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）

2.4　非臨床試験の概括評価

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.4　非臨床試験の概括評価 6
2.4.1　非臨床試験計画概略 6
2.4.2　薬理試験 8
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 8
2.4.2.1.1　In vitro 薬理試験 8
2.4.2.1.2　In vivo 薬理試験 9
2.4.2.2　副次的薬理試験 9
2.4.2.3　安全性薬理試験 10
2.4.2.3.1　心血管系機能に関する安全性薬理試験 10
2.4.2.3.2　中枢神経系機能に関する安全性薬理試験 10
2.4.2.3.3　呼吸機能に関する安全性薬理試験 10
2.4.2.3.4　腎機能に関する安全性薬理試験 10
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 11
2.4.3　薬物動態試験 11
2.4.3.1　分析法 11
2.4.3.2　吸収 11
2.4.3.3　分布 13
2.4.3.4　代謝 13
2.4.3.5　排泄 16
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用 16
2.4.4　毒性試験 17
2.4.4.1　単回投与毒性試験 17
2.4.4.2　反復投与毒性試験 18
2.4.4.3　遺伝毒性試験 18
2.4.4.4　がん原性試験 19
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 19
2.4.4.5.1　受胎能及び初期胚発生に関する試験 19
2.4.4.5.2　胚・胎児発生に関する試験 19
2.4.4.5.3　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 20
2.4.4.6　局所刺激性試験及びその他の試験 20
2.4.4.7　不純物に関する評価 20
2.4.5　動物とヒトの全身曝露量の比較 21
2.4.6　総括及び結論 22
2.4.7　参考文献 28

表目次

表 2.4-1　アバトロンボパグの毒性試験プログラム.....7
表 2.4-2　アバトロンボパグ原薬に混在し得る 8 種類の不純物に関する in vitro 変異原性評価の要約.....21
表 2.4-3　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ヒトの安全域.....22

図目次

図 2.4-1　アバトロンボパグの推定代謝経路.....15

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）
AAG	α1- acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白質
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
APD	action potential duration	活動電位持続時間
ATPase	adenosine triphosphatase	アデノシントリホスファターゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	–
BSEP	bile salt export pump	–
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCK_2	Cholecystokinin 2	コレシストキニン 2
CD62P	P-selectin	P-セレクチン
CL_p	total plasma clearance	総血漿クリアランス
c-Mpl	MPL, thrombopoietin receptor	MPL、トロンボポエチン受容体
CRH1	membrane-distal cytokine receptor homology domain	膜遠位サイトカイン受容体相同ドメイン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
dV/dt_{max}	maximum upstroke velocity	最大立ち上がり速度
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
ECL	enterochromaffin-like	消化管クロム親和性細胞様
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FEED	fertility and early embryonic development to implantation	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GG	γ-globulin	γ-グロブリン
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
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counter (counting)	液体シンチレーションカウンター(計数)
MATE	multidrug and toxin extrusion	–
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance protein	–

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
OAT	organic anion transporter	−
OATP	organic anion transporting polypeptide	−
OCT	organic cation transporter	−
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPND	pre- and postnatal development, including maternal function	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する
rhTPO	recombinant human thrombopoietin	組換え型ヒトトロンボポエチン
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	終末相半減期
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
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase	UDP グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

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 及び YM-301477）は、血小板産生の主要な生理的制御因子であるトロンボポエチン（TPO）と同様な生物学的効果を発揮する、経口投与が可能な低分子トロンボポエチン受容体（c-Mpl）作動薬である。TPO は、造血幹細胞上、巨核球系列の細胞上及び血小板上に発現する c-Mpl への結合とその活性化を介して、巨核球形成作用及び血小板産生作用を示す。アバトロンボパグは TPO の結合とは異なる作用機序によりヒト c-Mpl を活性化してシグナル伝達を刺激し、TPO と同様な生物学的効果を発揮する。アバトロンボパグの適応症は、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症」である。

アバトロンボパグの非臨床試験は、臨床での安全性を担保するようデザインされた、薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態（PK）試験及び毒性試験からなる。非臨床試験は該当する ICH ガイドラインに準拠して実施した。全ての重要な毒性試験及び腎機能に関する安全性薬理試験を除く一連の安全性薬理試験は、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、全ての GLP 適用試験は、経済協力開発機構（OECD）加盟国内の試験施設で実施した。

効力を裏付ける試験として、in vitro では、ヒト c-Mpl を発現する組換え型 Ba/F3 マウスプロ B 細胞（ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞）の増殖、ヒト造血前駆細胞の巨核球への分化、及びヒト c-Mpl を介したシグナル伝達に対するアバトロンボパグの作用を検討した。また、種特異性及び c-Mpl 上のアバトロンボパグの結合部位の特性についても検討した。In vivo では、ヒトの造血幹細胞（胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞）を移植した NOD/SCID マウスを用いてアバトロンボパグの血小板産生作用を検討した。

副次的薬理試験として、in vitro 結合特異性を検討した。また、セクレチン作動性作用及びコレシストキニン 2（CCK_2）作動性／拮抗性作用を評価する機能アッセイ、並びに Na^+/K^+-アデノシントリホスファターゼ（ATPase）及び H^+/K^+-ATPase の酵素アッセイも実施した。さらに、in vitro 血小板活性化作用及び血小板凝集作用も検討した。

安全性薬理試験として、in vitro では電気生理学的試験 2 試験を実施し、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）電流及び単離モルモット乳頭筋の活動電位パラメータに対するアバトロンボパグの作用の有無について評価した。In vivo では覚醒下のイヌを用いて心血管系機能及び呼吸機能、並びに覚醒下のラットを用いて中枢神経系機能に対するアバトロンボパグの作用を検討した。さらに、イヌを用いてアバトロンボパグの腎機能に対する作用を検討した。

アバトロンボパグの in vivo PK 試験をマウス、ラット（アルビノ及び有色）、イヌ及びカニクイザルを用いて実施した。反復経口投与したときの PK 評価には、トキシコキネティクス（TK）の結果を用いた。バリデーション済みの分析法で血漿中濃度を測定した。In vivo でのアバトロンボパグの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を評価するために、^{14}C 標識アバト

ロンボパグ（[^{14}C］アバトロンボパグ）を用いた。アバトロンボパグの in vitro 代謝を肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて検討し、チトクローム P450（CYP）アイソフォームに対するアバトロンボパグの誘導能及び阻害能を評価した。ヒト肝ミクロソームを用いて、アバトロンボパグの UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害能を評価した。ヒトトランスポーター遺伝子を発現させた細胞又は膜小胞を用いて、アバトロンボパグがトランスポーターの基質であるか否か及びアバトロンボパグによるヒトトランスポーターの阻害能について評価した。非臨床試験では特記しない限り、アバトロンボパグマレイン酸塩を用いた。本 CTD ではアバトロンボパグ及び［^{14}C］アバトロンボパグの用量及び濃度を、フリー体換算量で表記した。

