ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.6.4　薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1　まとめ 7
2.6.4.1.1　吸収 7
2.6.4.1.2　分布 8
2.6.4.1.3　代謝 9
2.6.4.1.4　排泄 10
2.6.4.1.5　その他の薬物動態試験 11
2.6.4.2　分析法 11
2.6.4.2.1　放射化学的手法 11
2.6.4.2.2　アバトロンボパグ血漿中濃度定量法バリデーション 12
2.6.4.3　吸収 12
2.6.4.3.1　マウスを用いた単回投与 PK 試験 12
2.6.4.3.2　ラットを用いた単回投与 PK 試験 13
2.6.4.3.3　イヌを用いた単回投与 PK 試験 16
2.6.4.3.4　サルを用いた単回投与 PK 試験 16
2.6.4.3.5　マウスを用いた反復投与 PK 試験 17
2.6.4.3.6　ラットを用いた反復投与 PK 試験 19
2.6.4.3.7　イヌを用いた反復投与 PK 試験 21
2.6.4.3.8　サルを用いた反復投与 PK 試験 22
2.6.4.4　分布 25
2.6.4.4.1　ラットに単回投与したときの放射能組織内分布 25
2.6.4.4.2　蛋白結合及び血球移行 27
2.6.4.4.2.1　血漿蛋白結合 27
2.6.4.4.2.2　ヒト血清成分蛋白結合率 28
2.6.4.4.2.3　血球移行 28
2.6.4.4.3　胎盤移行 29
2.6.4.5　代謝 29
2.6.4.5.1　In vitro 代謝 29
2.6.4.5.2　In vivo 代謝 31
2.6.4.5.3　推定代謝経路 32
2.6.4.5.4　酵素誘導及び阻害 32
2.6.4.5.4.1　CYP 誘導 32
2.6.4.5.4.2　CYP 阻害 33
2.6.4.5.4.3　UGT 阻害 36
2.6.4.6　排泄 37

2.6.4.6.1　尿中及び糞中排泄 37
2.6.4.6.2　尿中及び胆汁中排泄 37
2.6.4.6.3　乳汁中排泄 38
2.6.4.6.4　腸肝循環 38
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 38
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 39
2.6.4.8.1　排出トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2）との相互作用 39
2.6.4.8.2　取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3）との相互作用 41
2.6.4.8.3　OATP2B1 及び OATP1A2 の基質の可能性又は OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤としての in vitro 評価 41
2.6.4.9　考察及び結論 42
2.6.4.10　参考文献 45

表目次

表 2.6.4-1　雄 Fischer ラットにアバトロンボパグを単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ 14
表 2.6.4-2　雄 Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ 15
表 2.6.4-3　雄 Fischer ラットの消化管ループ内に［^{14}C］アバトロンボパグ注入後 1 時間での放射能の吸収 15
表 2.6.4-4　イヌにアバトロンボパグを単回静脈内及び経口投与したときの PK パラメータ 16
表 2.6.4-5　雄カニクイザルにアバトロンボパグを静脈内及び経口投与したときの PK パラメータ 17
表 2.6.4-6　雄マウス 5 日間反復経口投与毒性試験での Day 5 の TK パラメータ 18
表 2.6.4-7　マウス 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ 18
表 2.6.4-8　ラット低用量 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ（5、20 及び 80 mg/kg/day） 19
表 2.6.4-9　ラット高用量 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ（80、160 及び 320 mg/kg/day） 20
表 2.6.4-10　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ 21
表 2.6.4-11　イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ 22
表 2.6.4-12　サル 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ 23
表 2.6.4-13　サル 52 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ 24
表 2.6.4-14　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の組織中放射能濃度 25

表 2.6.4-15　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の組織中放射能濃度 26
表 2.6.4-16　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の投与後 168～672 時間の組織中放射能濃度 27
表 2.6.4-17　アバトロンボパグの in vitro 血漿蛋白結合率 27
表 2.6.4-18　アバトロンボパグの in vitro 血清成分蛋白結合率 28
表 2.6.4-19　［^{14}C］アバトロンボパグの in vitro 血液／血漿中濃度比 29
表 2.6.4-20　各種凍結肝細胞にアバトロンボパグを添加後 4 時間の未変化体残存率及び代謝物 30
表 2.6.4-21　アバトロンボパグの CYP 誘導能 33
表 2.6.4-22　各種 CYP に対するアバトロンボパグの IC_{50} 34
表 2.6.4-23　アバトロンボパグによる CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の可逆的阻害 35
表 2.6.4-24　アバトロンボパグによる時間依存的阻害 35
表 2.6.4-25　アバトロンボパグによる UGT1A1 及び UGT2B7 の可逆的阻害 36
表 2.6.4-26　胆管カニューレを挿入したラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 10 mg/kg の用量で単回投与したときの放射能排泄率（%） 38
表 2.6.4-27　P-gp 及び BCRP によるアバトロンボパグの輸送 40
表 2.6.4-28　BSEP 及び MRP2 によるアバトロンボパグの取込み 40
表 2.6.4-29　P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2 に対するアバトロンボパグの in vitro 阻害作用 41

図目次

図 2.6.4-1　［^{14}C］アバトロンボパグマレイン酸塩の化学構造式 12
図 2.6.4-2　マウス及びイヌにアバトロンボパグを 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 13
図 2.6.4-3　マウス及びイヌにアバトロンボパグを 0.85 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度推移 13
図 2.6.4-4　アバトロンボパグの推定代謝経路 32

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）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AAG	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白質
ARG	whole body autoradioluminography	全身オートラジオルミノグラフィー
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	−
BSEP	bile salt export pump	−
CFR	corrected flux ratio	補正流出比
CL_p	total plasma clearance	総血漿クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
E17βG	β-estradiol 17-(β-D-glucuronide)	β-エストラジオール 17-（β-D-グルクロニド)
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FR	flux ratio	流出比
GG	γ-globulin	γ-グロブリン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
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
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
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	−
NADPH	reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
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	−
P_e	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
R_B	blood to plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
RED	rapid equilibrium dialysis	−
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SD	standard deviation	標準偏差

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）
t_{max}	time to reach maximum concentration following drug administration	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	終末相半減期
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

アバトロンボパグマレイン酸塩（以下、アバトロンボパグ）（コード名：E5501、AKR-501、YM477 及び YM-301477）は、in vitro 及び in vivo でトロンボポエチン（TPO）と同様な生物学的効果を発揮する、経口投与が可能な非ペプチジルヒトトロンボポエチン受容体（c-Mpl）作動薬（Fukushima-Shintani, 2009）として開発中である。アバトロンボパグを反復投与したときの薬物動態（PK）の評価には、トキシコキネティクス（TK）の結果を利用した。血漿中アバトロンボパグ濃度をバリデートした定量法で測定した。アバトロンボパグは水にほとんど溶けないため、投与液の調製にはジメチルスルホキシド、エタノール、ポリエチレングリコール 400、プロピレングリコールなどの可溶化剤を使用した。アバトロンボパグの吸収、組織中分布、in vivo 代謝及び排泄の評価には、^{14}C 標識アバトロンボパグマレイン酸塩（［^{14}C］アバトロンボパグ）を用いた。肝ミクロソームと肝細胞を用いて in vitro 代謝を評価した。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及び阻害能の評価には、それぞれヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた。UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害能の評価には、ヒト肝ミクロソームを用いた。ヒトトランスポーターの基質性及び阻害能の評価には、ヒトトランスポーター遺伝子発現細胞又は膜小胞を用いた。薬物動態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。

2.6.4.1.1 吸収

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）は概ね低かった（180～550 mL/h/kg：CL_p が高い方から順に ICR マウス、Fischer ラット、イヌ、カニクイザル、Sprague Dawley ラット）。定常状態での分布容積（V_{ss}）は 880～2852 mL/kg で、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、曝露量は用量に応じて増加した。評価した全ての動物種で、アバトロンボパグは経口投与後 2～5 時間で最高血中濃度（C_{max}）に到達し、$t_{1/2}$ 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を経口投与したときの F 値は、それぞれ 51%及び 37%であった。

雄 Fischer ラットを用いた in situ 腸管結紮ループ法にて［^{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。

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 時間で最高濃度に達した後、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。

マウス、ラット、イヌ及びサルでアバトロンボパグの反復経口投与試験を実施した。

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て、アバトロンボパグの PK を評価した。Day 14 の C_{max} は 29.5 ng/mL、$AUC_{(0-24)}$は 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、80、160 及び 320 mg/kg/day 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 の曝露量は、概ね雄の方が雌より大きかった。

Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグを 80、160 及び 320 mg/kg/day 又は 5、20 及び 80 mg/kg/day 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 $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。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、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。各種 TK パラメータに一貫した性差は認められなかった。最高用量群に蓄積の傾向がみられた。

カニクイザルに 1、5 及び 15 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間、5、15 及び 45 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に性差はみられなかった。全ての用量群で蓄積が観察された。

2.6.4.1.2　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。雄 Long-Evans（有色）ラットでも、放射能半減期が 351 時間であった眼球を除いて、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。

妊娠 13 日と 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、放射能の胎盤移行は少なかった。

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%、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、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）への蛋白結合率は、いずれも 98.9%以上であった。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 であった。

2.6.4.1.3　代謝

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、アバトロンボパグの in vivo 代謝プロファイルを評価した。単回経口又は静脈内投与したとき、尿中に最も多く存在した代謝物は M13（化学構造不明）であったが、尿中放射能の 16.25%以下であった。尿中からは未変化体は検出されなかった。放射能の尿中排泄は少なく（経口投与で投与放射能の 2.98%、静脈内投与で投与放射能の 3.66%）、放射能回収率（%）に占める尿中代謝物の割合は少なく、個々の代謝物はいずれも投与放射能の 0.48%以下であった。

経口投与したとき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回収された。投与後 48 時間までの代謝物 M47（化学構造不明）、M46 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主な薬物代謝経路はアバトロンボパグの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といった第 1 相薬物代謝反応も観察された。

ラット及びヒトに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、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。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%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、CYP3A4 及び CYP2C9 がアバトロンボパグの肝での酸化代謝反応に最も重要であると示唆された。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。

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。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 レベルの溶媒対照群の 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。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。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。

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。

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。

2.6.4.1.4　排泄

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の胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄を検討した。胆管カニューレを挿入した雄 Sprague Dawley ラットに経口投与したとき、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放射能の平均総回収率は投与放射能の 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 時間までの全ての試料（死骸を含む）からの放射能の平均総回収率は投与放射能の 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雄 Sprague Dawley 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。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。

2.6.4.1.5　その他の薬物動態試験

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。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。さらに、BCRP、BSEP 及び MRP2 を阻害し、IC_{50} 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。

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た（IC_{50} はそれぞれ 2.8、0.7、0.2 及び 2.1 µmol/L）。

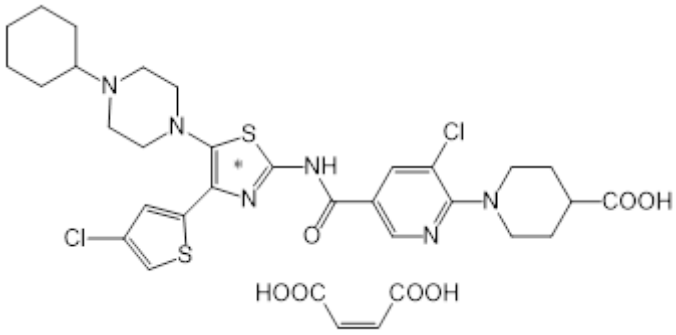
アバトロンボパグの低膜透過性及び低溶解性である特性並びに臨床試験でヒト血漿中濃度が低いことを考慮すると、アバトロンボパグが評価したトランスポーターに関連した臨床的に意味のある相互作用をもたらす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射化学的手法

吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験では、図 2.6.4-1 に示す［^{14}C］アバトロンボパグ（チアゾール環の 3 つの炭素原子のうち 1 つを ^{14}C で標識したもの）を用いた。検体中の放射能を、液体シンチレーションカウンター（LSC）による計測値と、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）での放射能ピークから測定した。

図 2.6.4-1　［^{14}C］アバトロンボパグマレイン酸塩の化学構造式



*: One of 3 carbons in the thiazole ring was labeled with ^{14}C.

