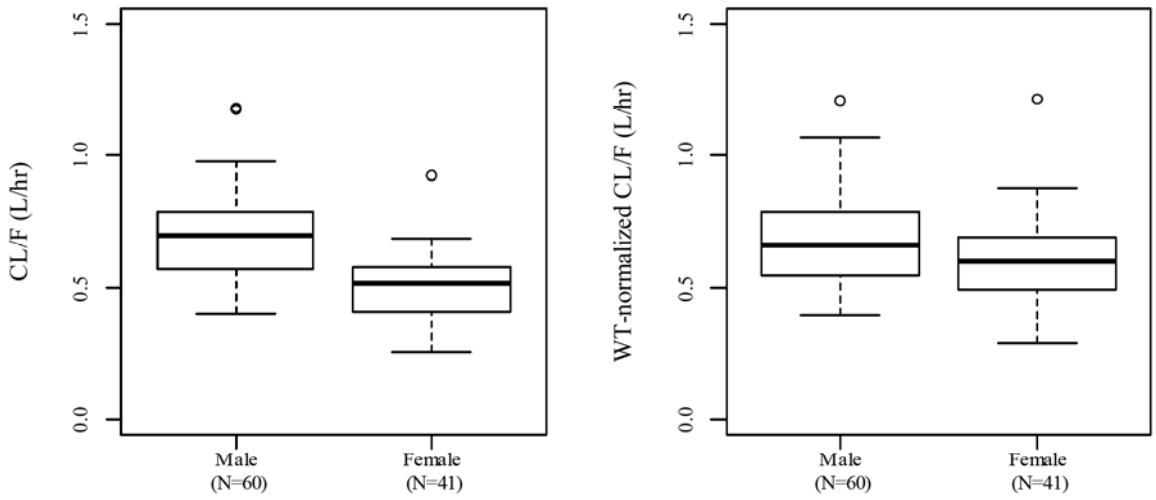
Low WT：50 kg 未満．Middle WT：50 kg 以上 70 kg 未満．High WT：70 kg 以上．中央の太線：中央値．Box：25%値～75%値 [interquartile range (IQR)]．Whisker：1.5 × IQR に含まれる最小値と最大値．プロット：1.5 × IQR を超えるデータ．

2.7.2.3.2.3 性差

日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，性別は CL/F の統計学的に有意な共変量であり，女性の CL/F は男性と比べ 13.9%低いと推定された (2.7.2.3.5.1 項参照)．経験ベイズ法により推定した患者個々の CL/F の分布を性別ごとに図 2.7.2.3-7 に示す. 男性の CL/F の平均値 (範囲) が 0.701 (0.404～1.18) L/hr に対し, 女性では 0.514 (0.250～0.922) L/hr であった．体重はルストロンボパグの薬物動態に及ぼす要因であり (2.7.2.3.2.2 項参照)，慢性肝疾患患者で性差が認められていることから [体重の平均 (範囲)：男性 65.7 (45.0～96.7) kg, 女性 51.3 (37.0～67.4) kg], 体重で補正した CL/F (WT-normalized CL/F) の分布も調べた (図 2.7.2.3-7). 体重で補正した CL/F の平均値 (範囲) は男性で 0.680 (0.396～1.21) L/hr，女性で 0.605 (0.287～1.22) L/hr と性別で大きな違いはなかった.

以上の結果から，ルストロンボパグの薬物動態に性差は認められるものの，その大部分は体重の違いによるもので, 性差そのものは小さく, 性別による用量調節の必要はないと判断した.

図 2.7.2.3-7 慢性肝疾患患者におけるルストロンボパグの CL/F 及び体重補正した CL/F と性別との関係



体重補正した CL/F は式 CL/F/{(WT/62.5)0.75} を用いて算出. 中央の太線:中央値. Box:25%値～75%値 [interquartile range (IQR)]. Whisker : 1.5 × IQR に含まれる最小値と最大値. プロット : 1.5 × IQR を超えるデータ.

2.7.2.3.2.4 肝機能

外国人の肝機能障害患者を対象に，ルストロンボパグの 0.75 mg を単回投与した時の薬物動態を検討した (M0616). 軽度 (Child-Pugh 分類 A) の肝機能障害患者におけるルストロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能正常群と比較し同程度であった．また中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能低下患者におけるルストロンボパグの C_{max} は健康成人と比較し同程度であり，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 20%高かった (2.7.2.2.4.1 項参照).

日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，肝機能は CL/F の統計学的に有意な共変量であり，中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能低下患者の CL/F は，肝機能正常群又は軽度の肝機能低下患者と比較して 12.8%低いと推定された (2.7.2.3.5.1 項参照).

以上の結果から，ルストロンボパグの薬物動態に肝機能障害の影響は認められるものの，その程度は小さく，中等度までの肝機能障害患者に対しては用量調節の必要はないと判断した．なお，高度の肝機能障害患者への投与経験はないことから，高度の肝機能障害患者には慎重に投与する必要がある.

2.7.2.3.2.5 腎機能

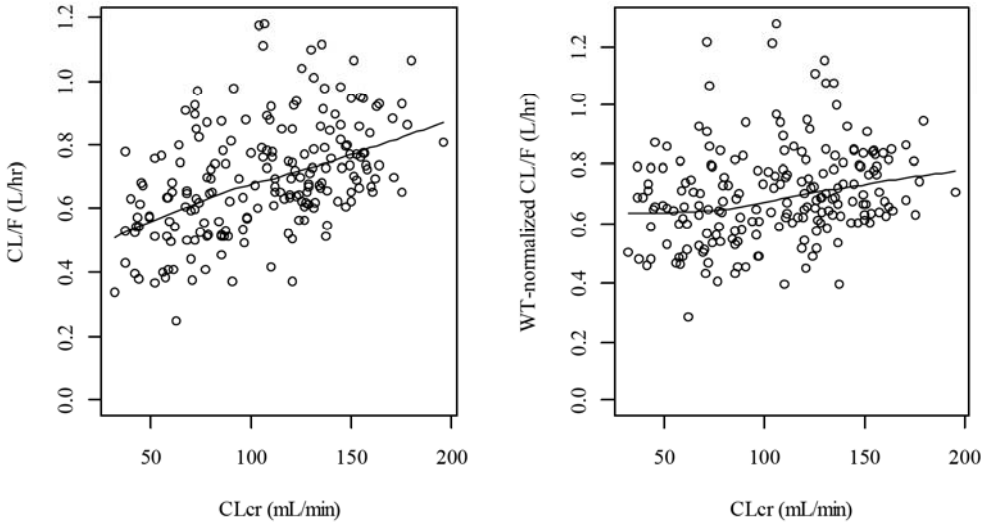
マスバランス試験 (M0619) において，[^{14}C]-ルストロンボパグの 2 mg 単回投与後 336 時間までの投与量に対する放射能の尿中回収率は約 1%であった．この結果より，ルストロンボパグの排泄に及ぼす腎排泄の寄与は小さいことが示唆された (2.7.2.2.2.5 項参照).