アバトロンボパグの毒性は、該当する地域のガイドライン及び ICH ガイドラインに基づき、適切とされる全ての毒性評価項目を設定した、包括的な一連の毒性試験で評価した。アバトロンボパグは予定臨床投与経路である経口投与により投与した。アバトロンボパグの毒性試験プログラムを表 2.4-1 に示す。

表 2.4-1　アバトロンボパグの毒性試験プログラム

Study Type and Duration	**Route of Administration**	**Species**	**GLP Compliance**
Single-dose Toxicity Studies	Oral	F344 Rat Monkey	Yes
Repeated-dose Toxicity Studies			
5 – 8 days	Oral	Mouse F344 Rat Dog Monkey	Yes/No[a]
2 weeks	Oral	Mouse	Yes
4 weeks	Oral	F344 Rat Dog Monkey	Yes
13 weeks	Oral	Mouse SD Rat Monkey	Yes
26 weeks	Oral	SD Rat	Yes
52 weeks	Oral	Monkey	Yes
Genotoxicity Studies			
Ames assay	In vitro	Bacteria[b]	Yes
In vitro chromosome aberration test	In vitro	Human Lymphocytes	Yes
In vivo micronucleus test	Oral	SD Rat	Yes
Carcinogenicity Studies	Oral	Mouse SD Rat	Yes
Reproductive and Developmental Toxicity Studies			
Fertility and early embryonic development	Oral	SD Rat	Yes
Embryo-fetal development	Oral	SD Rat Rabbit	Yes[c]
Prenatal and postnatal development	Oral	SD Rat	Yes
Local Tolerance Studies			
Skin irritation	Dermal	Rabbit	Yes
Ocular irritation	Eye	Rabbit	Yes

Study Type and Duration	Route of Administration	Species	GLP Compliance
Other Studies			
Toxicity studies on impurities			
Ames assay	In vitro	Bacteria	Yes/No
Skin sensitization	Intradermal	Guinea pig	Yes
Phototoxicity	Oral	Long-Evans Rat	Yes
Mechanistic studies	Oral Oral, and Intraduodenal	Mouse SD Rat	No

F344 = Fischer 344, GLP = Good Laboratory Practice, SD = Sprague Dawley.
a: Study conducted in rat was non-GLP.
b: S*almonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 and *Escherichia coli* WP2 *uvrA*.
c: Except for range-finding studies.

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1　In vitro 薬理試験

In vitro で、ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞の増殖、ヒト造血前駆細胞の巨核球への分化、及びヒト c-Mpl を介したシグナル伝達に対するアバトロンボパグの作用を検討した。種特異性及び c-Mpl 上のアバトロンボパグの結合部位の特性についても検討した（2.6.2.2.1 項）。

アバトロンボパグ及び組換え型ヒトトロンボポエチン（rhTPO）はともに、ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞を増殖させ、50%有効濃度（EC_{50}）はそれぞれ 3.3 nmol/L 及び 0.065 nmol/L であった（SK-971417）。また、アバトロンボパグ及び rhTPO は、ヒト造血前駆細胞である臍帯血 CD34 陽性細胞のヒト巨核球への分化を促進し、EC_{50} はそれぞれ 25.0 nmol/L 及び 0.122 nmol/L であった（SK-971454）。しかし、アバトロンボパグはヒト臍帯血 CD34 陽性造血前駆細胞の巨核球以外への分化を促進しなかった（SK-971453）。アバトロンボパグは、血小板産生に重要な巨核球の成熟過程で、ヒト造血前駆細胞［顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）動員ヒト末梢血 CD34 陽性細胞］の倍数体巨核球への分化を促進した（SK-971628）。さらに、rhTPO 単独添加時と比べてアバトロンボパグと rhTPO 共添加時に巨核球数が増加したことから、血小板産生に対してアバトロンボパグと rhTPO の併用による上乗せ効果が示唆された（Fukushima-Shintani, 2008）。

ヒト c-Mpl 上のアバトロンボパグの結合部位は rhTPO の結合部位と異なることが示された（SK-971455）。TPO は c-Mpl の膜遠位サイトカイン受容体相同ドメイン（CRH1）に結合し（Sabath, 1999）、rhTPO は評価した全ての動物種（ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ビーグル犬、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、チンパンジー、ブタ及びヒトを含む）の血小板で STAT5 のチロシンリン酸化を誘導した（SK-010015、SK-010014、SK-971444、SK-971447、SK-971462、SK-971484）。一方、アバトロンボパグは高い種特異性を示し、ヒト及びチンパンジーでのみ作用を示した（SK-971447、SK-971462）。さらに、ヒト c-Mpl の試験結果から、アバトロンボパグの種特異的な作用は、ヒト

c-Mpl の膜貫通ドメインの 499 番目のヒスチジンアミノ酸残基（His^{499}）に依存すると示唆された。His^{499} はヒト及びチンパンジーで保存されているが、他の動物種にはみられない（Zhang, 2008）。アバトロンボパグは、マウス Met^{1}-Ser^{496}／ヒト Ala^{506}-Pro^{635} キメラ c-Mpl 又はヒト Met^{1}-Trp^{491}／マウス Ile^{483}-Pro^{625} キメラ c-Mpl を発現する Ba/F3 細胞の増殖を促進しなかった。

アバトロンボパグはヒト c-Mpl に結合すると、STAT3、STAT5 及び ERK のチロシン又はスレオニンのリン酸化の誘導を介してシグナル伝達に影響を及ぼすことが示唆された（SK-971447、SK-971493）。これらの結果から、アバトロンボパグはヒト c-Mpl の作用部位での相互作用を介し、2 つの異なる下流シグナル伝達経路である JAK-STAT 及び SHC-Ras-Raf-ERK を活性化することが示された。

2.4.2.1.2　In vivo 薬理試験

ヒトの造血幹細胞（胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞）を移植した NOD/SCID マウスを用いて、アバトロンボパグの血小板産生作用を検討した（2.6.2.2.2 項）。移植マウスにアバトロンボパグを 2 週間反復経口投与したとき、ヒト血小板数が増加し、Day 14 には 0.85 mg/kg/day で約 2.7 倍、2.5 mg/kg/day で約 3.0 倍になった。アバトロンボパグの投与を中止すると、ヒト血小板数はほぼ投与前のレベルに戻った（SK-971435）。

2.4.2.2　副次的薬理試験

アバトロンボパグの副次的薬理作用を検討するために（2.6.2.3 項）、パネルを用いた結合アッセイ、機能アッセイ及び酵素アッセイを実施した。これらの試験で、アバトロンボパグの血小板凝集作用及び血小板活性化作用も検討した。