2.6.4.2.2　アバトロンボパグ血漿中濃度定量法バリデーション

添付資料番号：4.2.2.1-1（501-ME-508）、4.2.2.1-2（A-1503）、4.2.2.1-3（[redacted]16-97）、4.2.2.1-4（1742）、4.2.2.1-5（10732）、4.2.2.1-6（A-1508）、4.2.2.1-7（6478-391）、4.2.2.1-8（A-1509）、4.2.2.1-9（[redacted]16-96）、4.2.2.1-10（1749）

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定量法として、紫外線（UV）検出器を併用した HPLC 法（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）法を確立し、バリデーションを行った。検量線範囲は、HPLC-UV 法で 25～10000 ng/mL、LC-MS/MS 法で 1 又は 2～1000 又は 650 ng/mL で、双方ともに適切な直線性、回収率、真度、精度が得られた。アバトロンボパグは、4°C の HPLC 注入液中及び−20°C より低温で血漿中では安定で、凍結融解を 3 回繰り返した後も安定であった。バリデーション結果の要約を 2.6.5.2 項に示す。

2.6.4.3　吸収

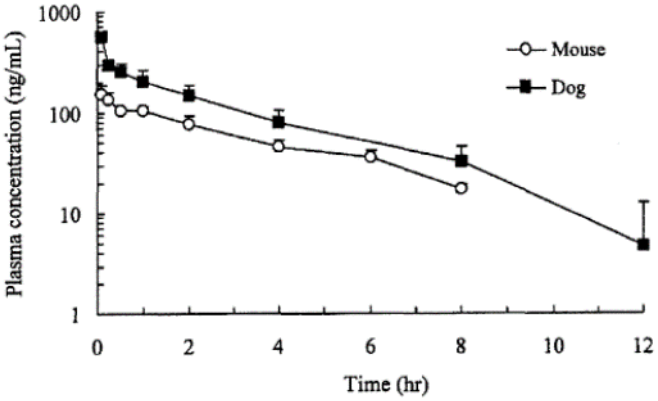
2.6.4.3.1　マウスを用いた単回投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.2.2-1（D20[redacted]01145-01）

ICR マウスにアバトロンボパグを 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、血漿中アバトロンボパグ濃度は 2 相性で消失し、$t_{1/2}$ は 2.7 時間であった（図 2.6.4-2）。時間 0 から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-inf})}$）は 545 ng･h/mL、CL_p は 550 mL/h/kg、V_{ss} は 2172 mL/kg であった（D20[redacted]01145-01）。

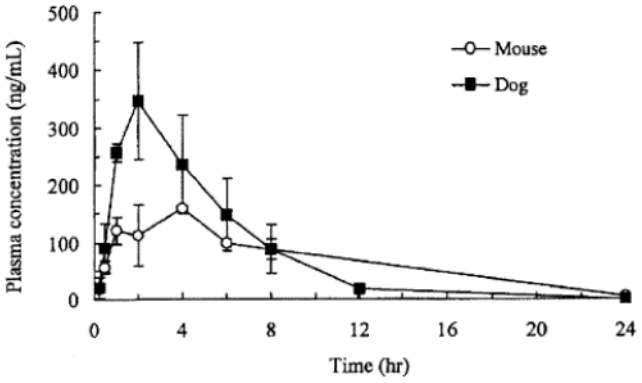
アバトロンボパグを 0.85 mg/kg の用量で単回経口投与したときの平均血漿中アバトロンボパグ濃度は投与後 4 時間で C_{max}（160 ng/mL）に達し、$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 1646 ng･h/mL であった（図 2.6.4-3）。F は 91%であった。

図 2.6.4-2　マウス及びイヌにアバトロンボパグを 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移



Points are shown as the mean with standard deviation of 3 animals.
Source: D20[redacted]01145-01

図 2.6.4-3　マウス及びイヌにアバトロンボパグを 0.85 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度推移



Points are shown as the mean with standard deviation of 3 animals.
Source: D20[redacted]01145-01

2.6.4.3.2　ラットを用いた単回投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.2.1-3（[redacted]16-97）、4.2.2.1-4（1742）、4.2.2.2-2（[redacted]81-33）、4.2.2.2-3（501-ME-036）、4.2.2.3-1（030039）

雄アルビノ（Fischer 又は Sprague Dawley）ラットにアバトロンボパグ又は［^{14}C］アバトロンボパグを単回投与したときのアバトロンボパグ又は放射能濃度の PK を評価した。さらに、アバトロンボパグの消化管からの吸収を、消化管結紮した雄 Fischer ラットの各結紮区分に［^{14}C］アバトロンボパグを直接注入して評価した。

雄 Fischer ラットにアバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回静脈内又は 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で経口投与後 24 時間にわたって採血し、バリデート済みの LC-MS/MS 法を用いて血漿中アバトロンボパグ濃度を定量した（[redacted]16-97）。アバトロンボパグの PK パラメータを表 2.6.4-1 に示す。Fischer ラットに静脈内投与したとき、CL_p は 454.4 mL/h/kg で、V_{ss} は 2852.1 mL/kg であった。0.3、1 又は 3 mg/kg を経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は用量に応じて増加した。最高血中濃度到達時間（t_{max}）は 4.0 時間、経口投与したときの F は 89.3%～94.3%であった（[redacted]81-33）。

表 2.6.4-1　雄 Fischer ラットにアバトロンボパグを単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters		Intravenous	Oral		
		1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
t_{max}	(hours)	NA	4.0	4.0	4.0
C_{max}	(ng/mL)	NA	72.3	244.0	470.8
$AUC_{(0\text{-}t)}$	(ng·h/mL)	2122.3	611.4	1984.5	5783.9
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	(ng·h/mL)	2200.6	622.4	2038.3	5896.8
CL_p	(mL/h/kg)	454.4	NA	NA	NA
V_{ss}	(mL/kg)	2852.1	NA	NA	NA
$t_{1/2}$	(hours)	5.3	3.9	4.4	4.0
F	(%)	NA	94.3	92.6	89.3

Each value was obtained by using mean plasma concentration of 3 animals/time point.
F was calculated with $AUC_{(0\text{-}inf)}$ after intravenous and oral doses.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to the last quantifiable concentration, CL_p = total plasma clearance, C_{max} = maximum observed concentration, F = absolute bioavailability, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Source: [redacted]81-33

雄 Fischer ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口投与したとき、全血及び血漿中放射能濃度はいずれも投与後 3 時間で最高濃度に達した後、それぞれ 5.5 及び 5.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。投与後 10 時間までの血漿中放射能のうち 74.2%～99.7%は未変化体由来で、投与後 24 時間での血漿中放射能の 44.7%が未変化体であった。血漿中未変化体の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は、血漿中放射能の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の 75.2%であった（030039）。

雄 Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグの溶液及び懸濁液を経口投与（1 mg/kg）した。投与後 24 時間にわたって採血し、バリデート済みの LC-MS/MS 法を用いて血漿中アバトロンボパグ濃度を定量した（1742）。アバトロンボパグの PK パラメータを表 2.6.4-2 に示す。Sprague

Dawley ラットにアバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、CL_p は 180 mL/h/kg で、V_{ss} は 880 mL/kg であった。アバトロンボパグの溶液及び懸濁液の C_{max} はそれぞれ 272 ng/mL 及び 189 ng/mL、t_{max} はそれぞれ 3.0 時間及び 4.0 時間、F はそれぞれ 50.8%及び 36.9%であった（501-ME-036）。

表 2.6.4-2　雄 Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters		Intravenous	Oral	
			Solution	Suspension
t_{max}	(hours)	NA	3.0	4.0
C_{max}	(ng/mL)	NA	272±103	189±32
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	(ng·h/mL)	5769±833	2932±699	2127±357
CL_p	(mL/h/kg)	180±20	NA	NA
V_{ss}	(mL/kg)	880±110	NA	NA
$t_{1/2}$	(hours)	4.3±0.5	4.2±0.4	4.0±0.3
F	(%)	NA	50.8	36.9

Each value represents the mean±SD of 4 animals except t_{max} and F.
t_{max} was shown as the median.
F was calculated with mean $AUC_{(0\text{-}inf)}$ after intravenous and oral doses.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, CL_p = total plasma clearance, C_{max} = maximum observed concentration, F = absolute bioavailability, NA = not applicable, SD=Standard deviation, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Source: 501-ME-036

雄 Fischer ラットを用いたアバトロンボパグの吸収部位を特定するため、胃幽門部を結紮して胃ループを、十二指腸、空腸、回腸及び大腸を結紮して約 8 cm の腸管ループを作成した（030039）。それぞれのループに［^{14}C］アバトロンボパグを 0.05 mg/body の用量で注入し、1 時間後に各結紮ループ内の残存放射能を測定した。それぞれの結紮ループ内へ［^{14}C］アバトロンボパグを注入後 1 時間の放射能吸収は十二指腸が最も多く、次いで空腸、大腸、回腸の順であった。胃からの吸収はわずかであった（表 2.6.4-3）。

表 2.6.4-3　雄 Fischer ラットの消化管ループ内に［^{14}C］アバトロンボパグ注入後 1 時間での放射能の吸収

Segment	Absorption of Radioactivity (%)
Stomach	9.2±4.2
Duodenum	49.3±15.8
Jejunum	35.8±9.9
Ileum	16.8±4.6
Colon	17.1±2.2

Each value represents the mean±SD of 3 animals.
Dose:　0.05 mg free form of [^{14}C] avatrombopag/0.5 mL/body.
Source: 030039

2.6.4.3.3　イヌを用いた単回投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.2.2-1（D20[redacted]01145-01）

イヌにアバトロンボパグを 0.25 又は 0.85 mg/kg の用量で単回静脈内又は経口投与後 24 時間にわたって採血し、血漿中アバトロンボパグ濃度を測定した。アバトロンボパグの血漿中濃度推移を図 2.6.4-2 及び図 2.6.4-3 に、PK パラメータを表 2.6.4-4 に示す。イヌにアバトロンボパグを静脈内投与したとき、CL_p は 290 mL/h/kg、V_{ss} は 1119 mL/kg であった。アバトロンボパグの懸濁液を経口投与したとき、血漿中濃度は投与後 2 時間で最高濃度に達し、C_{max} は 347 ng/mL、F は 52%であった。

表 2.6.4-4　イヌにアバトロンボパグを単回静脈内及び経口投与したときの PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters		**Intravenous**	**Oral (suspension)**
		0.25 mg/kg	**0.85 mg/kg**
t_{max}	(hours)	NA	2±0
C_{max}	(ng/mL)	NA	347±102
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	(ng·h/mL)	1088±273	1882±615
CL_p	(mL/h/kg)	290±83	NA
V_{ss}	(mL/kg)	1119±170	NA
$t_{1/2}$	(hours)	2.7±0.4	NC
F	(%)	NA	52±10

Each value represents the mean±SD of 3 animals.
F was calculated with mean $AUC_{(0\text{-}inf)}$ after intravenous and oral dose.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, CL_p = total plasma clearance, C_{max} = maximum observed concentration, F = absolute bioavailability, NA = not applicable, NC = not calculated, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Source: D20[redacted]01145-01

2.6.4.3.4　サルを用いた単回投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.2.2-4（[redacted]81-32）

カニクイザルに投与間隔 1 週間のクロスオーバーデザインでアバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で静脈内又は 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で経口投与後 24 時間にわたって採血し、血漿中アバトロンボパグ濃度を測定した。アバトロンボパグの PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。サルにアバトロンボパグを静脈内投与したとき、CL_p は 253.8 mL/h/kg、V_{ss} は 1387.3 mL/kg であった。アバトロンボパグを 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で経口投与したとき、血漿中濃度は投与後 4.0～5.0 時間で最高濃度に達し、C_{max} はそれぞれ 57.9 ng/mL、179.0 ng/mL 及び 690.5 ng/mL であった。C_{max} 及び AUC は用量に応じて増加し、F は 49.2%～66.9%であった。最高用量（3 mg/kg）群では低用量群よりも PK パラメータのばらつきが大きく、経口吸収のばらつきによるものと示唆された。

表 2.6.4-5　雄カニクイザルにアバトロンボパグを静脈内及び経口投与したときの PK パラメータ

Pharmacokinetic Parameters		Intravenous	Oral		
		1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
t_{max}	(hours)	NA	5.0±1.2	5.0±1.2	4.0±0.0
C_{max}	(ng/mL)	NA	57.9±14.0	179.0±85.3	690.5±530.4
$AUC_{(0-t)}$	(ng·h/mL)	3865.1±204.1	587.8±122.6	1802.2±510.4	6958.7±5065.1
$AUC_{(0-inf)}$	(ng·h/mL)	3950.2±231.1	624.9±125.1	1929.2±396.6	7691.5±4927.0
CL_p	(mL/h/kg)	253.8±14.9	NA	NA	NA
V_{ss}	(mL/kg)	1387.3±206.9	NA	NA	NA
$t_{1/2}$	(hours)	4.5±1.0	5.2±1.4	5.5±2.6	7.2±4.8
F	(%)	NA	52.5±8.1	49.2±11.8	66.9±45.2

Avatrombopag was given to 4 animals with a 1-week interval between doses: first period was intravenous dose followed by oral doses from 0.3 to 3 mg/kg.

Each value is the mean±SD of 4 animals.

F was calculated with dose normalized $AUC_{(0-inf)}$ after intravenous and oral doses.