日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，クレアチ

ニンクリアランス (CLcr) はCL/Fの統計学的に有意な共変量ではなかった (2.7.2.3.5.1項参照). 経験ベイズ法により推定した被験者個々の CL/F と CLcr との関係を図 2.7.2.3-8 に示す. CL/F は CLcr (31.82～195.87 mL/min) との間に弱い相関が認められた (相関係数 R = 0.459). なお, CLcr の推定式である Cockcroft-Gault 式には体重が含まれており, 一方で, 体重はルストロンボパグの薬物動態に対する影響因子である (2.7.2.3.2.2 項参照). そこで, 体重で補正した CL/F (WT-normalized CL/F) と CLcr との関係も調べた結果 (図 2.7.2.3-8), 両者の相関はほとんどなかった (R = 0.240).

以上の結果より, ルストロンボパグの薬物動態に及ぼす腎機能そのものの影響は小さく, 腎機能障害による用量調節の必要はないと判断した.

図 2.7.2.3-8　健康成人及び慢性肝疾患患者におけるルストロンボパグの CL/F 及び体重補正した CL/F と CLcr との関係



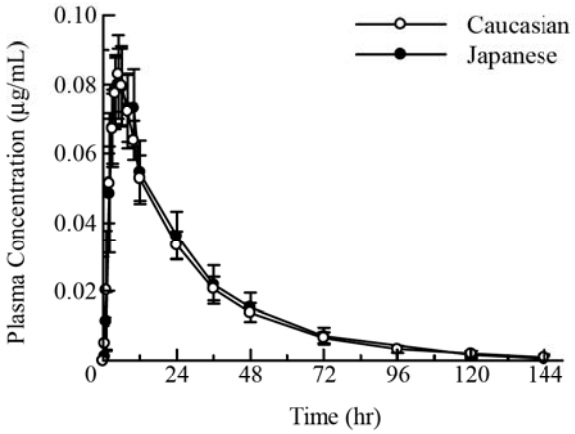
曲線：LOESS smoother 曲線. 体重補正した CL/F は式 $CL/F/\{(WT/62.5)^{0.75}\}$ を用いて算出.

2.7.2.3.2.6 民族差

日本人健康成人男性を対象に本剤の 2 mg を食後単回投与した試験 (M0612) における薬物動態パラメータと, 国内在住の白人健康成人男性に本剤を食後単回投与した試験 (M0614) における薬物動態とを比較した. 日本人及び白人におけるルストロンボパグの血漿中濃度推移を

図 2.7.2.3-9 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す. 分散分析の結果, $t_{1/2,z}$ は白人で長くなる傾向がみられたが, その他の薬物動態パラメータは統計的に有意な差は認められず, 血漿中濃度推移は類似していた.

図 2.7.2.3-9 日本人及び白人におけるルストロンボパグの血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差．白人 8 例．日本人 18 例．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 図 11.4-1]

表 2.7.2.3-1 日本人及び白人におけるルストロンボパグの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	日本人男性 (N=18)	白人男性 (N=8)	比 [a]	比の 90%信頼区間	
				下限	上限
C_{max} (ng/mL)	84.2 (10.7)	85.0 (12.9)	1.01	0.929	1.10
T_{max} (hr)	5.0 (4.0, 10.0)	5.0 (4.0, 6.0)	-	-	-
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	2250 (20.8)	2200 (13.2)	0.976	0.852	1.12
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	2310 (20.0)	2260 (13.7)	0.979	0.857	1.12
$t_{1/2,z}$ (hr)	23.2 (15.0)	29.1 (20.0)	1.26	1.10	1.43
CL/F (L/hr)	0.866 (20.0)	0.886 (13.9)	1.02	0.896	1.17
MRT (hr)	31.2 (13.6)	33.2 (14.5)	1.06	0.964	1.18

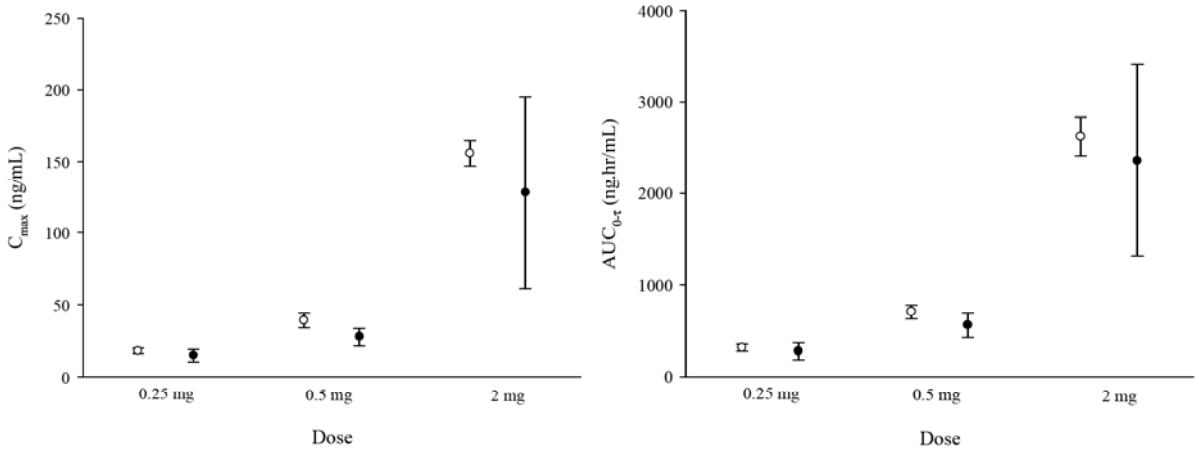
T_{max} 以外は幾何平均値 (%幾何変動係数)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．
[a] 幾何最小二乗平均の比 (白人男性/日本人男性)．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.4-1]