86 の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルからなるパネルを用いて、アバトロンボパグの結合を 1 及び 10 µmol/L で検討した。セクレチン作動性作用及び CCK_2 作動性／拮抗性作用の機能アッセイ、並びに Na^+/K^+-ATPase 及び H^+/K^+-ATPase の酵素アッセイも実施した（929084）。アバトロンボパグ 1 µmol/L で顕著な作用（50%超の阻害又は活性化）は認められなかった。アバトロンボパグ 10 µmol/L で顕著な結合（50%以上の阻害）が認められたのは、アデノシン A3（A_3）受容体、1 型アンギオテンシン II（AT_1）受容体、CCK_2 受容体、ムスカリン 4（M_4）受容体、ニューロキニン 2（NK_2）受容体、ニューロキニン 3（NK_3）受容体、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）5A（$5\text{-}HT_{5a}$）受容体及び N 型 Ca^{2+}チャネルであった。アバトロンボパグは CCK_2 受容体拮抗性作用を有し、50%阻害濃度（IC_{50}）は 7.0 µmol/L であった。アバトロンボパグは、10 µmol/L まで Na^+/K^+-ATPase への影響及びセクレチン作動性作用を示さず、100 µmol/L まで H^+/K^+-ATPase に対して阻害作用を示さなかった。

アバトロンボパグの血小板凝集作用を評価した（SK-971615）。アバトロンボパグは、既知の血小板凝集誘導物質であるアデノシン二リン酸（ADP）の非存在下及び存在下のいずれにおいても、血小板凝集を誘導及び促進しないことが示された。一方、rhTPO は ADP の非存在下で顕著な血小板凝集を誘導し、また ADP 誘導性血小板凝集を促進させた。

In vitro（SK-971614）及び in vivo（SK-971507）で、P - セレクチン（CD62P）の発現に基づいたヒト血小板機能に対するアバトロンボパグの作用を検討した。CD62P は、血小板が活性化すると速やかに細胞膜に移動するため、血小板活性化マーカーとして使用される。これらの試験で、アバトロンボパグはヒト血小板上の CD62P の発現を顕著に誘導しなかったが、rhTPO は顕著に CD62P の発現を誘導した。

2.4.2.3　安全性薬理試験

In vitro 及び in vivo で心血管系、呼吸系、中枢神経系及び腎機能に対するアバトロンボパグの影響の有無を検討した。（2.6.2.4 項）。

2.4.2.3.1　心血管系機能に関する安全性薬理試験

hERG 遺伝子導入ヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞を用いて、アバトロンボパグの hERG 電流に対する作用をホールセルパッチクランプ法で検討した（SP-0358）。アバトロンボパグは、hERG 電流を抑制し、IC_{50} は 1.4 µmol/L（910 ng/mL）であることが示された。

単離したモルモット乳頭筋を用いて、アバトロンボパグの活動電位に対する作用の有無についてガラス微小電極法で検討した（SP-0372）。静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度（dV/dt_{max}）及び活動電位持続時間（APD）［30%、60%及び 90%再分極での APD（それぞれ APD_{30}、APD_{60} 及び APD_{90}）］に対する作用を検討した。アバトロンボパグは検討した最高濃度（1.37 µmol/L）までいずれのパラメータにも影響を与えなかった。

覚醒イヌを用いてアバトロンボパグの心血管系機能（血圧、心拍数及び心電図）に対する作用を検討した（SP-0351）。テレメトリーシステムを装着した覚醒ビーグル犬に対して、アバトロンボパグ（0、3、30 及び 300 mg/kg）を単回強制経口投与した。アバトロンボパグは、300 mg/kg までの用量で、心血管系機能に対して影響を示さなかった。

2.4.2.3.2　中枢神経系機能に関する安全性薬理試験

アバトロンボパグの中枢神経系機能に対する影響の有無について Irwin 法で検討した（SP-0350）。雄 F344 ラットにアバトロンボパグを 0、1、10 及び 100 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。アバトロンボパグは 100 mg/kg までの用量で中枢神経系機能に対して影響を示さなかった。

2.4.2.3.3　呼吸機能に関する安全性薬理試験

アバトロンボパグの呼吸機能（呼吸数及び血液ガス）に対する作用を検討した（SP-0351）。テレメトリーシステムを装着した覚醒ビーグル犬にアバトロンボパグを 0、3、30 及び 300 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。アバトロンボパグは、300 mg/kg までの用量で、呼吸機能に対して影響を示さなかった。

2.4.2.3.4　腎機能に関する安全性薬理試験

イヌを用いて、アバトロンボパグの腎機能（糸球体濾過量、有効腎血漿流量及びクレアチニンクリアランス）に対する影響の有無について検討した（[redacted]03-4108）。雄ビーグル犬にアバ

トロンボパグを 0、3、30 及び 300 mg/kg の用量で単回強制経口投与し、7 日後に剖検を行った。アバトロンボパグの 300 mg/kg 群で腎機能の低下がみられたが、アバトロンボパグの投与後 7 日までに、これらの影響は投与前値に回復した。また、尿細管には病理組織学的変化が認められた。無毒性量（NOAEL）は 30 mg/kg であった。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

ICH M3（R2）ガイダンスに基づき、アバトロンボパグの薬力学的薬物相互作用試験を実施していない。一般的には、薬理学的標的で互いに競合する薬物若しくは類似又は拮抗する薬理作用を有する薬物を併用する可能性がある場合、薬力学的相互作用の可能性を検討する必要があるが、アバトロンボパグはこれに該当しない。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

［^{14}C］アバトロンボパグ（アバトロンボパグのチアゾール環の炭素 3 つのうち 1 つを ^{14}C で標識）を用いた ADME 試験では、検体中の放射能及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の放射能ピークを液体シンチレーションカウンター（LSC）で検出した。

マウス（501-ME-508）、ラット（A-1503、[redacted]16-97、1742、10732）、イヌ（A-1508、6478-391）及びカニクイザル（A-1509、[redacted]16-96、1749）の血漿中アバトロンボパグの定量に際して、HPLC-UV 又は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた分析法の妥当性を確認した。HPLC-UV 法の定量範囲は 25～10000 ng/mL で、LC-MS/MS 法の定量範囲は 1 又は 2～1000 又は 650 ng/mL で、両分析法ともに良好な直線性、回収率、真度及び精度が得られた。アバトロンボパグは、HPLC 注入液中で 4°C 及び添加血漿中で−20°C 以下で安定であり、凍結／融解を 3 回繰り返しても安定であることが示された。

2.4.3.2　吸収

マウス（D20[redacted]01145-01）、ラット（501-ME-036、[redacted]81-33）、イヌ（D20[redacted]01145-01）及びカニクイザル（[redacted]81-32）で、アバトロンボパグの単回投与 PK 試験を実施した。

アバトロンボパグをマウス及びイヌにそれぞれ 0.25 mg/kg 並びにラット及びカニクイザルにそれぞれ 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、総血漿クリアランス（CL_p）は 180～550 mL/h/kg で、ICR マウス ＞ Fischer ラット ＞ イヌ ＞ カニクイザル ＞ Sprague Dawley ラットの順であった。定常状態での分布容積（V_{ss}）は 880～2852 mL/kg であった。終末相半減期（$t_{1/2}$）は 2.7～5.3 時間であった。