$AUC_{(0-inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to the last quantifiable concentration, CL_p = total plasma clearance, C_{max} = maximum observed concentration, F = absolute bioavailability, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Source: [redacted]81-32

2.6.4.3.5　マウスを用いた反復投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.3.2-1（[redacted].152.06）、4.2.3.2-3（[redacted].152.04）、4.2.2.2-1（D20[redacted]01145-01）

CD-1 マウスにアバトロンボパグを反復経口投与したときの PK を、5 日間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.06）及び 13 週間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.04）での TK 結果を基に評価した。

雄 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 日間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した（表 2.6.4-6）。$t_{1/2}$ は 6.5～9.6 時間であった。Day 5 の投与後 24 時間での血漿中濃度が、Day 5 の投与前の血漿中濃度よりも高かったことから、わずかに蓄積性が示唆された。

表 2.6.4-6　雄マウス 5 日間反復経口投与毒性試験での Day 5 の TK パラメータ

Dose	**(mg/kg/day)**	**320**	**640**	**1280**
t_{max}	(hours)	4.0	4.0	4.0
C_{max}	(ng/mL)	34700	46400	69100
C_{max}/Dose	(ng/mL)/(mg/kg)	108	72.5	54.0
$AUC_{(0-24)}$	(ng·h/mL)	511000	638000	967000
$AUC_{(0-24)}$/Dose	(ng·h/mL)/(mg/kg)	1600	996	755
$t_{1/2}$	(hours)	6.5	9.6	8.7
Mean Plasma Concentration				
Pre-dose	(ng/mL)	2550±835	6830±3110	9650±2590
24 Hours Postdose	(ng/mL)	4560±505	10700±4410	14300±5080

Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point.
Mean plasma concentrations are shown as the mean±SD of 3 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
Source: [redacted].152.06

雌雄 CD-1 マウスに 80、160 及び 320 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した（表 2.6.4-7）。Day 90 でのアバトロンボパグの曝露量は、概ね雄の方が大きかった。雌ではいずれの用量でも蓄積傾向はみられなかったが、雄の 160 及び 320 mg/kg で約 1.5 倍の蓄積が認められた。

表 2.6.4-7　マウス 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ

Day	**Dose**	**Sex**	**t_{max}**	**C_{max}**	**C_{max}/Dose**	**$AUC_{(0-24)}$**	**$AUC_{(0-24)}$/ Dose**	**$t_{1/2}$**
	(mg/kg/day)		**(hours)**	**(ng/mL)**	**(ng/mL)/ (mg/kg)**	**(ng·h/mL)**	**(ng·h/mL)/ (mg/kg)**	**(hours)**
1	**80**	Female	4.0	14100	177	172000	2150	3.8
		Male	2.0	14100	177	186000	2320	3.9
	160	Female	4.0	24000	150	304000	1900	3.6
		Male	2.0	23000	144	277000	1730	4.0
	320	Female	4.0	28900	90.4	376000	1180	8.4
		Male	8.0	29000	90.5	431000	1350	4.3
90	**80**	Female	2.0	13100	164	132000	1640	6.2
		Male	2.0	13600	170	182000	2280	9.5
	160	Female	4.0	22000	137	258000	1610	6.5
		Male	6.0	27300	171	421000	2630	13
	320	Female	4.0	32900	103	407000	1270	7.7
		Male	6.0	39300	123	653000	2040	15

Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point, except for 2 animals/time point at 2 hours after dose on Day 90 in male at 160 mg/kg group and at 24 hours after dose on Day 90 in male at 320 mg/kg group.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
Source: [redacted].152.04

さらに、ヒト骨髄細胞を移植した NOD/SCID マウスに薬効用量（1 mg/kg/day）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、血漿中アバトロンボパグ濃度を評価した。血漿中アバトロンボパグ濃度は最終投与後 8 時間で最高濃度に達し、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$はそれぞれ 29.5 ng/mL 及び 430.5 ng･h/mL であった（D20[redacted]01145-01）。

2.6.4.3.6　ラットを用いた反復投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.3.2-6（[redacted].152.01）、4.2.3.2-7（[redacted].152.05）、4.2.3.2-8（[redacted].152.08）

Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグを反復経口投与したときの PK を、低用量 13 週間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.01）、高用量 13 週間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.05）及び 26 週間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.08）での TK 結果を基に評価した。

雌雄 Sprague Dawley ラットに低用量のアバトロンボパグを 5、20 及び 80 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。単回及び反復経口投与したときのアバトロンボパグ曝露量は、概ね雌の方が大きかった。Day 90 の $AUC_{(0-24)}$が Day 1 と比較して 2 倍になった 80 mg/kg の雌を除き、いずれの用量でも雌雄ともに蓄積はわずかであった（表 2.6.4-8）。

表 2.6.4-8　ラット低用量 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ（5、20 及び 80 mg/kg/day）

Day	Dose (mg/kg/day)	Sex	t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (hours)
1	5	Female	2.0	1030	207	12100	2430	6.9
		Male	2.0	830	166	7670	1530	5.6
	20	Female	4.0	3950	198	39300	1970	6.6
		Male	4.0	2980	149	33700	1690	4.9
	80	Female	4.0	8740	109	116000	1450	6.6
		Male	4.0	6430	80.3	68000	850	5.8
90	5	Female	2.0	1630	325	16700	3340	7.2
		Male	4.0	970	194	9490	1900	5.7
	20	Female	2.0	5130	257	50200	2510	11
		Male	4.0	3670	183	36100	1800	5.0
	80	Female	4.0	14100	176	234000	2930	9.5
		Male	4.0	8680	109	89600	1120	5.9

Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Source: [redacted].152.01

雌雄 Sprague Dawley ラットに高用量のアバトロンボパグを 80、160 及び 320 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。アバトロンボパグ曝露量は概ね雌の方が大きかった。Day 91 での曝露量は Day 1 での曝露量と比較して大きく、雌雄ともに全ての用量で蓄積が観察された（表 2.6.4-9）。

表 2.6.4-9　ラット高用量 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ（80、160 及び 320 mg/kg/day）

Day	Dose (mg/kg/day)	Sex	t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (hours)
1	80	Female	4.0	7200	90.0	80200	1000	5.5
		Male	2.0	5360	67.0	71300	891	5.0
	160	Female	4.0	9540	59.6	133000	830	7.1
		Male	4.0	5330	33.3	79400	496	6.9
	320	Female	4.0	17800	55.6	176000	548	5.8
		Male	8.0	8410	26.3	129000	402	6.6
91	80	Female	4.0	22700	284	293000	3660	8.2
		Male	8.0	9400	117	143000	1780	10
	160	Female	4.0	22200	139	385000	2410	11
		Male	4.0	12800	79.9	153000	957	9.8
	320	Female	4.0	38700	121	596000	1860	12
		Male	4.0	22100	69.0	361000	1130	14

Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point, except for 2 animals/time point at 1 and 8 hours after dosing on Day 91 in males in the 160 and 320 mg/kg groups.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Source: [redacted].152.05

雌雄 Sprague Dawley ラットにアバトロンボパグを 20、80 及び 160 mg/kg/day の用量で 26 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加し、曝露量は雌の方が大きかった。雌雄ともに全ての用量群で蓄積が観察された（表 2.6.4-10）。

表 2.6.4-10　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	Sex	t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)	Accumulation ratio[a]
1	20	Female	4	4120	206	53600	2680	NA
		Male	8	2220	111	33900	1700	NA
	80	Female	4	7680	96.0	106000	1320	NA
		Male	8	5990	74.8	82700	1030	NA
	160	Female	4	11600	72.6	177000	1100	NA
		Male	4	7650	47.8	98700	617	NA
183	20	Female	8	4920	246	79600	3980	1.48
		Male	4	3220	161	41200	2060	1.21
	80	Female	4	16900	212	251000	3140	2.37
		Male	4	8140	102	101000	1260	1.22
	160	Female	8	23200	145	390000	2440	2.21
		Male	8	12100	75.6	199000	1240	2.01

Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point, except for 2 animals/time point at 1 hour after dosing on Day 1 in females in the 80 mg/kg group, 8 and 24 hours after dosing on Day 183 in males in the 80 mg/kg group, 2 and 4 hours after dosing on Day 183 in males in the 160 mg/kg group, and 1 animal/time point at 2 and 4 hours after dosing on Day 183 in males in the 20 mg/kg group.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration.

a) Ratio of $AUC_{(0-24)}$ on Day 183 to that on Day 1.

Source: [redacted].152.08

2.6.4.3.7　イヌを用いた反復投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.3.2-10（6478-390）

イヌにアバトロンボパグを反復経口投与したときの PK を、イヌ 4 週間反復経口投与投与毒性試験での TK 結果を基に評価した。

雌雄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の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は、雌雄ともに用量に応じて増加した（表 2.6.4-11）。TK パラメータに一貫した性差は認められなかった。雌雄ともに最高用量群で蓄積傾向がみられた。

表 2.6.4-11　イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg)	Sex	t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
1	10	Female	2.67±1.15	3327±1578	25893±15047
		Male	3.33±1.15	1833±347	16804±2828
	30	Female	1.67±0.58	4373±1896	24248±18803
		Male	2.00±0	5247±2032	36176±15350
	100	Female	3.20±1.10	7130±1112	60438±18081
		Male	3.20±1.10	8938±4775	90881±65849
	300	Female	3.20±1.10	11278±7246	107364±78916
		Male	12.0±11.0	10730±5131	136754±51923
27	10	Female	1.33±0.58	2210±689	12999±4923
		Male	2.00±0	1807±342	13435±3376
	30	Female	2.33±1.53	4257±396	27624±7066
		Male	3.33±1.15	4660±1810	42028±19894
	100	Female	2.40±0.89	6904±1063	41867±7322
		Male	2.80±1.10	10972±3402	105277±51951
	300	Female	3.50±1.00	37450±14006	451120±242957
		Male	3.60±2.97	26200±16160	300765±181327

Each value represents the mean±SD of 3 to 5 animals.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration.

Source: 6478-390

2.6.4.3.8　サルを用いた反復投与 PK 試験

添付資料番号：4.2.3.2-13（[redacted].152.02）、4.2.3.2-14（[redacted].152.07）

カニクイザルにアバトロンボパグを反復経口投与したときの PK を、13 週間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.02）及び 52 週間反復経口投与毒性試験（[redacted].152.07）での TK 結果を基に評価した。

雌雄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 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は 1～15 mg/kg で用量依存的に増加した。Day 90 で蓄積が認められ、5 及び 15 mg/kg/day 群で顕著であった。t_{max}（2.0～12 時間）にばらつきがみられたことから、サルの経口吸収にばらつきがあることが示唆された。評価したいずれの TK パラメータにも顕著な性差は認められなかった（表 2.6.4-12）。

表 2.6.4-12　サル 13 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	Sex	t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (hours)
1	1	Female	4.4±2.2	120±82.9	120±82.9	1320±883	1320±883	7.3±1.4
		Male	5.6±2.2	74.6±45.8	74.6±45.8	788±489	788±489	6.0±0.64
	5	Female	5.2±3.9	327±109	65.4±21.8	4120±1850	824±369	9.5±4.1
		Male	3.6±0.89	334±232	66.9±46.4	3990±2550	799±509	9.1±2.7
	15	Female	4.8±1.8	1060±634	70.8±42.3	14200±8440	946±563	12±4.8
		Male	4.8±1.8	1090±671	72.6±44.7	15300±11500	1020±765	9.6±3.5
90	1	Female	4.0±0.021	161±60.5	161±60.5	1870±803	1870±803	7.2±1.7
		Male	5.6±2.2	143±81.1	143±81.1	1770±878	1770±878	8.6±3.9
	5	Female	4.8±1.8	1430±1430	287±285	18600±20600	3720±4120	9.5±2.2
		Male	4.8±1.8	1220±481	243±96.2	17200±6950	3450±1390	10±3.4
	15	Female	4.0±0.011	3080±636	205±42.4	44800±12000	2980±802	11±2.3
		Male	3.2±1.1	2360±1510	157±101	35400±25200	2360±1680	9.3±1.7

Each value represents the mean±SD of 5 animals.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Source: [redacted].152.02

雌雄カニクイザルにアバトロンボパグを 5、15 及び 45 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。Day 181 及び Day 364 の蓄積係数（Day 1 の $AUC_{(0-24)}$に対する比）は約 2～7 倍で、用量や性別に依存せず類似していた（表 2.6.4-13）。

表 2.6.4-13　サル 52 週間反復経口投与毒性試験での TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg /day)	Sex	t_{max} (hours)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL)/ (mg/kg)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-24)}$/ Dose (ng·h/mL)/ (mg/kg)	Accumulation ratio[a]
1	**5**	Female	6.0 (4.0-8.0)	306±219	61±44	4407±3374	881±675	NA
		Male	8.0 (4.0-8.0)	377±121	75±24	5561±1843	1112±369	NA
	15	Female	8.1 (4.0-24)	1244±717	83±48	19446±13471	1296±898	NA
		Male	8.1 (4.0-24)	1433±875	96±58	24544±13853	1636±924	NA
	45	Female	8.1 (4.0-24)	2754±2340	61±52	43906±37493	976±833	NA
		Male	6.0 (4.0-24)	4298±2622	96±58	67386±32656	1497±726	NA
181	5	Female	4.0 (2.0-4.0)	1074±499	215±100	14416±5488	2883±1098	5.95 ±5.36
		Male	8.0 (4.0-24)	751±315	150±63	12630±3762	2526±752	2.41 ±0.930
	15	Female	3.9 (3.8-4.0)	3683±2531	246±169	63904±51120	4260±3408	3.52 ±1.97
		Male	3.9 (3.8-4.0)	4002±1410	267±94	69200±32782	4613±2185	4.45 ±4.27
	45	Female	3.9 (3.9-7.8)	9592±2960	213±66	170861±46307	3797±1029	7.15 ±6.08
		Male	5.9 (3.9-24)	10470±4228	233±94	195051±78537	4334±1745	3.85 ±2.79
364	5	Female	4.0 (3.9-8.0)	758±423	152±85	11908±6085	2382±1217	5.13 ±5.59
		Male	4.0 (3.9-8.0)	1102±400	220±80	18585±6451	3717±1290	3.73 ±2.13
	15	Female	4.0 (2.0-8.0)	3210±2336	214±156	55550±45399	3703±3027	3.50 ±2.20
		Male	6.0 (4.0-8.0)	6193±2455	413±164	107170±38423	7145±2562	6.52 ±5.56
	45	Female	4.0 (2.0-8.0)	11278±5430	251±121	192221±119297	4272±2651	5.71 ±2.88
		Male	4.0 (2.0-8.0)	16750±4373	372±97	303285±93509	6740±2078	5.71 ±3.36