2.7.2.3.2.7 健康成人と患者との薬物動態比較

本剤の 0.25～2 mg を反復投与した時の C_{max} 及び AUC を日本人健康成人 (M0613) と慢性肝疾患患者 (M0623 及び M0625) で比較した (図 2.7.2.3-10)．日本人健康成人と慢性肝疾患患者の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す．その結果，慢性肝疾患患者の反復投与後における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は健康成人と比較してばらつきは大きいものの，大きな差はないことが示唆された．

図 2.7.2.3-10　健康成人及び慢性肝疾患患者におけるルストロンボパグの薬物動態パラメータの比較



算術平均値±標準偏差．○：日本人健康成人 (5～6 例/用量群)．●：日本人慢性肝疾患患者 (5～9 例/用量群)．

表 2.7.2.3-2　健康成人及び慢性肝疾患患者におけるルストロンボパグの薬物動態パラメータ

パラメータ	0.25 mg		0.5 mg		2 mg	
	健康成人 (N=6)	患者 (N=5)	健康成人 (N=5)	患者 (N=6)	健康成人 (N=5)	患者 (N=9)
C_{max} (ng/mL)	18.0 (11.7)	14.3 (32.6)	38.9 (13.7)	27.2 (20.6)	156 (5.7)	115 (53.2)
T_{max} (hr)	6.5 (4.0, 10.0)	8.0 (6.0, 8.0)	6.0 (4.0, 6.0)	8.0 (4.0, 8.0)	4.0 (4.0, 4.0)	6.0 (6.0, 8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	317 (13.0)	266.6 (33.7)	703 (10.4)	548.0 (23.6)	2630 (8.1)	2146 (52.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	30.1 (22.6)	43.9 (22.1)	23.8 (21.2)	31.9 (11.8)	29.3 (26.8)	39.5 (23.5)
CL/F (L/hr)	-	0.938 (33.7)	-	0.912 (23.6)	-	0.932 (52.1)

T_{max} 以外は幾何平均値 (%幾何変動係数)．T_{max} は中央値 (最小値，最大値)．

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 表 11.4-1，添付資料 5.3.5.1-01 表 11.4-8]

2.7.2.3.3 薬物相互作用

2.7.2.3.3.1 ルストロンボパグが他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果，ルストロンボパグの CYP3A4/5，CYP2C8 及び CYP2C9 の代謝に対する阻害が認められた．一方，CYP1A2，2A6 及び 2D6 に対しては時間依存的な阻害が認められたが，CYP 代謝に必要な補酵素である NADPH に非依存的な阻害様式であったことから，CYP を介した相互作用の懸念は低いと考えられた．ルストロンボパグはいずれの CYP 及び UGT 酵素活性に対しても誘導能を示さなかった (2.7.2.2.1.6 及び 2.7.2.2.1.7 項参照)．外国人健康成人を対象とした CYP3A4 の基質であるミダゾラムを用いた薬物相互作用試験 (M0617) の結果，ルストロンボパグの反復投与は CYP3A 活性に対する阻害及び誘導作用を示さなかった (2.7.2.2.5.2 項参照)．CYP2C8 及び CYP2C9 の *in vivo* における評価は実施していないものの，このアイソザイムに対する *in vitro* 阻害能が CYP3A4 と同程度であったことから，ルストロンボパグと CYP2C8 基質及び CYP2C9 基質との相互作用の可能性は低いと判断した．

In vitro 試験の結果，ルストロンボパグは，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 に対し阻害作用を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 50～100, 4.04, 2.63 及び 9.58 μmol/L であった (2.7.2.2.1.9

項参照). これらの IC_{50} 値は，日本人慢性肝疾患患者に 3 mg を経口投与した時の C_{max} [250 ng/mL (0.42 µmol/L)] より 6 倍以上高く，また，ルストロンボパグの血漿たん白結合率も高い (> 99.9%) ことから判断すると，3 mg までの臨床用量ではルストロンボパグは P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．

2.7.2.3.3.2 他剤がルストロンボパグの薬物動態に及ぼす影響

外国人健康成人に本剤 0.75 mg と多価カチオン含有制酸剤 (炭酸カルシウムとして 4 g) を併用した時，ルストロンボパグの薬物動態は変化しなかった．この結果より，制酸剤，ミネラルサプリメント，乳製品などに含まれる多価カチオン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 (2.7.2.2.5.1 項参照).

ルストロンボパグの代謝には CYP4A11 を含む CYP4 系酵素が主に関与することが示された (2.7.2.2.1.5 項参照)．しかしながら，臨床で CYP4 系酵素の阻害及び誘導を介した薬物相互作用の事例はこれまで報告されていないことから，ルストロンボパグにおいても CYP4 系酵素を介した薬物相互作用の起こる可能性は低いと考えられる．また，ルストロンボパグの代謝には一部 CYP3A4 の関与が示唆されるものの，その寄与は小さいと推察されることから (2.6.4.5.7 項参照)，CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響は小さいと考えられる．

In vitro 試験の結果，ルストロンボパグは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された (2.7.2.2.1.8 項参照)．しかしながら，P-gp に対するみかけの膜透過係数比は典型的な P-gp 基質であるジゴキシンと比べ顕著に小さかった (それぞれ 2.6 及び 4.7)．また，P-gp の阻害剤であるベラパミルによりルストロンボパグの輸送は阻害されないことからも，ルストロンボパグは P-gp の弱い基質であることが示唆された．一方，ルストロンボパグは OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された．