雄 Fischer ラット及び雄カニクイザルにアバトロンボパグを 0.3～3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの曝露量は用量に応じて増加した。アバトロンボパグを経口投与したとき、評価した全ての動物種で、アバトロンボパグの C_{max} は投与後 2～5 時間で最大となり、$t_{1/2}$ は 3.9～7.2 時間であった。

絶対的バイオアベイラビリティ（F）は、マウス（0.85 mg/kg）で 91%、Fischer ラット（0.3～3 mg/kg）で 89%～94%、イヌ（0.85 mg/kg）で 52%、カニクイザル（0.3～3 mg/kg）で 49%～67%であった。Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグの溶液及び懸濁液製剤を経口投与したときの F はそれぞれ 51%及び 37%であった。

雄 Fischer ラットを用いた in situ 腸管結紮ループ法で［^{14}C］アバトロンボパグの吸収を評価したとき、十二指腸からの吸収が最も多く（投与放射能の 49.3%）、次いで空腸、大腸、回腸の順であったことから、アバトロンボパグは主に小腸上部から中間部で吸収されることが示唆された（030039）。

雄 Fischer（アルビノ）ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、全血中及び血漿中放射能濃度はいずれも投与後 3 時間で C_{max} に達した後、それぞれ 5.5 時間及び 5.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能の大半は未変化体であった（030039）。

アバトロンボパグを反復経口投与したときの PK を、非 GLP 適用の試験番号 D20[redacted]01145-01 及び GLP 適用の反復経口投与毒性試験の TK 結果を用いて評価した。ヒト骨髄細胞を移植した NOD/SCID マウスに薬効用量（1 mg/kg）のアバトロンボパグ（フリー体）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK を検討した（D20[redacted]01145-01）。Day 14 でのアバトロンボパグの C_{max} 及び 0 時間から投与後 24 時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{(0-24)}$）はそれぞれ 29.5 ng/mL 及び 430.5 ng･h/mL であった。

CD-1 マウスにアバトロンボパグを 320、640 及び 1280 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 5 日間（[redacted].152.06）、並びに 80、160 及び 320 mg/kg/ day の用量で 1 日 1 回 13 週間（[redacted].152.04）反復経口投与したとき、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。13 週間反復経口投与したときの Day 90 でのアバトロンボパグの曝露量は、雌より雄の方が大きかった。

Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグを 80、160 及び 320 mg/kg/day（[redacted].152.05）、並びに 5、20 及び 80 mg/kg/day（[redacted].152.01）の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、アバトロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ は概ね用量に応じて増加した。アバトロンボパグの曝露量は雌の方が雄より大きく、雌雄ともに全ての用量群で蓄積が認められた。

ビーグル犬にアバトロンボパグを 10、30、100 及び 300 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき（6478-390）、アバトロンボパグの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ は概ね用量に応じて増加した。PK パラメータに明らかな性差は認められなかった。最高用量群で蓄積傾向がみられた。

カニクイザルにアバトロンボパグを 1、5 及び 15 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間（[redacted].152.02）、並びに 5、15 及び 45 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 52 週間（[redacted].152.07）反復経口投与したとき、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。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ に明らかな性差は認められなかった。

2.4.3.3　分布

雄 Fischer（アルビノ）ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、精巣以外の全ての組織中放射能濃度が投与後 1～4 時間で最高に達した。投与後 1 時間の消化管を除く組織中放射能は肝臓で最も高く（血漿中濃度の約 11 倍）、次いで副腎、腎臓、心臓、顎下腺、肺、脾臓、膵臓、骨髄の順であった。投与後 0.5、1、4 及び 24 時間時点にアバトロンボパグの骨髄／血漿中放射能濃度比はそれぞれ 1.56、1.80、2.24 及び 4.30 であり、アバトロンボパグは標的組織である骨髄に分布した。アルビノラットの眼球及び脳では、放射能はほとんど検出されなかった。雄 Long-Evans（有色）ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、眼球を除いて、アルビノラットと同様の結果が得られた。これらの結果は、全身オートラジオルミノグラフィー（ARG）からも裏付けられた（030039）。

妊娠 13 日及び 18 日の Sprague Dawley ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、胎盤移行した放射能は少なく、投与放射能の 0.01%以下であった（AE-7538-G）。

アバトロンボパグの血漿蛋白結合率は、B6C3F1 マウスで 87.2%～89.1%、Fischer ラットで 87.6%～89.2%、ニュージーランド白色種（NZW）ウサギで 88.3%～92.0%、ビーグル犬で 97.3%～97.9%、カニクイザルで 97.0%～97.6%、ヒトで 96.3%～96.6%であり、評価したいずれの動物種でも濃度依存性はみられなかった。（ME03171）。ヒト血清成分蛋白であるヒト血清アルブミン（HSA）、α1-酸性糖蛋白質（AAG）及び γ-グロブリン（GG）とアバトロンボパグとの結合を評価した。アバトロンボパグの蛋白結合率は、HSA では生理的蛋白濃度（40 mg/mL)で 99.1%以上、AAG 及び GG では生理的蛋白濃度の 10 倍（それぞれ 8 mg/mL 及び 100 mg/mL)で、それぞれ 98.9%以上及び 99.0%以上で、いずれの蛋白に対しても高い結合率であった（20276313）。CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、NZW ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトでの［^{14}C］アバトロンボパグの in vitro 血液／血漿中濃度比（R_B）は、濃度に関係なく 0.51～0.83 の範囲であった（AE-7539-G）。

2.4.3.4　代謝

In vivo 代謝プロファイルについては、胆管カニューレを挿入したラットで検討した（7994-110）。胆管カニューレを挿入した雄 Sprague Dawley ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 10 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与したとき、尿中に最も多量に存在した代謝物は M13（化学構造は不明）であったが、尿中放射能に占める M13 の割合は 16.25%以下であった。尿中に未変化体は検出されなかった。尿中放射能排泄率は、経口及び静脈内投与したとき投与放射能のそれぞれ 2.98%及び 3.66%で、各代謝物が個々に占める割合はいずれも投与放射能の 0.48%以下で、総放射能排泄率に対する尿中代謝物の寄与はわずかであった。

経口投与したときに胆汁中に最も多く存在した代謝物は M46（アバトロンボパグのタウリン抱合体、投与放射能の 2.25%）で、次いで未変化体（投与放射能の 0.66%）であった。他の