Each value represents the mean±SD of 6 animals except t_{max} shown as median with the range in parenthesis.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration.
a) Ratio of $AUC_{(0-24)}$ on Day 181 or Day 364 to that on Day 1.
Source: [redacted].152.07

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラットに単回投与したときの放射能組織内分布

添付資料番号：4.2.2.3-1（030039）

雄アルビノ及び有色ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口投与したときの放射能の組織内分布を評価した。

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、投与後 24 時間まで検体を採取し、LSC を用いて放射能濃度を測定した。［^{14}C］アバトロンボパグ由来の放射能は組織に広く分布し、精巣以外の全ての組織で投与後 1～4 時間で最高濃度に達した。投与後 1 時間の組織中（消化管を除く）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（表 2.6.4-14）。投与後 0.5、1、4 及び 24 時間での骨髄組織／血漿比はそれぞれ 1.56、1.80、2.24 及び 4.30 で、標的組織である骨髄内にアバトロンボパグが保持されることが示唆された。アルビノラットの眼球、脳及び中枢神経系からは放射能はほとんど検出されなかった。

表 2.6.4-14　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の組織中放射能濃度

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	0.5 hours	1 hour	4 hours	24 hours
Whole blood	25.1±13.0	70.9±49.0	45.0±8.2	8.3±2.8
Plasma	27.4±12.7	74.5±55.3	49.8±11.9	8.7±2.1
Brain	4.2±5.9	6.8±9.5	2.3±2.0	4.1±5.7
Lung	60.9±31.0	156.1±100.9	121.5±52.6	22.3±5.2
Heart	86.6±42.2	208.4±153.7	151.3±41.8	24.0±6.1
Liver	341.3±109.3	803.4±590.3	648.3±238.3	309.7±69.0
Kidney	78.2±40.8	245.8±169.4	229.9±79.7	60.3±9.3
Spleen	55.7±29.3	142.5±98.9	86.6±50.0	15.5±4.5
Pancreas	40.3±25.6	135.6±103.3	163.0±64.9	27.6±4.2
Femoral muscle	14.7±11.9	50.0±31.2	77.8±5.0	10.1±0.7
Multifidus muscle	11.3±5.9	50.1±44.6	49.9±25.7	8.7±1.3
Adrenal gland	134.2±61.0	365.3±329.1	256.2±117.9	70.6±16.5
Stomach	193.6±178.2	1576.4±1342.4	695.1±747.6	20.4±7.5
Small intestine	48.1±57.5	292.7±129.6	551.0±462.0	21.5±6.2
Large intestine	22.7±16.0	61.1±40.5	121.9±72.5	19.3±7.3
Skin	6.3±4.5	28.4±23.4	38.8±11.0	16.0±6.5
Fat	15.6±8.7	65.7±51.7	68.1±27.7	44.0±1.9
Hypophysis	ND	111.9±59.5	40.1±36.1	ND
Submandibular gland	37.1±18.9	169.3±130.4	186.9±84.6	35.3±9.8
Thymus	9.8±4.8	40.9±23.3	69.2±21.7	24.7±10.1
Eyeball	3.5±3.2	13.7±8.6	18.9±5.5	4.3±1.0
Harderian gland	8.7±4.0	40.1±32.3	77.1±34.9	76.3±13.6
Thyroid	32.9±19.7	79.4±63.5	64.7±14.8	20.1±2.8
Testis	ND	4.8±5.5	9.7±3.1	19.8±4.2
Femur	8.9±8.3	32.3±29.1	23.1±4.5	5.6±0.9
Bone marrow	42.9±22.9	134.2±99.3	111.6±31.8	37.6±17.0
Thoracic aorta	30.1±25.1	22.1±13.9	46.5±14.1	ND

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	0.5 hours	1 hour	4 hours	24 hours
Lymph node	13.7±6.7	58.8±50.2	81.4±37.1	22.7±2.6

Each value represents ng eq./g except blood and plasma (ng eq./mL).
Each value represents the mean±SD of 3 animals.
eq. = equivalent, ND = not detected.
Source: 030039

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、投与後 24 時間まで検体を採取し、LSC を用いて放射能濃度を測定した。有色ラットでの放射能の組織内分布は、眼球を除き、アルビノラットの放射能の組織内分布と類似していた（表 2.6.4-15）。

表 2.6.4-15　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の組織中放射能濃度

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	0.5 hour	1 hour	4 hours	24 hours
Whole blood	107.6±56.3	206.2±101.2	261.5±62.0	17.3±2.3
Plasma	128.4±63.0	255.1±128.5	283.5±44.0	18.8±4.8
Brain	2.4±2.1	7.5±2.8	13.2±2.3	3.1±0.3
Lung	168.8±55.4	339.1±180.2	468.2±137.4	30.5±9.7
Heart	203.9±78.9	448.6±162.4	593.7±217.1	32.8±7.7
Liver	1101.3±556.5	1678.2±636.1	1924.5±409.7	288.2±118.1
Kidney	222.0±79.4	634.2±336.1	730.5±171.0	94.4±18.9
Spleen	139.1±50.8	299.8±110.8	354.8±103.2	22.5±5.3
Pancreas	99.9±38.4	298.0±153.6	558.1±120.2	33.6±13.3
Femoral muscle	33.3±2.1	126.5±25.6	224.9±107.8	11.9±3.8
Multifidus muscle	37.0±17.3	118.2±43.6	158.1±24.1	10.7±1.6
Adrenal gland	385.9±158.2	657.5±245.0	1094.3±347.8	91.2±30.4
Stomach	512.2±139.7	765.4±357.4	537.8±204.2	20.3±9.8
Small intestine	57.6±19.7	1142.8±1589.7	3753.5±1365.8	26.2±15.0
Large intestine	37.7±8.9	215.6±155.8	342.3±177.7	22.6±4.9
White skin	20.6±7.5	66.7±24.4	152.6±28.0	26.0±7.5
Colored skin	25.3±7.6	105.3±42.9	189.0±32.3	44.6±17.9
Fat	45.6±23.6	119.3±55.2	179.9±52.0	39.8±8.7
Hypophysis	95.7±37.2	196.7±40.2	386.9±179.6	ND
Submandibular gland	110.1±33.2	433.0±188.5	598.3±163.3	40.3±12.8
Thymus	23.8±7.5	104.6±41.5	238.9±69.3	26.9±6.5
Eyeball	16.9±6.8	56.1±28.2	162.1±57.2	110.3±41.8
Harderian gland	26.1±10.7	108.7±51.2	353.1±76.8	102.8±37.2
Thyroid	88.4±34.6	181.9±81.7	210.8±65.6	37.3±11.7
Testis	4.4±1.5	12.4±6.0	38.3±6.8	24.1±7.5
Femur	11.3±7.1	41.4±9.7	91.7±16.1	7.2±3.4
Bone marrow	123.7±44.6	298.4±114.0	291.9±74.4	27.2±9.3
Thoracic aorta	37.3±14.3	51.9±13.7	126.1±55.4	9.4±4.1
Lymph node	30.3±9.7	124.2±54.4	289.8±112.1	22.0±2.8

Each value is shown as represents ng eq./g except blood, and plasma (ng eq./mL), and represents the mean±SD of 3 animals.
eq. = equivalent, ND = not detected.
Source: 030039

有色ラットの有色皮膚及び眼球中の放射能濃度をさらに評価するため、雄 Long-Evans 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、投与後 672 時間まで検体を採取し、LSC を用いて放射能濃度を測定した。有色皮膚の放射能濃度は投与後 24 時間時点では白色皮膚より 1.7 倍高く、投与後 672 時間では検出下限未満に低下した（表 2.6.4-16）。眼球中放射能濃度は投与後 672 時間では最高濃度の 20.7%まで低下し、$t_{1/2}$ は 351 時間であった。塩基性物質はメラニン含有組織に高度に分布し、眼球から穏やかに消失することが知られており（Ings, 1984）、塩基性物質であるアバトロンボパグやその代謝物がメラニンに結合することにより眼球の $t_{1/2}$ が長いと考えられた。

これらの放射能の組織内分布は、ARG からも裏付けられた。

表 2.6.4-16　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の投与後 168～672 時間の組織中放射能濃度

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g)				$t_{1/2}$ (hours)
	168 hours	336 hours	504 hours	672 hours	
Colored skin	2.1±2.0	6.2±3.1	5.0±1.8	ND	NC
Eye ball	52.9±10.9	42.5±3.5	48.7±10.5	33.5±5.9	351

Each value is shown as represents ng eq./g, and represents the mean±SD of 3 animals.　Half-life was calculated with the mean concentration of radioactivity.
eq. = equivalent, NC= not calculated, ND = not detected, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
Source: 030039

2.6.4.4.2　蛋白結合及び血球移行

2.6.4.4.2.1　血漿蛋白結合

添付資料番号：4.2.2.3-2（ME03171）

アバトロンボパグの in vitro 血漿蛋白結合を［^{14}C］アバトロンボパグを用いて超遠心分離法で評価した。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、いずれの種でも濃度依存性はなかった。イヌ、サル及びヒト血漿蛋白結合率はげっ歯類よりも高かった（表 2.6.4-17）。

表 2.6.4-17　アバトロンボパグの in vitro 血漿蛋白結合率

[^{14}C]Avatrombopag (μg/mL)[a]	Protein Binding (%)					
	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
0.05	87.6	87.6	88.5	97.3	97.6	96.3
0.5	87.2	89.2	88.8	97.8	97.3	96.6
5	87.5	88.0	88.3	97.9	97.0	96.5
50	89.1	87.7	92.0	97.9	97.1	96.4

Plasma protein binding of avatrombopag was determined by ultracentrifugation method.
Each value represents mean of 3 determinations.
a) Nominal concentration of avatrombopag as free form.
Source: ME03171

2.6.4.4.2.2　ヒト血清成分蛋白結合率

添付資料番号：4.2.2.3-3（20276313）

ヒト血清成分蛋白である HSA、AAG 及び GG に対するアバトロンボパグの蛋白結合率を、Rapid Equilibrium Dialysis （RED）デバイスを用いた平衡透析法により評価した（20276313）。

生理学的蛋白濃度での HSA（40 mg/mL）への結合率は 99.1%以上であった。

AAG 及び GG の生理学的蛋白濃度（それぞれ 0.8 及び 10 mg/mL）では、回収率は 85%未満と低く、RED デバイスに対する非特異的吸着やアバトロンボパグの緩衝液への溶解性の低さによる可能性が考えられた。生理学的蛋白濃度より 10 倍高い蛋白濃度では、AAG 及び GG ともに許容できる回収率が得られた。AAG（8 mg/mL）及び GG（100 mg/mL）への結合率は、それぞれ 98.9%以上及び 99.0%以上であった。

アバトロンボパグは HSA、AAG 及び GG のいずれの蛋白に対しても 98.9%以上の高い結合性を示した（表 2.6.4-18）。

表 2.6.4-18　アバトロンボパグの in vitro 血清成分蛋白結合率

	Protein Binding (%)					
Avatrombopag (ng/mL)	**85 ng/mL**		**420 ng/mL**		**4200 ng/mL**	
	Mean	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
HSA (40 mg/mL)	100.0	0.0	99.1	0.73	99.6	0.01
AAG (8 mg/mL)	98.9	0.04	99.6	0.05	99.8	0.01
GG (100 mg/mL)	99.6	0.20	99.0	0.13	99.1	0.08

Each value represents mean of 3 determinations.
AAG=α1-acid glycoprotein; GG=γ-Globulin; HSA= human serum albumin; SD=Standard deviation.
The test item was dialyzed for 8 hours at 37±1°C using human proteins (HSA, AAG and GG) and three different concentrations of test item (85, 420, 4200 ng/mL).
Source: 20276313

2.6.4.4.2.3　血球移行

添付資料番号：4.2.2.3-4（AE-7539-G）

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血液に［^{14}C］アバトロンボパグ（50～5000 ng/mL）を添加し 37°C で 30 分間インキュベートし、in vitro での［^{14}C］アバトロンボパグの R_B を評価した。In vitro での［^{14}C］アバトロンボパグの R_B 値は、高い方からウサギ、ラット、サル、マウス及びヒト、イヌの順であった。いずれの種の R_B にも濃度依存性はみられなかった（表 2.6.4-19）。