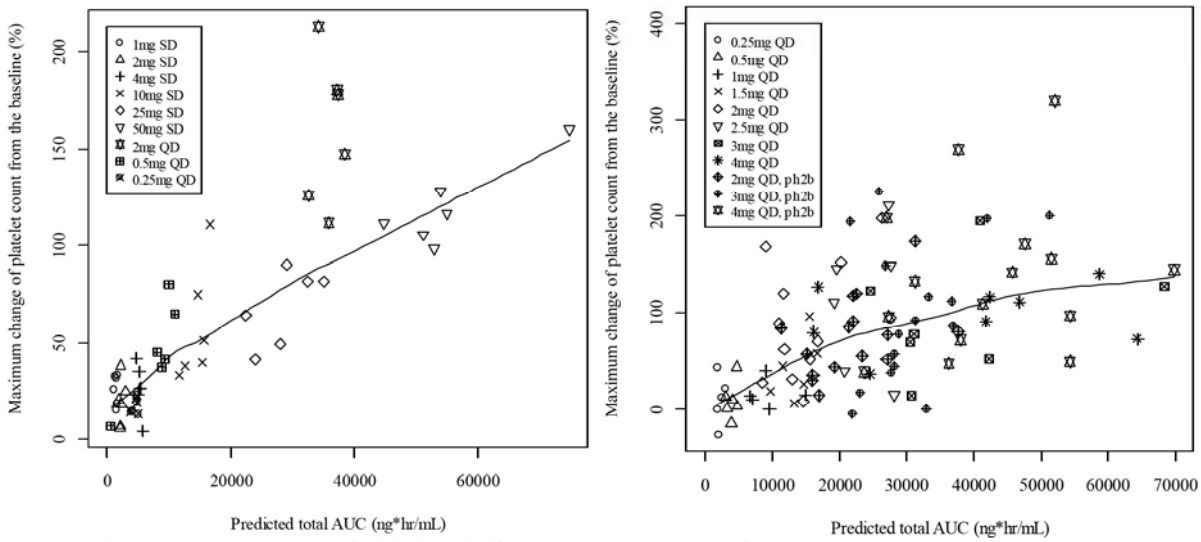
In vitro 試験の結果，ルストロンボパグは主に HSA のジアゼパム及びワルファリンサイトに結合することが推察された (2.7.2.2.1.10 項参照)．なお，4% HSA を用いた [^{14}C]-ルストロンボパグ (1 及び 5 µg/mL) の評価において，たん白結合率は阻害剤 (ジアゼパム及びワルファリン，1 及び 10 µmol/L) の影響を受けなかったことから，たん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる．

2.7.2.3.4 薬力学作用

2.7.2.3.4.1 血小板増加作用

健康成人を対象に本剤を単回又は反復投与した試験 (M0611 及び M0613) 及び慢性肝疾患患者を対象に本剤を反復投与した試験 (M0623 及び M0625) について，血小板数のベースラインからの最大変化率の実測値と被験者個々の薬物動態パラメータから算出した試験期間中の総 AUC との関係を投与群別に図 2.7.2.3-11 に示す．被験者個々の薬物動態パラメータは母集団薬物動態モデルパラメータを用いて経験ベイズ法により推定した．血小板数増加率はルストロンボパグの血漿中の総曝露量と相関し，総曝露が高いほど血小板数のベースラインからの最大変化率は大きくなった．

図 2.7.2.3-11　健康成人及び慢性肝疾患患者における血小板数のベースラインからの最大変化率と総 AUC 予測値の関係



左図：健康成人．右図：慢性肝疾患患者．曲線：LOESS smoother 曲線．SD：単回投与．
QD：1 日 1 回反復投与．

[出典：添付資料 5.3.4.2-02 Figure 4]

2.7.2.3.4.2 血小板機能

慢性肝疾患患者を対象にルストロンボパグを反復投与した試験 (M061B) において，ルストロンボパグ投与により血小板の凝集能及び血小板放出能は変化しなかった (2.7.2.2.6.2 項参照).

2.7.2.3.4.3 QT への影響

健康成人を対象に 6 及び 24 mg を単回投与した時のベースラインからの QTcF はプラセボ群と比較して同程度であった．また，ルストロンボパグの血漿中濃度と ΔΔQTcF との間に相関はみられなかった．これらの結果より，ルストロンボパグは QT 間隔延長を惹起しないことが示された (2.7.2.2.6.1 項参照).

2.7.2.3.5 母集団薬物動態及び薬力学解析

2.7.2.3.5.1 母集団薬物動態解析

[添付資料 5.3.3.5-01]

日本人健康成人及び慢性肝疾患患者を対象とした 7 つの試験 (M0611, M0612, M0613, M061A, M0623，M0625，M0626) の 196 例から得られた血漿中ルストロンボパグ濃度 4013 測定時点のデータに対し母集団薬物動態解析を実施した．196 例のうち，95 例は日本人健康被験者，101 例が日本人慢性肝疾患患者であった．

使用した剤形間の相対 BA に関しては，国内で実施した剤形比較及び食事の影響試験 (M0612, M0614，M061A) における $AUC_{0\text{-}inf}$ を基に算出された，剤形及び食事条件の組み合わせで決まる相対 BA をモデルに考慮した．臨床試験で評価していない剤形及び食事条件を組み合わせた場合の相対 BA は血漿中濃度データから推定した．

母集団薬物動態モデルには，ラグタイムのある 1 次速度の吸収をもつ 3-コンパートメントモデルを選択した．薬物動態の共変量の探索を，年齢，体重，CLcr，性別及び Child-Pugh 分類を候補とし検討した．薬物動態パラメータと年齢，体重，及び CLcr との関係を説明するために power model を，薬物動態パラメータと性別及び Child-Pugh 分類との関係を説明するために productive model を用いた．薬物動態パラメータに及ぼす体重の効果はいくつかの共変量の効果と相関し分離評価が困難であることから，CL/F 及び V2/F と体重との関係に対し経験的なアロメトリック関係を適用した．その結果，CL/F には体重，性別及び Child-Pugh 分類が，V2/F には体重及び年齢が共変量であった．