代謝物が個々に占める割合はいずれも投与放射能の 0.19%以下であった。静脈内投与したときの胆汁中放射能は主に未変化体（投与放射能の 2.67%）及び M46（投与放射能の 11.6%）由来であった。M38（化学構造は不明）及び M39（アバトロンボパグ一酸化物のタウリン抱合体）は投与後 24 時間までで投与放射能の 1.06%及び 1.58%であった。その他の代謝物はいずれも投与放射能の 0.95%以下であった。液体クロマトグラフィー・質量分析法（LC-MS）による構造解析からは、アバトロンボパグのグリシン抱合体及びグルクロン酸抱合体並びにヒドロキシル化、一原子酸素添加反応及び還元反応といった第 1 相薬物代謝反応による代謝物が同定された。

経口投与後の糞中放射能は未変化体及び 3 種類の代謝物由来であった。投与後 48 時間までに投与放射能の 68.0%が未変化体として糞中に排泄された。投与後 48 時間までの代謝物 M47（化学構造は不明）、M46（タウリン抱合体）及び M48（メチル化体）はそれぞれ投与放射能の 1.55%、1.01%及び 0.82%であった。静脈内投与したとき投与後 24 時間までの糞中放射能の 80.74%（投与放射能の 8.30%）が未変化体であった。投与後 24 時間までに回収された M46 及び M45（化学構造は不明）は投与放射能の 0.65%及び 0.35%であった。ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを投与したときのアバトロンボパグの主な代謝経路は、カルボキシル基のタウリン抱合で、グリシン抱合及びグルクロン酸抱合も認められた。さらに、ヒドロキシル化、一原子酸素添加及び還元反応を含む第 1 相薬物代謝反応も観察された。

ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、血漿中放射能は、主に未変化体由来であった（030039、AA42594）。ヒトに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、血漿中には未変化体のみが検出され、代謝物は検出されなかった（AA42594）。

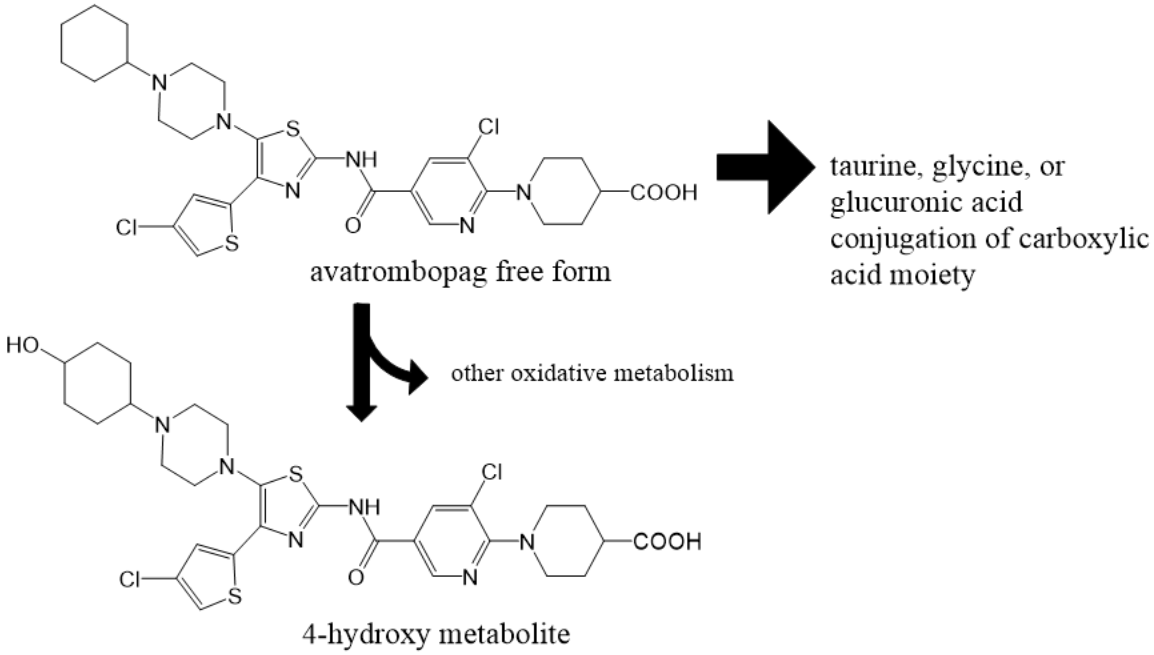
ラット糞中では放射能の大部分が未変化体として検出され、ヒト糞中では主に未変化体及びヒドロキシ体が検出された。

CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、NZW ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトの肝細胞を用いた in vitro 代謝試験では、1 又は 10 μmol/L のアバトロンボパグを添加しインキュベートした（AA33893）。4 時間インキュベーション後の未変化体の割合は、1 μmol/L で 53%～93%、10 μmol/L で 86%～97%の範囲であった。これらの種の肝細胞から検出された代謝物は、ヒドロキシ体 3 種類とグルクロン酸抱合体 1 種類であった。ヒト肝細胞では主に 4-ヒドロキシ体と 3-ヒドロキシ体が生成し、ヒトに特異的な代謝物は確認されなかった。

薬物代謝に関わる主要 CYP アイソフォーム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）のうち、主に CYP3A4 及び CYP2C9 がアバトロンボパグの肝での酸化代謝に寄与していた（DMPKA20[redacted]-138、DMPKA20[redacted]-060）。4-ヒドロキシ体の生成には CYP2C9 及び CYP3A4 がほぼ同程度寄与していた。ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP では、3-ヒドロキシ体の生成はわずかであった。

上述の in vivo 及び in vitro 代謝試験の結果から、アバトロンボパグの代謝経路は図 2.4-1 のように推定される。

図 2.4-1　アバトロンボパグの推定代謝経路



アバトロンボパグによるヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の誘導能を、3 名のドナー由来のヒト凍結肝細胞を用いて評価した（DMPKT20[redacted]-005）。アバトロンボパグにより、CYP1A2 及び CYP2C19 のメッセンジャーRNA（mRNA）レベルが濃度依存的に低下した。アバトロンボパグ 20 µmol/L での mRNA レベルと溶媒対照群の mRNA レベルに対する比率（fold induction）は、CYP1A2 に対して平均 0.12、CYP2C19 に対して平均 0.53 であった。アバトロンボパグ 20 µmol/L までは、CYP2C8 及び CYP2C9 の mRNA レベルを変化させなかった。CYP2B6 に対してはアバトロンボパグでわずかに誘導能が観察され、fold induction の最大値は 5 µmol/L での 2.83 であったであった。CYP3A4 の mRNA の誘導についてはドナー間でばらつきがみられた。CYP3A4 に対する平均 fold induction はアバトロンボパグ 5 µmol/L で最大値 16.0 を示し、20 µmol/L では 5.37 に低下した。

アバトロンボパグは、ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A 活性に対して 50 µmol/L まで顕著な競合阻害作用を示さず、CYP2E1 活性に対して 10 µmol/L まで顕著な競合阻害作用を示さなかった（DMPKAM20[redacted]-001、DMPKT20[redacted]-012）。また、50 µmol/L まで、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A 活性に対して時間依存的阻害（TDI）作用を示さなかった（DMPKA20[redacted]-179）。ヒト肝ミクロソームを用いて UGT1A1 及び UGT2B7 に対する可逆的阻害能を評価した。UGT1A1 及び UGT2B7 に対する IC_{50} は、それぞれ 9.45 及び >100 µmol/L であった（20276312）。