表 2.6.4-19　［^{14}C］アバトロンボパグの in vitro 血液／血漿中濃度比

Species	Blood to Plasma Concentration Ratios (R_B)		
	50 ng/mL	500 ng/mL	5000 ng/mL
Mouse	0.59	0.60	0.61
Rat	0.66	0.66	0.65
Rabbit	0.82	0.83	0.82
Dog	0.51	0.52	0.52
Monkey	0.61	0.63	0.63
Human	0.57	0.58	0.57

The concentration of radioactivity was converted to the equivalent of avatrombopag free form.
Each value represents the mean of 3 determinations.
Incubation was conducted for 30 minutes at 37°C.
Source: AE-7539-G

2.6.4.4.3　胎盤移行

添付資料番号：4.2.2.3-5（AE-7538-G）

妊娠 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胎盤移行性を評価した。結果の要約を 2.6.5.7 項に示す。

投与後 24 時間までのラット胎児中放射能濃度と母動物血漿中放射能濃度の比は、妊娠 13 日では 0.04～0.42、妊娠 18 日では 0.02～0.22 であった。妊娠 13 日及び妊娠 18 日の投与後 24 時間までに胎児に移行した放射能の割合（%）は、投与放射能の 0.01%以下であった。これらの結果から、ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口投与したとき、胎盤に移行する放射能は少ないことが示唆された。胎児中、胎児血漿中（妊娠 18 日のみ）及び母動物血漿中から主に未変化体が検出されたことから、アバトロンボパグは胎児に移行することが示唆された。

2.6.4.5　代謝

アバトロンボパグ又は［^{14}C］アバトロンボパグを用いて、in vitro 及び in vivo でのアバトロンボパグの代謝プロファイルを評価した。

2.6.4.5.1　In vitro 代謝

添付資料番号：4.2.2.2-1（D20[redacted]01145-01）、4.2.2.4-1（AA33893）、
4.2.2.4-2（DMPKA20[redacted]-138）、4.2.2.4-3（DMPKA20[redacted]-060）

マウス、イヌ及びヒト肝ミクロソーム（0.2 mg/mL）にアバトロンボパグ（50 又は 200 nmol/L）を添加し、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）とともに 37°C で 30 分間インキュベートしたとき、アバトロンボパグ濃度の減少はみられなかった（D20[redacted]01145-01）。

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凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝試験を実施した（AA33893）。各種肝細胞（生存細胞数は約

0.8×10^6 cells/mL）にアバトロンボパグ（1 又は 10 µmol/L）を添加し 37°C で 4 時間インキュベートし、LC-MS で未変化体及び代謝物を分析した。肝細胞非存在下でもインキュベートし、アバトロンボパグが分解又は変性しないことを確認した。また、ブフラロールを陽性対照として、当該試験で使用した肝細胞の CYP 代謝活性及びグルクロン酸抱合能が失活していないことを確認した。未変化体の残存率は、ウサギを除き 1 µmol/L より 10 µmol/L の方が多かった。マウスではアバトロンボパグのエステル型グルクロニドのみが検出され、ヒトではアバトロンボパグのシクロヘキサン環の 4-ヒドロキシ体及び 3-ヒドロキシ体が検出されたが、ヒトに特異的な代謝物ではなかった（表 2.6.4-20）。

アバトロンボパグを肝ミクロソーム（0.2 mg/mL）と 30 分間のインキュベーション後に未変化体の減少は認められず、ヒト肝細胞とインキュベーション 4 時間後の未変化体の残存率は 86%以上であった。

表 2.6.4-20　各種凍結肝細胞にアバトロンボパグを添加後 4 時間の未変化体残存率及び代謝物

Species	Remaining Avatrombopag (%)		Metabolites Formed			
	1 µmol/L	10 µmol/L	4-hydroxy metabolite	ester glucuronide	3-hydroxy metabolite	hydroxy metabolite
Mouse	92	97	–	+	–	–
Rat	82	94	+	+	+	–
Rabbit	93	86	+	–	+	+
Dog	53	96	–	+	+	+
Monkey	74	92	+	+	+	–
Human	86	91	+	–	+	–

Hepatocytes were incubated for 4 hours at 37°C.
The remaining avatrombopag (%) was estimated by measuring avatrombopag by LC-MS (n =3).
Entry + and – represent detected and not detected, respectively.
On the hydroxy metabolites, hydroxylation was found to occur at cyclohexane ring of avatrombopag.
LC-MS = liquid chromatography coupled with mass spectrometry .
Source: 4.2.2.4-1 (AA33893)

ヒト CYP を介したアバトロンボパグの in vitro 代謝には、主に CYP3A4 及び CYP2C9 が関与していた（DMPKA20[redacted]-138、DMPKA20[redacted]-060）。シス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する CYP アイソフォームは CYP2C9（相対的寄与度 76.2%）で、トランス-4-ヒドロキシ体の生成に関与するアイソフォームは CYP3A4（相対的寄与度 82.9%）であった。アバトロンボパグの 4-ヒドロキシ体の生成に、CYP2C9 及び CYP3A4 がほぼ同程度寄与していた。3-ヒドロキシ体の生成はわずかであった。

2.6.4.5.2　In vivo 代謝

添付資料番号：4.2.2.3-1（030039）、4.2.2.5-1（7994-110）、
5.3.1.4-1（AA42594）

アバトロンボパグの in vivo 代謝プロファイルを明確にするため、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 の用量で経口又は低速静脈内投与したときの代謝物を検討した（7994-110）。尿中、糞中及び胆汁中放射能を、放射能検出器を併用した HPLC 法を用いて分離し定量した。一部の代謝物については、LC-MS/MS を用いて構造分析した。代謝物には HPLC の保持時間の順に番号を付けた。

ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回静脈内又は経口投与したときの尿中から 20～22 種類の代謝物が検出されたが、未変化体は検出されなかった。最も多く存在した代謝物は M13（化学構造不明）であるが、尿中放射能の 16.25%以下であった。総放射能回収率（%）に占める尿中放射能の割合は小さく（経口投与時で投与放射能の 2.98%、静脈内投与時で投与放射能の 3.66%）、個々の代謝物はいずれも投与放射能の 0.48%以下であった。尿中代謝物として、M39（アバトロンボパグ一酸化物のタウリン抱合体）及び M46（アバトロンボパグのタウリン抱合体）が検出された。

ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、胆汁中に未変化体及び 17 種類の代謝物に由来する放射能が検出された。最も多く存在した代謝物は M46（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。他の代謝物はいずれも投与放射能の 0.19%以下であった。単回静脈内投与したときの胆汁中には、未変化体以外に 20 種類の代謝物が検出された。静脈内投与したとき、胆汁中から主に未変化体（投与放射能の 2.67%）及び M46（投与放射能の 11.6%）が検出された。それ以外に M38（化学構造不明、投与放射能の 1.06%）及び M39（投与放射能の 1.58%）が投与後 24 時間までに検出された。これ以外の代謝物はいずれも投与放射能の 0.95%以下であった。LC-MS による構造分析から、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以外に、ヒドロキシル化、一原子酸素添加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。

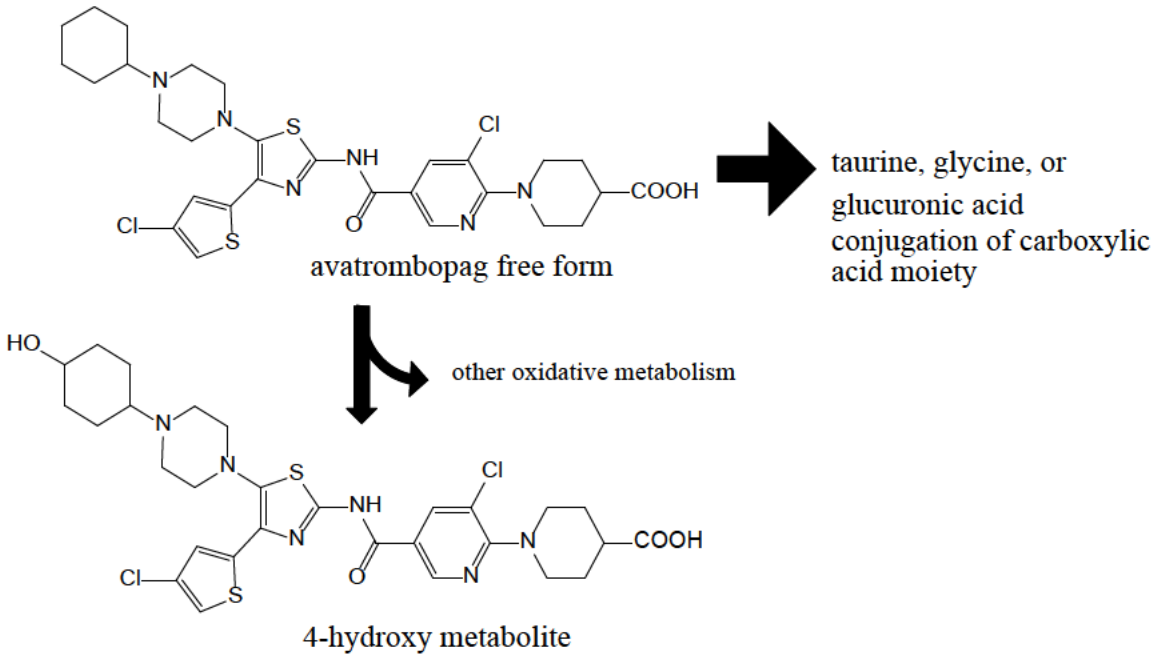
ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、糞中に未変化体及び 3 種の代謝物に由来する放射能が検出された。糞中放射能の多くが未変化体で、投与後 48 時間までの未変化体の糞中排泄率は、投与放射能の 68.0%であった。糞中に最も多くみられた代謝物は M47（化学構造不明）及び M46 で、投与後 48 時間までの糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の 1.55%及び 1.01%であった。投与後 48 時間までの M48（メチル化体）は投与放射能の 0.82%であった。ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを静脈内投与したとき、糞中に未変化体及び 2 種類の代謝物が検出された。経口投与した時と同様に、糞中放射能の多くが未変化体で、投与後 24 時間までの糞中放射能の 80.74%が未変化体で、投与放射能の 8.30%であった。投与後 24 時間までの M46 及び M45（化学構造不明）の糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 0.65%及び 0.35%であった。

ラット及びヒトに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、血漿中に主として未変化体に由来する放射能が検出された（030039、AA42594）。糞中放射能は、ラットではその多くは未変化体に由来したが、ヒトでは主に未変化体及びヒドロキシ体に由来した（AA42594）。

2.6.4.5.3　推定代謝経路

肝細胞を用いたアバトロンボパグの in vitro 代謝試験から、CYP を介してヒドロキシ体に代謝されること以外に、エステル型グルクロニドが生成することが示唆された。In vivo ラット代謝試験では、複数の酸化代謝経路並びにグリシン及びタウリン抱合が同定された（図 2.6.4-4）。ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを経口投与したとき、糞中放射能の多くは未変化体に由来しており、その一部はアバトロンボパグ抱合体が消化管内で加水分解されて生じた可能性がある。ヒト糞中で主に検出された未変化体及びヒドロキシ体については、それぞれの抱合体が消化管内で加水分解されて生じた可能性を否定することはできなかった。

図 2.6.4-4　アバトロンボパグの推定代謝経路



2.6.4.5.4　酵素誘導及び阻害

2.6.4.5.4.1　CYP 誘導

添付資料番号：4.2.2.4-4（DMPKT20[redacted]-005）

アバトロンボパグによるヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の in vitro 誘導能について評価した。3 名のドナーから採取したヒト凍結肝細胞に、アバトロンボパグ（1、5、10 又は 20 μmol/L）、0.1%ジメチルスルホキシド（溶媒対照）若しくは陰性又は陽性対照を 1 日 1 回 3 日間添加した。その後、肝細胞から全てのリボ核酸（RNA）を抽出し、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応を用いて CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、

CYP2C19 及び CYP3A4 の mRNA レベルを測定した。標的遺伝子の各群と溶媒対照群の mRNA レベルの比率（fold induction）を算出した。

CYP 誘導能（fold induction）を表 2.6.4-21 に示す。アバトロンボパグは CYP1A2 及び CYP2C19 の mRNA レベルを増加させず、逆にこれらの CYP の mRNA レベルは低下した。アバトロンボパグ 20 µmol/L 群の相対的な（対溶媒対照群）mRNA レベルは CYP1A2 に対しては平均 0.12、CYP2C19 に対しては平均 0.53 であった。アバトロンボパグは 20 µmol/L まで、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。CYP3A4 の mRNA 誘導については 3 ドナーの肝細胞間で大きなばらつきがみられた。いずれも 5 µmol/L 又は 20 µmol/L で最大値が確認され、個々の fold induction の最大値は 2.60～43.46（陽性対照群での値の 24%に相当）であった。CYP3A4 に対する平均 fold induction は 5 µmol/L で最大値 16.0 を示し、20 µmol/L では 5.37 であった。