母集団薬物動態解析で構築した最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3-3 に示す．

表 2.7.2.3-3　母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	%RSE	パラメータ	推定値	%RSE
CL/F (L/hr)	0.725	2.1	CL/F の共変量効果		
V2/F (L)	17.6	4.3	体重	0.750	固定値 [d]
Q3/F (L/hr)	0.626	16.3	性別	0.861	5.0
V3/F (L)	6.28	9.0	Child-Pugh 分類	0.872	4.3
Q4/F (L/hr)	0.0319	10.3	V2/F の共変量効果		
V4/F (L)	2.94	4.6	年齢	0.332	17.0
KA (hr^{-1})			体重	1.00	固定値 [d]
溶液食後	0.167	6.3	CL/F の個体間変動 (%)	21.8	14.7
溶液食後以外	0.316	6.2	V2/F の個体間変動 (%)	11.8	45.8
Lag time (hr)	0.199	3.0	KA の個体間変動 (%)	34.4	20.5
F1 (相対 BA)			対数誤差モデルの残差誤差 (%)	34.4	20.5
溶液空腹	1.00	固定値 [a]			
溶液食後	0.884	固定値 [b]			
2mg 錠空腹	0.931	固定値 [c]			
2mg 錠食後	0.857	固定値 [c]			
10mg 錠食後	0.700	固定値 [b]			
1mg 錠空腹	0.950	固定値 [b]			
1mg 錠食後	0.997	4.8%			
4mg 錠空腹	0.915×0.950	固定値 [b,c]			
4mg 錠食後	0.831×0.950	固定値 [b,c]			
0.25mg 錠食後	0.820×0.884	固定値 [b,c]			

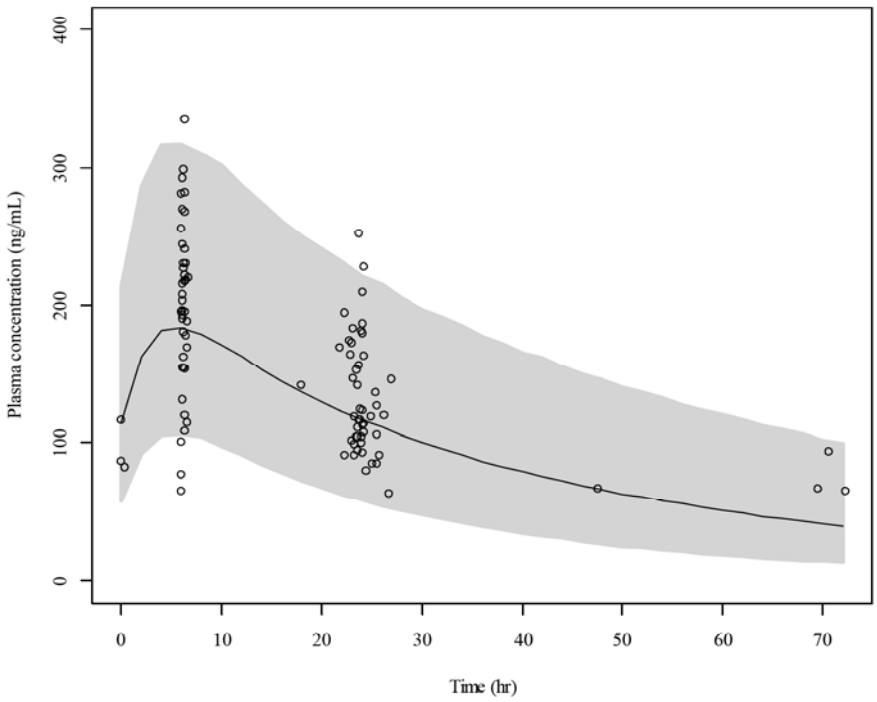
[a] 1 に固定．[b] 健康成人のみのデータから推定．[c] 過去の試験成績を基に固定．[d] 経験的なアロメトリックの関係を利用．%RSE：標準誤差との相対値 (%)．CL/F：みかけの全身クリアランス．V2/F：みかけの中央コンパートメントの分布容積．Q3/F 及び Q4/F：みかけのコンパートメント間のクリアランス．V3/F 及び V4/F：みかけの末梢コンパートメントの分布容積．$CL/F = 0.725 \times (体重/62.5)^{0.750} \times 0.861^{性別} \times 0.872^{CPG}$ (性別：男性 ＝0，女性 ＝1．CPG：Child-Pugh 分類，正常又は A＝0，B＝1).

[出典：添付資料 5.3.3.5-01 Table 5]

本モデルを用いて予測される 3 mg 反復投与 7 日目投与後の血漿中濃度の予測と第 3 相試験 (M0631) で得られた 3 mg 反復投与 4～7 日目投与後の血漿中濃度の実測値を図 2.7.2.3-12 に示す．本モデルで予測される 90%予測区間に大部分の実測値が含まれることから，第 1 相試験 (M0611，M0612，M0613，M061A) 及び第 2 相試験 (M0623，M0625，M0626) のデータで構築

した本モデルにより第 3 相試験 (M0631) で得られた血漿中濃度実測値の説明が可能であることが示された.

図 2.7.2.3-12 母集団薬物動態モデルで予測される 3 mg 反復投与 7 日目投与後の血漿中濃度と第 3 相試験 (M0631) の血漿中濃度実測値



○ : 第 3 相試験 (M0631) の 3 mg 反復投与 4～7 日目投与後の実測値. 実線 : 予測の中央値. 灰色 : 90%予測区間. 直前投与回の投与からの経過時間でプロットした.

2.7.2.3.5.2 母集団薬物動態/薬力学解析

[添付資料 5.3.4.2-02]

本剤投与後の血漿中ルストロンボパグ濃度と血小板数との関係を明らかにするため, 国内第 2 相試験 (M0623, M0625, M0626) の慢性肝疾患患者における血小板数データ (101 例から得られた血小板数 1096 測定時点のデータ) と母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.5.1 項参照) により推定した個々のパラメータ値 (経験ベイズ法による推定値) を用い, 母集団薬物動態/薬力学解析を行った. 血漿中濃度と血小板推移の関係を説明する PD モデルには, 血小板の成熟プロセスを説明する 5-コンパートメント (4 つの transit コンパートメントと 1 つの血小板コンパートメント) を用いたモデルを採用した.