In vitro 酵素誘導及び阻害試験で評価した濃度と比較して、臨床試験でのヒト血漿中濃度が低かったことを考慮すると、アバトロンボパグが CYP 阻害、CYP 誘導及び UGT 阻害による薬物相互作用をもたらす可能性は低いと考えられる。

アバトロンボパグは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるが、breast cancer resistance protein（BCRP）、bile salt export pump（BSEP）、multidrug resistance protein（MRP）2 の基質ではない（DMPKA20[redacted]-206）。アバトロンボパグは、P-gp、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対して IC_{50} が 30 µmol/L を超える弱い阻害作用を示した（DMPKA20[redacted]-206、GE-1414-G）。さらに、BCRP、BSEP 及び MRP2 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 16.4、2.7 及び 6.7 µmol/L であった。

アバトロンボパグは、ヒト organic anion transporting polypeptide（OATP）1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 といった、複数のヒト薬物取込みトランスポーターの基質ではなかった（DMPKA20[redacted]-205、GE-1414-G）。

アバトロンボパグは、OATP1B1 及び OCT2 を介したプローブ基質の輸送を弱く阻害し（IC_{50} はそれぞれ 22.1 µmol/L 及び 30 µmol/L 超）、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 を介したプローブ基質の輸送を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 2.8、0.7、0.2 及び 2.1 µmol/L であった（DMPKA20[redacted]-205、GE-1414-G）。

2.4.3.5　排泄

ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口又は静脈内投与したときの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄を検討した（7994-110）。胆管カニューレを挿入した雄 Sprague Dawley ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 10 mg/kg の用量で経口投与したとき、投与後 120 時間までの尿中及び胆汁中への平均累積排泄率はそれぞれ投与放射能の 2.98%及び 8.10%であったことから、アバトロンボパグの経口吸収は少ないことが示唆された。糞中からは投与放射能の平均 82.8%が回収された。投与後 120 時間までの全ての試料からの平均総放射能回収率は 94.5%であった。

胆管カニューレを挿入した雄 Sprague Dawley ラットに静脈内投与したとき、投与後 26 時間までに投与放射能の平均 45.6%が胆汁中に排泄された。糞中及び尿中からの平均回収率はそれぞれ投与放射能の 11.1%及び 3.66%であった。投与後 26 時間までの死骸を含む全ての試料からの平均総放射能回収率は 95.8%であった。静脈内投与したときの［^{14}C］アバトロンボパグ由来放射能の主な消失経路は胆汁排泄であった。

胆管カニューレを挿入したラットに経口及び静脈内投与した試験結果から、肝クリアランスと胆汁排泄が主な消失経路であることが示された。

授乳中の Sprague Dawley ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中及び血漿中放射能濃度推移及びその PK パラメータは類似していた（AE-7538-G）。乳汁中及び血漿中に検出された放射能は、主として未変化体に由来した。

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

非臨床で薬物動態学的薬物相互作用試験を in vivo では実施していない。In vitro 薬物相互作用の可能性（CYP 誘導能、CYP 阻害能及び UGT 阻害能を含む）についてはヒト生体試料を用

いて評価した（2.6.4.5.4 項及び 2.6.5.12 項）。In vitro でヒトトランスポーターの基質となり得る可能性及びこれらを阻害する可能性については、2.6.4.8 項及び 2.6.5.16 項に示す。

2.4.4　毒性試験

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のみに発現し、他の動物種では生じないことが示された。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。

アバトロンボパグの一般毒性は、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 試験で評価した。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に関する試験（FEED 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（EFD 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に関する試験（PPND 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機序検討試験を実施した。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。

重要な毒性試験は GLP に準拠して実施した。また、GLP 適用試験は、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 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。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

アバトロンボパグの単回経口投与による概略の致死量は、ラットでは 1000 mg/kg（B-5137）、カニクイザルでは 2000 mg/kg 超（[redacted]81-26）であった。ラット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。カニクイザルでは、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。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与試験で、アバトロンボパグの主要な毒性は用量依存的な胃の変化と特定された（[redacted].152.03、[redacted].152.04、C-B106、B-5120、[redacted].152.01 [redacted].152.05 [redacted].152.08 [redacted]16-88 [redacted]16-95 [redacted].152.02 [redacted].152.07）。胃底腺の組織学的変化の特徴は、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、さらに、マウスでは上皮細胞による再生性の過形成が、ラット及びカニクイザルでは炎症反応を伴わない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、炎症反応、びらん及び潰瘍形成はみられなかった。全ての動物種において、胃の病理組織学的変化に伴い、胃酸分泌の低下と、それによる胃内 pH の上昇及び代償的な高ガストリン血症も認められた。これらの胃の変化は、用量、血漿中濃度及び投与期間依存的であった。

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、全身曝露による影響であることが確認された（929084、T12077）。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 NOAEL における全身曝露量はいずれも予定臨床用法でヒト推奨最高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 2.4-3）。

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（C-B106、B-5120、[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、マウス、Sprague Dawley ラット、イヌ及びサルを対象に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。アバトロンボパグの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。これらの結果から、アバトロンボパグ投与によりヒトで骨格筋毒性が生じる可能性は極めて低いと考える。

イヌを用いた 4 週間反復投与試験で、可逆的な腎毒性が高用量で認められた（6478-390）。この変化には、病理組織学的変化（近位尿細管の上皮細胞再生）を伴う、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、並びに尿蛋白及び尿量の増加が含まれた。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。マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では腎臓への影響は認められず、臨床試験でも腎臓及び腎機能への影響を示唆する有害事象は報告されていない。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

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：B030544）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

（B030546）］と in vivo 試験［ラットを用いた小核試験（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。

2.4.4.4　がん原性試験

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評価試験及びラットを用いた 13 週間反復経口投与最大耐量評価試験に基づいて、長期がん原性試験の用量を選択した。

アバトロンボパグの短期及び中期がん原性試験は実施しておらず、ICH S1B「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」（医薬審第 548 号）に準拠して、2 種のげっ歯類を用いて長期がん原性試験を実施した。

マウス（20、60、160 mg/kg : [redacted].152.09）及びラット（20、50、160 mg/kg : [redacted].152.10）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変化と同様の変化に加えて、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 細胞腫瘍（カルチノイド）が認められた。げっ歯類にみられる高ガストリン血症に起因する胃カルチノイドは、ヒトへの関連性／リスクは低いことが知られている（Berlin, 1991）。マウスに 20 mg/kg 及びラットに 50 mg/kg 投与したときの曝露量は、ヒト曝露量［最高臨床用量である 60 mg での曝露量（AUC：4820 ng·h/mL、2.7.2.3.4.2 項）］のそれぞれ約 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）であったが、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。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1　受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラットで、アバトロンボパグは 100 mg/kg（AUC に基づくヒト臨床曝露量の 22～114 倍）までの用量で、雌雄受胎能及び初期胚発生に影響を及ぼさないことが示された（R-886、303102）。したがって、雄ラットの一般毒性及び生殖能及び初期胚発生に対する NOAEL は 100 mg/kg（AUC に基づくヒト曝露量の 22 倍）、並びに雌ラットの一般毒性に対する NOAEL は 100 mg/kg、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は 1000 mg/kg（AUC に基づくヒト曝露量の 114 倍）であった。