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。

表 2.6.4-21　アバトロンボパグの CYP 誘導能

Treatment (concentration)	mRNA (Fold induction, relative to vehicle control)					
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Vehicle control (0.1% DMSO)	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Avatrombopag (1 µmol/L)	0.92±0.12	1.45±0.17	1.20±0.08	1.06±0.25	0.94±0.06	2.97±2.26
Avatrombopag (5 µmol/L)	1.04±0.54	2.83±0.67	1.35±0.24	1.49±0.28	0.94±0.08	16.0±23.8
Avatrombopag (10 µmol/L)	0.43±0.15	1.08±0.21	0.83±0.28	1.43±0.53	0.88±0.08	12.6±17.6
Avatrombopag (20 µmol/L)	0.12±0.02	0.75±0.31	1.13±0.58	0.82±0.23	0.53±0.10	5.37±4.77
Positive control[a]	117±118	19.9±18.1	5.91±3.48	2.75±0.22	0.98±0.14	122±51
Negative control[b]	1.42±0.49	1.39±0.53	1.21±0.47	1.01±0.07	0.81±0.03	1.20±0.30

Values represent the mean±SD of fold inductions of 3 preparations of hepatocytes. The fold induction of each hepatocyte preparation was determined as the target gene amount normalized to 18S in triplicate.
18S = Eukaryotic 18S ribosomal RNA, CYP = cytochrome P450, DMSO = dimethyl sulfoxide, mRNA = messenger RNA.
a) Positive control as a known CYP inducer, omeprazole (50 µmol/L) for CYP1A2, phenobarbital (750 µmol/L) for CYP2B6, and rifampicin (20 µmol/L) for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4.
b) Negative control is flumazenil (30 µmol/L).
Source: DMPKT20[redacted]-005

2.6.4.5.4.2　CYP 阻害

添付資料番号：4.2.2.4-5（BDM-508）、4.2.2.4-6（DMPKAM20[redacted]-001）、4.2.2.4-7（DMPKT20[redacted]-012）、4.2.2.4-8（DMPKA20[redacted]-179）

アバトロンボパグの CYP 阻害能をリコンビナント CYP アイソフォーム（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）を用いて評価した（BDM-508）。アバトロンボパグ（0.1～250 µmol/L）の推定 IC_{50} は、CYP3A4 に対する 7-ベンジロキシレゾルフィン試験（IC_{50}：215 µmol/L）を除いて、いずれも 250 µmol/L を上回っていた。

別の試験（DMPKAM20[redacted]-001）では、プールしたヒト肝ミクロソームにアバトロンボパグ（0～10 µmol/L）及び CYP アイソフォーム（CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A）に対する各々の特異的基質を添加しインキュベートした（表 2.6.4-22）。IC_{50} の推定には非線形回帰モデルを用いた。評価した全ての CYP アイソフォームでいずれも IC_{50} は 10 µmol/L 超で、アバトロンボパグは、顕著な CYP 阻害作用を示さなかった（表 2.6.4-22）。

表 2.6.4-22　各種 CYP に対するアバトロンボパグの IC_{50}

CYP Isoform	Probe Reaction	Avatrombopag IC_{50}
CYP1A	Phenacetin *O*-deethylation	>10 µmol/L
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	>10 µmol/L
CYP2C8	Amodiaquine *N*-deethylation	>10 µmol/L
CYP2C9	Tolbutamide 4-hydroxylation	>10 µmol/L
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	>10 µmol/L
CYP2D6	Bufuralol 1′-hydroxylation	>10 µmol/L
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	>10 µmol/L
CYP3A	Midazolam 1′-hydroxylation	>10 µmol/L
	Nifedipine dehydrogenation	>10 µmol/L
	Testosterone 6β-hydroxylation	>10 µmol/L

CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration.
Source: DMPKAM20[redacted]-001

さらに、ヒト肝ミクロソーム及び各種 CYP アイソフォームの特異的基質を用いて、より高濃度のアバトロンボパグ（10 及び 50 µmol/L）で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の可逆的阻害能を評価した（DMPKT20[redacted]-012）。50 µmol/L のアバトロンボパグは CYP2B6 及び CYP2C8 に対して可逆的な阻害作用（それぞれ対照群の 56.5%及び 48.7%）を示した一方で、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する可逆的阻害作用はほとんどないか CYP2B6 や CYP2C8 への阻害作用よりも弱いことが示され、これらの CYP アイソフォームに対するアバトロンボパグの IC_{50} は約 50 µmol/L 又は 50 µmol/L を上回ることが示唆された。これらの結果を表 2.6.4-23 に示す。

表 2.6.4-23　アバトロンボパグによる CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の可逆的阻害

CYP Isoform	Substrate	Avatrombopag Concentration (µmol/L)	% of Control
CYP1A2	**Phenacetin**	10	101.2
		50	83.7
CYP2B6	**Bupropion**	10	85.8
		50	56.5
CYP2C8	**Paclitaxel**	10	72.6
		50	48.7
CYP2C9	**Tolbutamide**	10	99.8
		50	91.2
CYP2C19	**(*S*)-Mephenytoin**	10	108.2
		50	103.0
CYP2D6	**Bufuralol**	10	97.5
		50	88.0
CYP3A	**Midazolam**	10	109.9
		50	96.5
	Testosterone	10	101.5
		50	92.0

CYP = cytochrome P450.
Source: DMPKT20[redacted]-012

CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A に対するアバトロンボパグの TDI を、プールしたヒト肝ミクロソームに 50 µmol/L までのアバトロンボパグを添加し 0、2、10、20 及び 30 分間プレインキュベートした後、CYP の特異的基質を添加して評価した。陽性対照群は想定どおりの TDI 活性を示したが、アバトロンボパグはいずれの評価した CYP アイソフォームに対しても TDI を示さなかった（DMPKA20[redacted]-179、表 2.6.4-24）。

表 2.6.4-24　アバトロンボパグによる時間依存的阻害

CYP Isoform	Probe Reaction	Treatment	K_I (µmol/L)	k_{inact} (min^{-1})	k_{inact}/K_I ($µmol^{-1}·L·min^{-1}$)
CYP2C9	Tolbutamide 4′-hydroxylation	Avatrombopag	ND	ND	ND
		0.5 and 5 µmol/L of tienilic acid[a]	0.369	0.026	0.071
CYP2D6	Bufuralol 1′-hydroxylation	Avatrombopag	ND	ND	ND
		0.1 and 0.5 µmol/L of paroxetine[b]	0.216	0.073	0.339
CYP3A	Midazolam 1′-hydroxylation	Avatrombopag	ND	ND	ND
		0.5 and 5 µmol/L of troleandomycin[c]	0.326	0.041	0.124

CYP = cytochrome P450, K_I = half-maximal inhibitory concentration of the maximal inactivation rate constant, k_{inact} = maximal inactivation rate constant, ND = not determined, no inactivation observed.
a) Positive control for CYP2C9.
b) Positive control for CYP2D6.
c) Positive control for CYP3A.
Source: DMPKA20[redacted]-179

2.6.4.5.4.3　UGT 阻害

添付資料番号：4.2.2.4-9（20276312）

アバトロンボパグの in vitro UGT1A1 及び UGT 2B7 の阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて可逆的阻害法により評価した。UGT1A1 及び UGT2B7 の基質として、それぞれ SN38 及びジドブジンを使用した。UGT1A1 及び UGT2B7 の陽性対照阻害剤として、それぞれエルロチニブ（最大 30 µmol/L）及びケトコナゾール（最大 300 µmol/L）を使用した。阻害剤の存在下又は非存在下で、アバトロンボパグを 0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 µmol/L の濃度となるように添加し、37°C で 10 分間（UGT1A1）又は 30 分間（UGT2B7） インキュベートした。アバトロンボパグ又は阻害剤存在下での基質代謝の割合は、溶媒対照の代謝活性に対する割合とした。非線形回帰を用いて IC_{50} を算出した（表 2.6.4-25）。

アバトロンボパグは UGT1A1 に対して可逆的な阻害作用を示し、IC_{50} は 9.45 µmol/L （溶媒対照での基質代謝の割合は平均で 20%）であった。UGT2B7 については、高濃度（30 及び 100 µmol/L）のアバトロンボパグで阻害作用が認められたが、IC_{50} を算出できなかった。100 µmol/L での基質代謝の割合は、溶媒対照の 24%であった。アバトロンボパグの UGT2B7 に対する IC_{50} は >100 µmol/L で、溶媒対照での基質代謝の割合は平均で 5%であった。陽性対照阻害剤であるエルロチニブ及びケトコナゾールの IC_{50} はそれぞれ 0.81 及び 30.5 µmol/L で、予想された阻害作用を示した。

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。

表 2.6.4-25　アバトロンボパグによる UGT1A1 及び UGT2B7 の可逆的阻害

Test System	**In Vitro** Human liver microsomes	**Reversible Inhibition IC_{50} Value (µmol/L)**			
UGT Isoform	**Substrate**	**Avatrombopag**	**Positive control Inhibitor Erlotinib**	**Positive control Inhibitor Ketoconazole**	**Historical Control (µmol/L)***
1A1	SN38 (5 µmol/L)	9.45	0.81	NA	0.67-0.95
2B7	Zidovudine (60 µmol/L)	NA[1)]	NA	30.5[2)]	21-26

NA = not applicable, SN38 = 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin.
[1)] Maximum inhibition obtained was 24% at the highest concentration tested (100 µmol/L)
[2)] IC_{50} value was calculated using non-linear regression where the bottom of the curve was fitted to 0.
* Based on values obtained at Charles River Den Bosch from 2019-2021.
The test item was soluble in dimethylsulphoxide (DMSO) and tested in triplicate at concentrations ranging from 0.03 to 100 µmol/L.
Source: 20276312

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿中及び糞中排泄

添付資料番号：4.2.2.3-1（030039）

雄 Fischer ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 1 mg/kg の用量で絶食下で単回経口投与したときの尿中及び糞中の放射能累積排泄率は、投与後 24 時間でそれぞれ投与放射能の 3.0%及び 48.5%、投与後 168 時間ではそれぞれ投与放射能の 4.7%及び 87.4%で、投与後 168 時間までに投与放射能の 92.1%が排泄された。

2.6.4.6.2　尿中及び胆汁中排泄

添付資料番号：4.2.2.3-1（030039）、4.2.2.5-1（7994-110）

胆管カニューレを挿入した雄 Fischer 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の尿中及び胆汁中放射能累積排泄率は、投与後 24 時間でそれぞれ投与放射能の 0.6%及び 4.3%、投与後 72 時間でそれぞれ投与放射能の 2.7%及び 11.5%であった（030039）。

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、経口投与後 120 時間までに、胆汁中、糞中及び尿中に、それぞれ投与放射能の平均 8.10%、82.8%及び 2.98%排泄された（表 2.6.4-26）。投与放射能の 90.4%の放射能が、投与後 48 時間以内に排泄された。経口投与したときの胆汁中及び尿中排泄率から、少なくとも 11.1%が消化管から吸収されたことが示唆された。最終採取時点である投与後 120 時間に体内に残存していた放射能は、投与放射能の平均 0.47%であった。投与後 120 時間までに胆汁、糞、尿、死骸及び飼育ケージ残留物（ケージすすぎ液、洗浄液及びケージ拭き取り液）中から回収された放射能総回収率は投与放射能の平均 94.5%であった。

単回静脈内投与したとき、投与放射能の平均 45.6%が胆汁中に排泄された。尾に壊死がみられたため、投与後約 26 時間で排泄物の採取を終了した。また、担当獣医の指示により、この時点で全てのラットを安楽死させた。糞中及び尿中排泄率は、それぞれ投与放射能の平均 11.1%及び 3.66%であった。投与後約 26 時間で安楽死させたラットの体内に残存していた放射能は、投与放射能の平均 35.0%であった。投与後 26 時間までの全ての検体・試料（死骸を含む）からの放射能総回収率は投与放射能の平均 95.8%であった。静脈内投与したときの放射能の主な消失経路は胆汁排泄であった。ただし、投与放射能の少なくとも 11.1%は、胆汁排泄以外の経路で消化管内に排泄された。

胆管カニューレを挿入したラットへの経口及び静脈内投与試験結果から、肝クリアランスと胆汁排泄が吸収された放射能の主な消失経路であることが示された（7994-110）。

表 2.6.4-26　胆管カニューレを挿入したラットに［^{14}C］アバトロンボパグを 10 mg/kg の用量で単回投与したときの放射能排泄率（%）

	Percentage of Administered Radioactive Dose	
	Oral	**Intravenous**
Collection period	0 – 120 hours	0 – 26 hours
Urine	2.98±3.48	3.66±0.27
Bile	8.10±4.91	45.6±16.0
Feces	82.8±2.9	11.1±4.3
Carcass	0.47±0.53	35.0±15.5
Total (including cage wash and rise)	94.5±1.7	95.8±0.5

Values represent the mean±SD of 4 animals.
Source: 7994-110

2.6.4.6.3　乳汁中排泄

添付資料番号：4.2.2.3-5（AE-7538-G）

授乳中の Sprague Dawley ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄を評価した。試験結果を 2.6.5.7 項に示す。