効果-濃度の傾きを表す薬効パラメータ (SLOP) の共変量の探索を目的とし, 年齢, 体重, 性別及び Child-Pugh 分類を候補として検討した. SLOP と年齢及び体重との関係を説明するために power model を, 薬物動態パラメータと性別及び Child-Pugh 分類との関係を説明するために productive model を用いた. SLOP に対し統計学的に有意な共変量は見つからなかったことから, 薬効に及ぼす患者背景の影響は小さいと考えられた.

母集団薬力学モデルのパラメータを表 2.7.2.3-4 に示す.

表 2.7.2.3-4　母集団薬力学モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	%RSE
KM (L/hr)	0.0383	13.3
KL (L)	0.00678	26.3
SLOP (mL/μg)	9.33	13.8
PLT0 ($\times 10^4$/μL)	3.82	3.0
KM の個体間変動 (%)	35.5	46.2
KL の個体間変動 (%)	58.9	37.8
SLOP の個体間変動 (%)	61.0	25.1
PLT0 の個体間変動 (%)	24.9	20.7
対数誤差モデルの残差誤差 (%)	9.5	19.6
絶対誤差モデルの残差誤差 ($\times 10^4$/μL)	0.282	48.6

%RSE：標準誤差との相対値 (%)．KM：血小板成熟の 1 次速度定数．KL：血小板消失の 1 次速度定数．SLOP：血漿中ルストロンボパグ濃度の効果に対する傾き．PLT0：血小板数のベースライン．

[出典：添付資料 5.3.4.2-02 Table 5]

体重はルストロンボパグの薬物動態に及ぼす影響因子であることが示唆された. そこで, 3 mg を 1 日 1 回反復投与した時の各体重群 (50 kg 未満，50 kg 以上 70 kg 未満，及び 70 kg 以上) の血小板数推移をシミュレートし，血小板数が治療期間中に 20 万/μL を超える確率及び 9～14 日目で 5 万/μL を超える確率を算出した (表 2.7.2.3-5). 治療期間中に 5 万/μL を超える確率は 79.2%～88.4%と高く，治療期間中に 20 万/μL を超える確率は 0.00%～0.60%と低かった．これらの結果より, ルストロンボパグ投与による血小板数変化に与える体重の影響は小さいと考えられた.

表 2.7.2.3-5　体重ごとの 3 mg 1 日 1 回反復投与における血小板数のシミュレーション結果

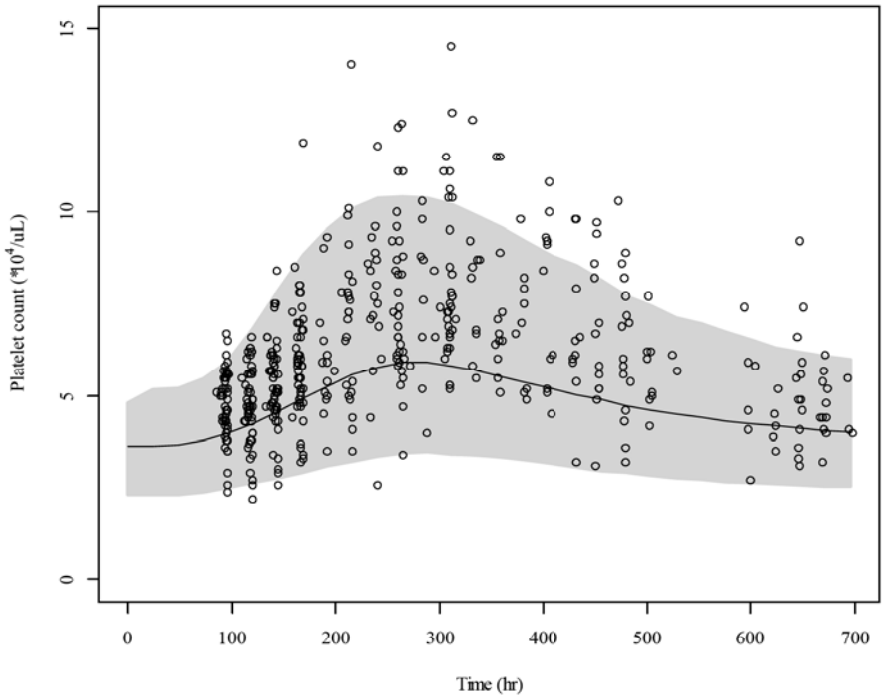
体重	治療期間中に 20 万/μL を超える確率 (%)	9～14 日目で 5 万/μL を超える確率 (%)
50 kg 未満	0.60	88.4
50 kg 以上 70 kg 未満	0.20	83.4
70 kg 以上	0.00	79.2

7 日間反復投与．ただし，投与開始 5～7 日目の血小板数が 5 万/μL 以上かつベースラインから 2 万/μL 以上増加した時に投与は中止されるように予測した.

[出典：添付資料 5.3.4.2-02 Table 7]

本モデルを用いて予測される 3 mg 反復投与 (最大 7 日間投与) 時の血小板数の予測と第 3 相試験 (M0631) で得られた血小板数実測値を図 2.7.2.3-13 に示す. 本モデルの 90%予測区間に大部分の実測値が含まれることから，第 2 相試験 (M0623，M0625，M0626) のデータで構築した本モデルにより第 3 相試験 (M0631) で得られた血小板数実測値の説明が可能であることが示された.