2.4.4.5.2　胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに 100、300 及び 1000 mg/kg の用量の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 群の胎児では過剰肋骨の発現頻度が高かった。100 mg/kg 群の母動物及び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、R-884）。妊娠ウサギに 100、300 及び 600 mg/kg の用量の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。胎児への影響は高用量の 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、R-885）。

2.4.4.5.3　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

妊娠ラットに 5、15、又は 50 mg/kg（マレイン酸塩として）の用量のアバトロンボパグを経口投与したところ、F0 母動物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。50 mg/kg では、生後 4～25 日の出生児生存率の低下、生後 7～63 日の雄出生児及び生後 7～56 日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能に対する NOAEL は 50 mg/kg であった（[redacted]-779001）。

2.4.4.6　局所刺激性試験及びその他の試験

雄の日本白色種ウサギを用いてアバトロンボパグの皮膚刺激性及び眼刺激性を評価した。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（B030728、B030729）。

雄の Hartley 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。いずれの動物にもアバトロンボパグの惹起適用に対して皮膚感作反応を示さなかった（6478-381）。

雄の Long-Evans（有色）ラットに対してアバトロンボパグ（0、3、30、300 mg/kg）を単回経口投与した後に、可視光、紫外線 A 及び紫外線 B に 4 時間曝露し、眼及び皮膚に対する光毒性の有無について評価した（OKG00002）。太陽光を模した光照射後最長 72 時間にわたり、皮膚反応、眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査を実施して評価したが、異常は認められず、アバトロンボパグは光毒性を示さないと判定された。

2.4.4.7　不純物に関する評価

重要な毒性試験で使用されたアバトロンボパグの純度は 98.8%～99.8%であった（2.6.7.4 項）。この範囲は原薬の規格である 98.0%～102.0%に適合する。

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 種類の不純物の変異原性をネズミチフス菌及び大腸菌試験菌株を用いた Ames 試験（14K3678G、14K3688G、15K3898G、964106、964107、K12006、K12014、K12015）で評価した。これらの評価の結果を以下の表 2.4-2 に要約する。

表 2.4-2　アバトロンボパグ原薬に混在し得る 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	Conclusion
Starting Materials	不純物A*	In vitro assay	Inconclusive
	不純物B*	In vitro assay	Negative
Isolated Intermediates	不純物C*	In vitro assay	Positive
	不純物D*	In vitro assay	Negative
	不純物E*	In vitro assay	Positive
	不純物F*	In vitro assay	Negative
Non-isolated Intermediate	不純物G*	In vitro assay	Negative
Other Impurities	不純物H*	In vitro assay	Negative

In vitro 変異原性評価で 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。アバトロンボパグの臨床で計画されている投与期間は 5 日間である。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、個々の遺伝毒性不純物（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申請用量は 60 mg/日であるため、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。3.2.S.3.2 項及び 3.2.S.2.3 項に示すとおり、臨床試験で使用した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 日間という予定治療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ないと考えられる。

2.4.5　動物とヒトの全身曝露量の比較

アバトロンボパグ投与によると考えられる毒性変化は腺胃／胃の変化に限定されていたことから、重要な毒性試験から得られた胃の変化に関する NOAEL での曝露量（AUC）とヒト曝露量［最高臨床用量である 60 mg での曝露量（AUC : 4820 ng·h/mL、2.7.2.3.4.2 項）］との比（安全域）を算出し、表 2.4-3 に示した。申請で予定している適応症（待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症）の治療では投与期間を最長 5 日間に設定しているため、安全域の算出では 4 週間毒性試験データを用いるのが最適と考えられた。ラット、イヌ及びサル 4 週間並びにマウス 13 週間反復投与毒性試験データから算出した安全域は、5（サル）～33（マウス）倍の範囲であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.4-3　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ヒトの安全域

Species	Dosing Period	Doses (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	Steady State[a] $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	Safety Margin (Animal-to-Human Ratio)[b]
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

$AUC_{(0-24)}$ = 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 (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 on the skeletal muscle changes which were not seen in longer-term studies (13 weeks and longer); the AUC at 3 mg/kg was 7149 ng･h/mL (Study No. [redacted]16-95).

2.4.6　総括及び結論

薬理

作用機序に関する非臨床データから、アバトロンボパグは経口投与が可能なヒト c-Mpl 作動薬であることが示された。アバトロンボパグは、ヒト造血前駆細胞のヒト巨核球への分化を促進し、巨核球数及び血小板数を増加させた。また、アバトロンボパグは、rhTPO の存在下でも巨核球数を増加させた。ヒト c-Mpl 上のアバトロンボパグの結合部位は rhTPO の結合部位と異なっていた。アバトロンボパグは、in vivo モデルマウスでもヒト血小板数を増加させ、十分な薬理作用を示した。

86 の選択された受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対して、アバトロンボパグは臨床的に意義のある濃度で顕著な結合を示さなかった。セクレチン作動性作用及び CCK_2 作動性／拮抗性作用の機能アッセイ、並びに Na^+/K^+-ATPase 及び H^+/K^+-ATPase の酵素アッセイで、アバトロンボパグは臨床的に意義のある濃度で顕著な作用を示さなかった。さらに、アバトロンボパグは血小板の凝集及び活性化を誘導しなかった。したがって、アバトロンボパグが副次的なオフターゲットの薬理作用を示すリスクは低いと示唆された。

安全性薬理

アバトロンボパグは、hERG 電流を抑制し、IC_{50} は 1.4 μmol/L（910 ng/mL）であったが、単離したモルモット乳頭筋及び in vivo で覚醒下のイヌを用いて測定された心血管系機能に対しては顕著な影響を示さなかった。さらに、健康被験者を対象に実施された QT 評価試験により、アバトロンボパグは QT 間隔に対して影響を及ぼさなかった（E5501-A001-001）。QT/QTc 評価試験の結果は、第 2 相試験及び第 3 相試験を併合したデータの母集団曝露量 - QT 反応解析により補完された。この解析からも、ベースライン時に補正した QTc 及びプラセボで補正した QTc とアバトロンボパグの曝露量との間に有意な関係は認められなかった。覚醒イヌで呼吸機能に対する作用は認められず、ラットで中枢神経系機能に対する作用は認められなかった。イヌにアバトロンボパグを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、腎機能の低下が認められたが、その程度は軽度で、イヌに特異的であり、可逆的であった。全体として、ヒトでアバトロンボパグが心血管系、呼吸系、中枢神経系又は腎臓の機能に対して有害な作用を示すリスクは低いと予測される。