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、乳汁中の放射能濃度推移及び PK パラメータは、血漿中と類似しており、血漿中放射能に対する乳汁中放射能の $AUC_{(0\text{-inf})}$比は 0.94 であった。乳汁中及び血漿中の放射能は主として未変化体に由来しており、アバトロンボパグの乳汁移行が示唆された。乳汁中と血漿中の放射能濃度は同様の濃度推移で減少したことから、乳汁中に放射能の蓄積はないことが示唆された。

2.6.4.6.4　腸肝循環

アバトロンボパグの腸肝循環を評価するための独立した試験は実施していない。ラット胆汁中ではアバトロンボパグの未変化体及び抱合体が検出されたのに対し、ラット及びヒト糞中で検出された放射能の多くが未変化体由来であったことから、抱合体の多くが加水分解されて未変化体として消化管内に排泄され、生体内で腸肝循環が生じている可能性も考えられた。しかし、一般的に動物やヒトで腸肝循環が生じている場合にみられる血漿中濃度推移の多峰性が、アバトロンボパグではみられなかったことから、明らかな腸肝循環は生じないことが示唆される。

2.6.4.7　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。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　排出トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2）との相互作用

添付資料番号：4.2.2.7-1（DMPKA20[redacted]-206）

P-gp 及び BCRP の基質となり得るかを、P-gp 又は BCRP 形質導入細胞及びこれらの親細胞を用いて典型的な阻害剤の存在下と非存在下でのアバトロンボパグ（1～10 µmol/L）の輸送を評価した。流出比（flux ratio：FR）は、頂端膜側から基底膜（A to B）方向の見かけの透過係数（Pe）に対する基底膜側から頂端膜（B to A）方向の P_e の比率（B to A の P_e／A to B の P_e）で表した。補正流出比（CFR）は、得られた FR を親細胞の FR で正規化した。CFR が 2 を超えると基質であると判断した。P-gp 及び BCRP に対するアバトロンボパグの阻害能は、それぞれ、アバトロンボパグ（0.1～30 µmol/L）存在下での［^{3}H］ジゴキシン及び［^{3}H］プラゾシンの経細胞輸送により評価した。BSEP 及び MRP2 の基質となり得るかの評価では、それぞれ BSEP 又は MRP2 高発現小胞膜でのアバトロンボパグ（0.3 及び 1 µmol/L）の取込みを測定した。アデノシン三リン酸（ATP）存在下での小胞膜へのアバトロンボパグの取込みが、ATP 非存在下と比べて少なくとも統計学的に 2 倍以上で基質であると判断した。BSEP 及び MRP2 に対するアバトロンボパグの阻害能は、アバトロンボパグ（0.06～20 µmol/L）存在下での、各トランスポーター高発現小胞膜における［^{3}H］タウロコール酸及び［^{3}H］β-エストラジオール-17-（β-D-グルクロニド）（[^{3}H]E17βG）の取込みを測定して評価した。

アバトロンボパグ（1、3 及び 10 µmol/L）に対する P-gp の CFR（それぞれ 8.3、4.1 及び 2.7）から、アバトロンボパグが P-gp の基質であることが示唆された。この結果は、P-gp 阻害剤（elacridar）の存在下での CFR（それぞれ 1.1、0.9 及び 1.0）が低下したことからも裏付けられた。アバトロンボパグ（1、3 及び 10 µmol/L）に対する BCRP の CFR（それぞれ 1.7、1.4 及び 0.8）に濃度依存性がみられず、BCRP 阻害剤（KO143）の存在下でもこれらの数値に大きな変化がみられなかったことから、アバトロンボパグが BCRP の基質ではないことが示された。これらの結果を表 2.6.4-27 に示す。

表 2.6.4-27　P-gp 及び BCRP によるアバトロンボパグの輸送

Transporters	FR or CFR (Cell lines)	1 µmol/L Avatrombopag		3 µmol/L Avatrombopag		10 µmol/L Avatrombopag	
		Inhibitor		Inhibitor		Inhibitor	
		–	+	–	+	–	+
P-gp	FR (LLC-PK1)	0.8	0.7	0.7	0.9	0.6	0.8
	FR (LLC-MDR1)	6.6	0.8	2.9	0.8	1.6	0.8
	CFR (P-gp)	8.3	1.1	4.1	0.9	2.7	1.0
BCRP	FR (MDCKII-mock)	1.5	1.2	1.4	1.0	1.3	1.0
	FR (MDCKII-BCRP)	2.6	1.4	2.0	1.1	1.1	1.1
	CFR (BCRP)	1.7	1.2	1.4	1.1	0.8	1.1

CFR = $FR_{LLC\text{-}MDR1}$ / $FR_{LLC\text{-}PK1}$ or $FR_{MDCKII\text{-}BCRP}$ / $FR_{MDCKII\text{-}mock}$.
FR = $P_{e\ B\text{-}A}$ / $P_{e\ A\text{-}B}$.
BCRP = breast cancer resistance protein, CFR = corrected flux ratio, FR = flux ratio, P_e = apparent permeability coefficient, P-gp = P-glycoprotein.
Source: DMPKA20[redacted]-206

BSEP 及び MRP2 高発現小胞膜へのアバトロンボパグの取込みはインキュベーション時間や ATP の有無に左右されず、アバトロンボパグは BSEP 及び MRP2 の基質ではないことが示された（表 2.6.4-28）。

表 2.6.4-28　BSEP 及び MRP2 によるアバトロンボパグの取込み

Transporters	Incubation Time (minutes)	0.3 µmol/L Avatrombopag (nmol/L)		1 µmol/L Avatrombopag (nmol/L)		[^{3}H]Taurocholic Acid or [^{3}H]E17βG (dpm)	
		ATP+	ATP–	ATP+	ATP–	ATP+	ATP–
BSEP	1	88.3	103.2	393.3	385.4	29705.11 [a]	5735.54
	2	115.0	101.1	437.8	413.0	45197.13 [a]	5898.10
	5	73.4	112.0	388.2	484.7	67760.46 [a]	6515.22
MRP2	2	10.7	13.3	37.4	29.2	22743.38 [a]	2944.87
	5	9.4	10.7	37.2	44.3	51233.46 [a]	2872.52
	8	13.9	10.1	45.0	35.5	63056.97 [a]	3099.85

ATP = adenosine triphosphate, BSEP = bile salt export pump, dpm = disintegrations per minute, E17βG = β estradiol 17-(β-D-glucuronide), MRP = multidrug resistance protein.
a) Significantly ($P<0.05$) greater than the treatment in the absence of ATP under the same incubation time.
Source: DMPKA20[redacted]-206

アバトロンボパグは P-gp に対して弱い阻害作用を示し、IC_{50} は 30 µmol/L 超であった。また、BCRP、BSEP 及び MRP2 に対する IC_{50} はそれぞれ 16.4、2.7 及び 6.7 µmol/L であった（表 2.6.4-29）。

表 2.6.4-29　P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2 に対するアバトロンボパグの in vitro 阻害作用

Transporters	P-gp	BCRP	BSEP	MRP2
IC_{50}	>30 µmol/L	16.4 µmol/L[a)]	2.7 µmol/L	6.7 µmol/L

BCRP = breast cancer resistance protein, BSEP = bile salt export pump, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, MRP = multidrug resistance protein, P-gp = P-glycoprotein.
Source: DMPKA20[redacted]-206
a) DMPKA20[redacted]-206 では、BCRP に対するアバトロンボパグの IC_{50} は flux ratio の差（FR_{diff}）を用いて算出しており、平成 30 年 7 月 23 日付　薬生薬審発 0723 第 4 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインについて」（以下、DDI ガイドライン）に準拠していなかった。そこで、DDI ガイドラインに基づき net ER を用いて IC_{50} を再計算した。

2.6.4.8.2　取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3）との相互作用

添付資料番号：4.2.2.7-2（DMPKA20[redacted]-205）

取込みトランスポーターの基質となり得るかを評価するため、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 を過剰発現させた形質導入細胞にアバトロンボパグ（1、3 及び 10 µmol/L）を添加し、典型的阻害剤（リファンピシン［OATP1B1 及び OATP1B3］、キニジン［OCT2］、プロベネシド［OAT1 及び OAT3］）の存在下又は非存在下でインキュベートした。親細胞を比較対照として使用した。細胞溶解液中のアバトロンボパグ濃度を LC-MS/MS を用いて分析した。阻害能の評価には、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 を過剰発現させた形質導入細胞にアバトロンボパグとプローブ基質（［^{3}H］エストロン 3-硫酸［OATP1B1 及び OAT3］、［^{3}H］E17βG［OATP1B3］、［^{14}C］メトホルミン［OCT2］、［^{3}H］パラアミノ馬尿酸［OAT1］）を加えてインキュベートした。細胞溶解液中のプローブ基質の量を LSC で分析した。

OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の形質導入細胞へのアバトロンボパグ（1～10 µmol/L）の取込みは、これらの親細胞への取込みと比べて 2 倍に満たなかった。さらに、それぞれの形質導入細胞株への fold increase は、典型的阻害剤の存在下でも減少しなかった。したがって、アバトロンボパグは OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではないと考えられる。ただし、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）、さらに OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を介したプローブ基質の輸送を中等度～強力に阻害した（IC_{50} はそれぞれ 2.8 µmol/L、0.7 µmol/L 及び 0.2 µmol/L）。

2.6.4.8.3　OATP2B1 及び OATP1A2 の基質の可能性又は OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤としての in vitro 評価

添付資料番号：4.2.2.7-3（GE-1414-G）

OATP2B1 発現卵母細胞、OATP1A2 発現卵母細胞及びそれらの対照卵母細胞への［^{14}C］アバトロンボパグ（10 及び 20 µmol/L）の取込みを、pH 6.5 及び 7.4 で評価した。また、OCT1、

MATE1 及び MATE2-K に対するアバトロンボパグの阻害作用を、各トランスポーターを発現したヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞と放射能標識した典型的基質（[^{14}C］メトホルミン）を用いて検討した。OATP2B1 及び OATP1A2 を介した［^{14}C］アバトロンボパグの取込みは観察されず、さらに各々の典型的阻害剤による影響もみられなかったことから、アバトロンボパグは OATP2B1 及び OATP1A2 の基質ではないことが示唆された。一方、アバトロンボパグは OCT1 を介した［^{14}C］メトホルミンの輸送を阻害し、IC_{50} は 2.09 µmol/L であった。また、アバトロンボパグは評価最高濃度である 30 µmol/L で、MATE2-K を介した［^{14}C］メトホルミンの輸送を弱く阻害した（比較対照の 53.6%）。MATE1 には、同じく 30 µmol/L でわずかに阻害作用を示した（比較対照の 81.2%）。

2.6.4.9 考察及び結論

各種動物モデル及び in vitro ヒト試験系でのアバトロンボパグの PK、TK、ADME プロファイルを包括的に評価した。

マウス及びイヌにアバトロンボパグを 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、血漿中アバトロンボパグ濃度は 2 相性で減少し、いずれの動物でも $t_{1/2}$ は 2.7 時間であった。マウス及びイヌにアバトロンボパグを 0.85 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、それぞれ投与後 4 時間及び 2 時間で C_{max} に到達し、その値は 160 ng/mL 及び 347 ng/mL であった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$ は、マウス 1646 ng･h/mL、イヌ 1882 ng･h/mL であった。

Fischer ラットにアバトロンボパグを単回静脈内投与したとき、CL_p が 454.4 mL/h/kg で V_{ss} が 2852.1 mL/kg であった。0.3～3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0\ inf)}$は用量に応じて増加した。t_{max} は 4.0 時間、経口 F は 89.3%～94.3%であった。

カニクイザルにアバトロンボパグを単回静脈内投与したとき、CL_p は 253.8 mL/h/kg、V_{ss} は 1387.3 mL/kg であった。アバトロンボパグを 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中濃度は 4.0～5.0 時間で最大となり、C_{max} はそれぞれ 57.9、179.0 及び 690.5 ng/mL であった。C_{max} 及び AUC は用量に応じて増加し、F は 49.2%～66.9%であった。

アバトロンボパグの反復経口投与試験はマウス、ラット、イヌ及びサルを用いて実施した。ヒト骨髄細胞を移植した NOD/SCID マウスに、薬効用量（1 mg/kg/day）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。最終投与日（Day 14）では投与後 8 時間に C_{max}（平均 29.5 ng/mL）に達し、$AUC_{(0\text{-}24)}$は 430.5 ng･h/mL であった。雄 CD-1 マウスの 5 日間反復経口投与試験では、高用量群（320、640 及び 1280 mg/kg/day）の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は用量に応じて増加した。雌雄 CD-1 マウスにアバトロンボパグを 80、160 及び 320 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は用量に応じて増加した。Day 90 の曝露量は概ね雄の方が雌より大きかった。雌ではいずれの用量群にも蓄積は観察されなかったが、雄の中間用量群と高用量群に約 1.5 倍の血漿中濃度の蓄積が認められた。