図 2.7.2.3-13 母集団薬物動態/薬効力学モデルで予測される 3 mg 反復投与 (最大 7 日間投与) 時の血小板数と第 3 相試験 (M0631) の血小板数実測値



○：第 3 相試験 (M0631) の実測値．実線：予測の中央値．灰色：90%予測区間．
初回投与からの経過時間でプロットした．投与開始 5～7 日目の血小板数が 5 万/μL 以上かつベースラインから 2 万/μL 以上増加したとき時に投与は中止されるように予測した．

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施しなかった．

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0611 (日本)	液剤 /A73001	安全性，薬物動態	二重盲検，プラセボ対照，単回投与	47/36 (36/0)	日本人健康成人男性 (実薬群 24.8 歳，20-34；プラセボ群 24.5 歳，21-32)	1 mg	44.9 (29.1)	4.0 (3.5, 4.0)	1180 (21.1)	1340 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)	5.3.3.1-01
						2 mg	89.7 (15.8)	3.8 (3.5, 4.0)	2040 (15.4)	2210 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)	
						4 mg	213 (5.7)	3.8 (3.5, 4.0)	4840 (7.9)	5290 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)	
						10 mg	593 (16.0)	3.5 (3.5, 4.0)	13800 (16.2)	15200 (17.1)	21.2 (9.1)	0.657 (17.1)	
						25 mg	1230 (22.5)	4.0 (3.5, 6.0)	26400 (22.9)	28300 (24.1)	19.3 (7.9)	0.883 (24.1)	
						50 mg	2140 (16.3)	4.0 (3.5, 6.0)	48700 (17.8)	53500 (19.5)	21.1 (19.4)	0.934 (19.4)	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0613 (日本)	2 mg 錠 /A8101，液剤/A73001	安全性，薬物動態	二重盲検，プラセボ対照，反復投与 (1日1回14日間)	24/18 (18/0)	日本人健康成人男性 (実薬群 26.4 歳，20-37；プラセボ群 28.7 歳，21-37)	液剤，0.25 mg 反復投与 (Day 1)	8.48 (6.8)	8.0 (5.0, 10.0)	135 (8.1)	-	-	-	5.3.3.1-02
						液剤，0.25 mg 反復投与 (Day 7)	19.7 (5.3)	8.0 (4.0, 10.0)	333 (11.9) [b]	-	-	-	
						液剤，0.25 mg 反復投与 (Day 14)	18.0 (11.7)	6.5 (4.0, 10.0)	317 (13.0) [b]	-	27.8 (6.5)	-	
						液剤，0.5 mg 反復投与 (Day 1)	19.2 (9.6)	8.0 (5.0, 10.0)	327 (7.1)	-	-	-	
						液剤，0.5 mg 反復投与 (Day 7)	34.9 (13.6)	8.0 (5.0, 10.0)	657 (12.8) [b]	-	-	-	
						液剤，0.5 mg 反復投与 (Day 14)	38.9 (13.7)	6.0 (4.0, 6.0)	703 (10.4) [b]	-	32.0 (10.2)	-	
						2 mg 錠，2 mg 反復投与 (Day 1)	78.3 (16.7)	4.0 (4.0, 10.0)	1280 (12.3)	-	-	-	
						2 mg 錠，2 mg 反復投与 (Day 7)	159 (16.6)	4.0 (4.0, 10.0)	2670 (12.6) [b]	-	-	-	
						2 mg 錠，2 mg 反復投与 (Day 14)	156 (5.7)	4.0 (4.0, 4.0)	2630 (8.1) [b]	-	30.1 (11.7)	-	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [b] $AUC_{0\text{-}\tau}$.

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0614 (日本)	液剤 /A73001, 0.1 mg 錠 /A8Y01, 0.25 mg 錠 /A8Y02, 2 mg 錠 /A8101	薬物動態，剤形比較	2 mg 群：非盲検，単回投与	8/8 (8/0)	白人健康成人男性 (2 mg 群 26.8 歳, 24-32；0.1 mg 群 34.3 歳, 25-42；0.25 mg 群 31.9 歳, 25-43)	2 mg 錠, 2 mg	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 群及び 0.25 mg 群：非盲検, 2 群 2 期クロスオーバー法，単回投与	20/20 (20/0)		0.1 mg 錠, 0.1 mg	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)	
						液剤, 0.1 mg	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 錠, 0.25 mg	6.60 (12.5)	5.5 (4.0, 10.0)	194 (17.6)	201 (17.7)	29.5 (25.2)	1.24 (17.6)	
						液剤, 0.25 mg	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] T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0615 (米国)	0.25 mg 錠 /A8Y02	安全性，薬物動態	二重盲検，プラセボ対照，反復投与 (1 日 1 回 14 日間)	32/24 (17/7)	外国人健康成人 (0.25 mg 群 39.3 歳，27-48；0.5 mg 群 35.2 歳，28-47；0.75 mg 群 40.0 歳，29-54；1 mg 群 35.5 歳，21-50)	0.25 mg 反復投与 (Day 1)	6.73 (20.0)	5.00 (4.00, 10.00)	94.8 (19.8)	-	-	-	5.3.3.1-04
						0.25 mg 反復投与 (Day 7)	12.2 (27.7)	4.50 (3.00, 5.00)	194 (29.9) [b]	-	-	1.29 (29.8)	
						0.25 mg 反復投与 (Day 14)	11.5 (20.9)	5.00 (5.00, 6.00)	190 (20.3) [b]	-	29.4 (5.9)	1.32 (20.2)	
						0.5 mg 反復投与 (Day 1)	12.5 (14.7)	5.00 (5.00, 6.00)	182 (14.2)	-	-	-	
						0.5 mg 反復投与 (Day 7)	22.4 (14.6)	5.00 (4.93, 8.00)	370 (14.6) [b]	-	-	1.35 (14.7)	
						0.5 mg 反復投与 (Day 14)	21.8 (16.6)	5.00 (4.00, 5.00)	347 (17.6) [b]	-	28.3 (10.3)	1.44 (17.8)	
						0.75 mg 反復投与 (Day 1)	22.8 (14.6)	5.00 (4.00, 6.00)	287 (16.5)	-	-	-	
						0.75 mg 反復投与 (Day 7)	37.0 (23.1)	5.00 (4.00, 5.00)	564 (22.6) [b]	-	-	1.33 (22.6)	
						0.75 mg 反復投与 (Day 14)	35.5 (18.6)	4.50 (4.00, 8.00)	528 (24.3) [b]	-	27.0 (12.2)	1.42 (24.3)	
						1 mg 反復投与 (Day 1)	29.0 (15.0)	5.00 (4.00, 6.07)	423 (20.6)	-	-	-	
						1 mg 反復投与 (Day 7)	52.8 (20.1)	4.50 (3.00, 6.00)	833 (19.8) [b]	-	-	1.20 (19.7)	
						1 mg 反復投与 (Day 14)	50.9 (9.2)	4.00 (3.00, 5.00)	769 (2.7) [b]	-	27.6 (15.8)	1.30 (2.2)	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [b] $AUC_{0\text{-}\tau}$.