薬物動態

アバトロンボパグをマウス及びイヌにそれぞれ 0.25 mg/kg 並びにラット及びカニクイザルにそれぞれ 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき CL_p は 180～550 mL/h/kg、V_{ss} は 880～2852 mL/kg であった。$t_{1/2}$ は 2.7～5.3 時間であった。アバトロンボパグを単回経口投与したときの F は、マウス（0.85 mg/kg）で 91%、Fischer ラット（0.3～3 mg/kg）で 89%～94%、イヌ（0.85 mg/kg）で 52%、カニクイザル（0.3～3 mg/kg）で 49%～67%であった。

アルビノラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、精巣以外の全ての組織中放射能濃度が投与後 1～4 時間で最高に達した。投与後 1 時間の消化管を除く組織中放射能は肝臓で最も高く、アバトロンボパグの標的組織である骨髄にも分布した。アルビノラットの眼球及び脳では放射能はほとんど検出されなかった。有色ラットでは、眼球を除いてアルビノラットと同様の放射能の組織内分布がみられた。有色ラットで眼球からの放射能の消失が遅い理由として、アバトロンボパグ及びその代謝物がメラニンに結合したことが考えられたが、毒性試験では眼毒性は確認されなかった。妊娠ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、胎盤移行した放射能は少なく、投与放射能の 0.01%以下であった。

アバトロンボパグの血漿蛋白結合率は、B6C3F1 マウスで 87.2%～89.1%、Fischer ラットで 87.6%～89.2%、NZW ウサギで 88.3%～92.0%、ビーグル犬で 97.3%～97.9%、カニクイザルで 97.0%～97.6%、ヒトで 96.3%～96.6%であり、評価したいずれの動物種でも濃度依存性はみられなかった。ヒト血清成分蛋白である HSA、AAG 及び GG への蛋白結合率は、いずれも 98.9%以上であった。

ラット及びヒトに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口投与したとき、血漿中放射能は主に未変化体由来であった。ラット糞中では放射能の大部分が未変化体として検出され、ヒト糞中では主に未変化体及びヒドロキシ体が検出された。

CYP3A4 及び CYP2C9 が、CYP が介在するアバトロンボパグの代謝に関与する主な分子種であった。また、アバトロンボパグが主要なヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）を阻害しないことが示された。アバトロンボパグは、CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導せず、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示した。アバトロンボパグは UGT1A1 及び UGT2B7 に対して弱い阻害作用を示した。

アバトロンボパグは、P-gp の基質であり、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではなかった。アバトロンボパグは、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 対して阻害作用を示し、P-gp、OATP1B1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して弱い阻害作用を示した。

アバトロンボパグの低膜透過性及び低溶解性である特性並びに臨床試験でヒト血漿中濃度が低いことを考慮すると、アバトロンボパグが評価した CYP、UGT 及びトランスポーターに関連した臨床的に意味のある相互作用をもたらす可能性は低いと考えられる（2.7.2.1.2 項）。

毒性

アバトロンボパグの一般毒性は、マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で詳細に検討した。アバトロンボパグの遺伝毒性は標準的な in vitro と in vivo 試験を組み合わせて評価した。マウス及びラットを用いて 2 年間がん原性試験を実施した。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 FEED 試験、ラット及びウサギを用いた EFD 試験、並びにラットを PPND 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機序検討試験を実施した。

アバトロンボパグの目標適応症は、待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症であり、ヒトで計画されている投与期間は 5 日間である。アバトロンボパグの毒性試験パッケージは、目標適応症での製造販売承認申請に際して、アバトロンボパグの安全性プロファイルを評価する上で適切であると考えている。

単回投与毒性試験では、雄ラットに対して 300 mg/kg までの用量で、またカニクイザルに対して 2000 mg/kg までの用量で、アバトロンボパグの忍容性は良好であった。重要な反復投与試験でのアバトロンボパグの主要な毒性は胃に対する毒性であった。

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に消失した。

ラットを用いた機序検討試験では、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。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。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。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。

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; Håkanson, 1994a ; Håkanson, 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持続的に血中ガストリンが上昇し、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）。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 での曝露量はヒト曝露量［最高臨床用量である 60 mg での曝露量（AUC：4820 ng·h/mL、2.7.2.3.4.2 項）］より、約 13～48 倍高く、慢性肝疾患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。

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、尿蛋白、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。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。

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)。イヌを用いた 4 週間毒性試験での NOAEL におけるアバトロンボパグの全身曝露量（AUC：34826 ng·h/mL、6478-390）はヒト曝露量［最高臨床用量である 60 mg での曝露量（AUC：4820 ng·h/mL、2.7.2.3.4.2 項)］より 7 倍高い値であった。マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では腎臓に対する影響はみられず、臨床試験でも腎臓や腎機能に重大な有害事象は報告されていない。

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、厳密にはヒトに当てはまるものではなく、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、腎臓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、ヒトではアバトロンボパグ投与による腎臓への影響のリスクは低いと考えられる。

遺伝毒性：

アバトロンボパグは標準的組合せの遺伝毒性試験で遺伝毒性を示さなかった。

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。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･胎児に催奇形性は認められなかった。ラットを用いた PPND 試験では、妊娠期間及び授乳期間中に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が、出生後の成長・発育に影響を及ぼさなかった。

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：

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。3.2.S.3.2 項及び 3.2.S.2.3 項で考察したとおり、5 日間というアバトロンボパグ予定投与期間と TTC の概念に基づくと、in vitro 変異原性の評価で陽性又は結論不可能と判定された 3 種類の不純物のがん原性リスクはほとんどないと考えられる。

結論：

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、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。アバトロンボパグの反復投与毒性試験での胃の変化に対する NOAEL での曝露量は、ヒトの曝露量の 3～33 倍であった（2.4.5 項）。アバトロンボパグを長期にわたって投与しても細胞再生能には影響しないこと、及び動物の NOAEL での曝露量と臨床予定用量でのヒト曝露量の間には十分な安全域が確保できていることから、非臨床毒性試験でみられた胃所見のヒトへの外挿可能性は低く、アバトロンボパグの今回の申請で予定している適応症に対して安全に使用できると考えられる。

2.4.7　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 Suppl. 1989;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.

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

Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol Suppl. 1985;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.

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

Sabath DF, Kaushansky K, Broudy VC. Deletion of the extracellular membrane-distal cytokine receptor homology module of Mpl results in constitutive cell growth and loss of thrombopoietin binding. Blood. 1999;94(1):365–7.

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.

Zhang J, Alt J, Yang M, Baranwal A, Luby TM. AKR-501 activates the thrombopoietin receptor through interaction with the transmembrane domain. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:Abstract 5391.