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数(男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0619 (米国)	液剤 /60140JUL10-01	薬物動態	非盲検，単回投与	7/7 (7/0)	外国人健康成人 (25 歳，30-37)	2 mg (100 μCi)	66.2 (25.6)	5.00 (4.00, 10.00)	1870 (29.6)	1880 (30.1)	25.7 (6.9)	1.07 (29.9%)	5.3.3.1-05
M0623 (日本)	0.25 mg 錠 /A0701	有効性，安全性	非盲検，反復投与	34/34 (21/13)	日本人慢性肝疾患患者 (68.4 歳, 51-84)	0.25 mg 反復投与	14.3 (32.6)	8.0 (6.0, 8.0)	266.6 (33.7) [b]	-	43.9 (22.1)	0.938 (33.7)	5.3.5.1-01
						0.5 mg 反復投与	27.2 (20.6)	8.0 (4.0, 8.0)	548.0 (23.6) [b]	-	31.9 (11.8)	0.912 (23.6)	
						1 mg 反復投与	72.6 (39.5)	8.0 (6.0, 8.0)	1352 (36.6) [b]	-	36.0 (25.9)	0.740 (36.6)	
						1.5 mg 反復投与	99.6 (40.7)	7.0 (6.0, 8.0)	1843 (30.2) [b]	-	38.5 (22.8)	0.814 (30.2)	
						2 mg 反復投与	115 (53.2)	6.0 (6.0, 8.0)	2146 (52.1) [b]	-	39.5 (23.5)	0.932 (52.1)	
M0625 (日本)	0.25 mg 錠 /A0701, 2 mg 錠/A9Y01	有効性，安全性	非盲検，反復投与	21/21 (12/9)	日本人慢性肝疾患患者 (68.0 歳, 50-82)	2.5 mg 反復投与	182 (25.0)	7.0 (4.0, 8.0)	3540 (24.5) [b]	-	-	0.706 (24.5)	5.3.5.1-02
						3 mg 反復投与	250 (32.0)	6.0 (2.0, 8.0)	4799 (32.9) [b]	-	-	0.625 (32.9)	
						4 mg 反復投与	342 (27.1)	6.0 (4.0, 8.0)	6264 (34.7) [b]	-	-	0.639 (34.7)	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [b] $AUC_{0\text{-}\tau}$.

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0626 (日本)	1 mg 錠/S12003	有効性，安全性	二重盲検，反復投与	61/46 (27/19)	日本人慢性肝疾患患者 (2 mg 群 66.0 歳，54-80；3 mg 群 66.8 歳，53-80；4 mg 群 65.1 歳，49-81 歳；プラセボ群 70.9 歳，51-85 歳)	2 mg 反復投与	-	-	-	-	35.5 (17.6)	-	5.3.5.1-03
						3 mg 反復投与	-	-	-	-	38.3 (18.7)	-	
						4 mg 反復投与	-	-	-	-	36.5 (20.8)	-	
M0616 (米国)	0.25 mg 錠/A9Y01	薬物動態	非盲検，単回投与	24/24 (18/6)	外国人健康成人，肝機能障害患者 (54.9 歳，43-65)	0.75 mg，健康成人	14.9 (30.9)	4.00 (4.00, 5.00)	322.1 (21.3)	328.4 (20.6)	25.0 (6.7)	2.28 (20.7)	5.3.5.4-01
						0.75 mg，軽度肝機能障害	15.4 (29.8)	5.00 (4.00, 5.00)	336.8 (25.8)	344.1 (25.6)	25.4 (12.7)	2.18 (25.6)	
						0.75 mg，中等度肝機能障害	14.9 (29.8)	4.00 (3.00, 5.00)	379.0 (27.3)	395.6 (28.7)	31.3 (17.5)	1.90 (28.8)	
M0618 (米国)	0.25 mg 錠/A9401	食事の影響，Caとの薬物相互作用	非盲検，3群3期クロスオーバー法，単回投与	15/15 (7/8)	外国人健康成人 (34.0 歳，19-70 歳)	0.75 mg，空腹時投与	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，食後投与	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，Ca 併用時	20.5 (29.0)	4.0 (4.0, 8.0)	505 (20.3)	528 (20.1)	23.1 (13.9)	1.42 (20.1)	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録数/PK解析対象数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	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) [a]						試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
M0617 (米国)	0.25 mg 錠 /A9401	薬物相互作用	非盲検，上乗せクロスオーバー法，単回投与	15/15 (13/2)	外国人健康成人 (34.9 歳，24-55 歳)	0.75 mg，ミダゾラム併用時	34.6 (28.6)	5.0 (0.5, 12.0)	524.6 (24.8) [b]	-	-	1.43 (24.8)	5.3.3.4-01
M061D (日本)	3 mg 錠 /S13013	薬力学	二重盲検，プラセボ及び実薬陽性対照，4 群 4 期クロスオーバー法，単回投与	60/60 (60/0)	日本人健康成人 (35.2 歳，20-49 歳)	6 mg	232 (16.5)	4.0 (4.0, 10.0)	3504 (14.7)	-	-	-	5.3.4.1-01
						24 mg	1030 (18.0)	4.0 (3.0, 10.0)	15170 (17.0)	-	-	-	
M061B (日本)	3 mg 錠 /S13013	薬力学	非盲検，反復投与	8/8 (5/3)	日本人慢性肝疾患患者 (71.0 歳，56-83 歳)	3 mg	244 (27.0)	8.0 (6.0, 8.0)	4645 (30.2) [b]	-	-	0.646 (30.2)	5.3.4.2-01

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値). [b] $AUC_{0\text{-}\tau}$.