雌雄 Sprague Dawley ラットに高用量のアバトロンボパグを 80、160 及び 320 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、Day 1 及び Day 91 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は用量に

応じて増加し、いずれの用量でも雌の方が雄より大きかった。雌雄ともに全ての用量群で蓄積が認められた。上述とは別の毒性試験として、雌雄 Sprague Dawley ラットに低用量のアバトロンボパグを 5、20 及び 80 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、t_{max} は 2～4 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加し、Day 1 よりも Day 90 の方が大きかったことから蓄積の可能性が示唆された。Day 90 の $AUC_{(0-24)}$が Day 1 と比較して 2 倍になった 80 mg/kg の雌を除き、いずれの用量でも雌雄ともに蓄積はわずかであった。

雌雄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、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は雌雄ともに用量に応じて増加した。TK パラメータに一貫した性差は認められなかった。最高用量群には蓄積の可能性が示唆された。

雌雄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 週間反復経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量に応じて増加した。Day 90 で蓄積が認められ、5 及び 15 mg/kg/day 群で顕著であった。t_{max}（2.0～12 時間）にばらつきがみられたことから、サルの経口吸収にばらつきがあることが示唆された。評価したいずれの TK パラメータにも顕著な性差は認められなかった。雌雄カニクイザルにアバトロンボパグを 5、15 及び 45 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したときの Day 181 及び Day 364 の蓄積係数（Day 1 の $AUC_{(0-24)}$に対する比）は類似しており、用量及び性差にかかわらず Day 1 から約 2～7 倍増加した。

雄 Fischer 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の血漿中未変化体の $AUC_{(0-inf)}$は、血漿中総放射能の $AUC_{(0-inf)}$の 75.2%であった。投与後 168 時間までで尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 4.7%及び 87.4%が排泄され、投与放射能の 92.1%が体外に排泄された。［^{14}C］アバトロンボパグの消化管からの吸収は十二指腸が最も多く、次いで空腸、大腸、回腸の順であった。胃からの吸収はわずかで、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た。雄 Fischer ラットでは、精巣以外の全ての組織中の放射能濃度が投与後 1～4 時間で最高に達した。投与後 1 時間の組織中（消化管を除く）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、肺の順であった。投与後 0.5、1、4 及び 24 時間での骨髄組織／血漿比はそれぞれ 1.56、1.80、2.24 及び 4.30 で、標的組織である骨髄内にアバトロンボパグが保持されることが示唆された。アルビノラットの眼球、脳及び中枢神経系からは放射能はほとんど検出されなかった。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、眼球からの放射能の消失が遅く、アバトロンボパグ及びその代謝物によるメラニンへの結合が原因と考えられたが、非臨床安全性試験では眼毒性は確認されなかった。

アバトロンボパグ（0.05～50 μg/mL）の in vitro 血漿蛋白結合率に濃度依存性はなく、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、アバトロンボパグ（85～4200 ng/mL）の濃度範囲でいずれも 98.9%以上であった。［^{14}C］アバトロンボパグ（50～

5000 ng/mL）の R_B 値に濃度依存性はなく、マウスで 0.59～0.61、ラットで 0.65～0.66、ウサギで 0.82～0.83、イヌで 0.51～0.52、サルで 0.61～0.63、ヒトで 0.57～0.58 であった。

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）。

動物及びヒト肝細胞でのアバトロンボパグの主な推定代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であった。マウス以外に評価した動物種では、酸化が主要な薬物代謝経路と考えられた。ヒトでは、CYP2C9 及び CYP3A4 が 4-ヒドロキシ体の生成に関与していると考えられた。LC-MS 分析によると、アバトロンボパグのヒドロキシル化は主にシクロヘキサン環に生じていた。これは、ラット及びヒト糞中の in vivo 代謝プロファイルからも確認できた。各種 in vivo 代謝試験結果から、ラット胆汁中の主な代謝物は未変化体のタウリン抱合体であり、未変化体の胆汁排泄も確認された。それ以外に、微量代謝物として未変化体のグルクロン酸抱合体及びグリシン抱合体並びにアバトロンボパグ一酸化物のタウリン抱合体がラット胆汁中から同定された。したがって、糞中で検出された未変化体の一部は、未変化体との抱合体が消化管内での加水分解されたか、胆汁中に排泄された未変化体に由来すると考えられる。ヒト糞中ではアバトロンボパグのヒドロキシ体が検出された。アバトロンボパグ一酸化物のタウリン抱合体が消化管内で加水分解されてヒドロキシ体が生じた可能性がある（2.7.2.2.1.3 項）。

ラットに［^{14}C］アバトロンボパグを単回経口投与したとき、血漿中放射能の多くは未変化体に由来した。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（2.7.2.2.1.3 項）。

要約すると、動物モデルでの PK プロファイルを明確にし、動物種間における代謝の相違を検討し、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介したヒト薬物相互作用の潜在的リスクを評価するうえで、これらの各種試験結果は適切かつ十分であると判断する。

2.6.4.10　参考文献

Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. Eur J Haematol. 2009;82(4):247–54.
Ings, RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev. 1984;15:1183-212.

ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 10
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 13
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 21
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 26
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 28
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 30
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo 31
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro 38
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 42
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 43
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 48
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 49
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 51
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 52

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Analytical Methods and Validation Reports						
LC-MS/MS method for avatrombopag in plasma	No	Mice	in vitro	[redacted]	501-ME-508	4.2.2.1-1
HPLC method for avatrombopag in plasma	Yes	Rats	in vitro		A-1503	4.2.2.1-2
LC-MS/MS method for avatrombopag in plasma	No	Rats	in vitro		[redacted]16-97	4.2.2.1-3
LC-MS/MS method for avatrombopag in plasma	Yes	Rats	in vitro		1742	4.2.2.1-4
LC-MS/MS method for avatrombopag in plasma	No	Rats	in vitro		10732	4.2.2.1-5
HPLC method for avatrombopag in plasma	Yes	Dogs	in vitro		A-1508	4.2.2.1-6
HPLC method for avatrombopag in plasma	Yes	Dogs	in vitro		6478-391	4.2.2.1-7
HPLC method for avatrombopag in plasma	Yes	Monkeys	in vitro		A-1509	4.2.2.1-8
LC-MS/MS method for avatrombopag in plasma	No	Monkeys	in vitro		[redacted]16-96	4.2.2.1-9
LC-MS/MS method for avatrombopag in plasma	Yes	Monkeys	in vitro		1749	4.2.2.1-10
Stability study of avatrombopag in plasma by HPLC method	Yes	Rats, Dogs, Monkeys	in vitro		A-1511	4.2.2.1-11

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption After a Single Dose						
Single-dose pharmacokinetics of avatrombopag	No	Mice, Dogs	IV, PO	[redacted]	D20[redacted]01145-01	4.2.2.2-1
Single-dose pharmacokinetics of avatrombopag	Yes	Rats	IV, PO	[redacted]	[redacted]81-33	4.2.2.2-2
Single-dose pharmacokinetics of avatrombopag	No	Rats	IV, PO	[redacted]	501-ME-036	4.2.2.2-3
Single-dose pharmacokinetics of radioactivity and absorption site	No	Rats	PO, intra-GI tract	[redacted]	030039[b]	4.2.2.3-1
Single-dose pharmacokinetics of avatrombopag	Yes	Monkeys	IV, PO	[redacted]	[redacted]81-32	4.2.2.2-4
Absorption After Repeated Dose						
Repeated-dose pharmacokinetics (14 days)	No	Mice	PO	[redacted]	D20[redacted]01145-01[c]	4.2.2.2-1
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 5 days)	Yes	Mice	PO	[redacted]	[redacted].152.06	4.2.3.2-1
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 13 weeks)	Yes	Mice	PO	[redacted]	[redacted].152.04	4.2.3.2-3
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 13 weeks)	Yes	Rats	PO	[redacted]	[redacted].152.01	4.2.3.2-6
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 13 weeks)	Yes	Rats	PO	[redacted]	[redacted].152.05	4.2.3.2-7
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 26 weeks)	Yes	Rats	PO	[redacted]	[redacted].152.08	4.2.3.2-8
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 4 weeks)	Yes	Dogs	PO	[redacted]	6478-390	4.2.3.2-10

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 13 weeks)	Yes	Monkeys	PO	[redacted]	[redacted].152.02	4.2.3.2-13
Repeated-dose pharmacokinetics (toxicokinetics, 52 weeks)	Yes	Monkeys	PO	[redacted]	[redacted].152.07	4.2.3.2-14
Organ Distribution						
Single-dose tissue distribution of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	030039[b]	4.2.2.3-1
Plasma Protein Binding						
Plasma protein binding	No	Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, Humans	in vitro	[redacted]	ME03171[b]	4.2.2.3-2
Specific human serum protein binding	No	Human serum albumin, Human α_1-acid glycoprotein, Human γ-globulin	in vitro	[redacted]	20276313	4.2.2.3-3
Study in Pregnant or Nursing Animals (Placental Transfer and Excretion into the Milk)						
Placental transfer of radioactivity	No	Rats (pregnant)	PO	[redacted]	AE-7538-G[b]	4.2.2.3-5
Excretion of radioactivity into the milk	No	Rats (lactating)	PO	[redacted]	AE-7538-G[b]	4.2.2.3-5
Other Distribution Study						
Blood to plasma concentration ratio	No	Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, Humans	in vitro	[redacted]	AE-7539-G[b]	4.2.2.3-4
Metabolism In Vitro						
Metabolism by liver microsomes	No	Mice, Dogs, Humans	In vitro	[redacted]	D20[redacted]01145-01	4.2.2.2-1

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Metabolism by hepatocytes	No	Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, Humans	in vitro	[redacted]	AA33893	4.2.2.4-1
CYP isoforms for metabolism	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKA20[redacted]-138[c]	4.2.2.4-2
CYP isoforms for metabolism	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKA20[redacted]-060	4.2.2.4-3
Metabolism In Vivo						
Metabolites in plasma, urine, and feces	No	Rats, Humans	PO	[redacted]	AA42594	5.3.1.4-1
Metabolites in urine and bile	No	Rats	PO	[redacted]	ME03183[b]	4.2.2.4-10
Metabolites in bile, urine, and feces	No	Rats	PO, IV	[redacted]	7994-110[d]	4.2.2.5-1
Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes						
In vitro induction of human CYP isoforms by avatrombopag	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKT20[redacted]-005	4.2.2.4-4
Inhibition of CYPs	No	Humans	in vitro	[redacted]	BDM-508	4.2.2.4-5
Inhibition of CYPs	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKAM20[redacted]-001	4.2.2.4-6
Inhibition of CYPs	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKT20[redacted]-012	4.2.2.4-7
Time Dependent Inhibition of CYPs	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKA20[redacted]-179	4.2.2.4-8
Inhibition of UGT1A1 and UGT2B7	No	Humans	in vitro	[redacted]	20276312	4.2.2.4-9
Excretion						
Single-dose excretion of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	030039[b]	4.2.2.3-1

Test Article: Avatrombopag maleate

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Excretion Into Bile						
Single-dose excretion of radioactivity	No	Rats	PO	[redacted]	030039[b]	4.2.2.3-1
Single-dose excretion of radioactivity	No	Rats	IV, PO	[redacted]	7994-110[d]	4.2.2.5-1
Drug-Drug Interactions (Pharmacokinetic)						
NA						
Other Pharmacokinetic Studies						
Interactions with P-gp, BCRP, BSEP, and MRP2	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKA20[redacted]-206	4.2.2.7-1
Interactions with OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3	No	Humans	in vitro	[redacted]	DMPKA20[redacted]-205	4.2.2.7-2
In vitro evaluation of avatrombopag as a substrate or inhibitor of various transporters	No	Humans	in vitro	[redacted]	GE-1414-G[e]	4.2.2.7-3

BCRP = breast cancer resistance protein, BSEP = bile salt export pump, CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, GI = gastrointestinal, GLP = Good Laboratory Practice, HPLC = high performance liquid chromatography, IV = intravenous, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, MRP = multidrug resistance protein, NA = not applicable, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporting polypeptide, OCT = organic cation transporter, P-gp = P-glycoprotein, PO = oral, UDP = Uridine diphosphate, UGT = UDP-glucuronosyltransferase.

a: An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.
b: [^{14}C] avatrombopag maleate
c: Avatrombopag free base
d: [^{14}C] Avatrombopag maleate and avatrombopag maleate
e: [^{14}C] avatrombopag maleate or avatrombopag maleate

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

Study Number/ Location in CTD		**501-ME-508/ 4.2.2.1-1**	**A-1503/ 4.2.2.1-2**	**A-1503/ 4.2.2.1-2**	**[redacted]16-97/ 4.2.2.1-3**	**1742/ 4.2.2.1-4**	**10732/ 4.2.2.1-5**
Species		Mice	Fischer Rats	SD Rats	Fischer Rats	SD Rats	Rats
Analyte		Avatrombopag	Avatrombopag	Avatrombopag	Avatrombopag	Avatrombopag	Avatrombopag
Sample Matrix/Sample Volume		Plasma/30 µL	Plasma/200 µL	Plasma/200 µL	Plasma/50 µL	Plasma/50 µL	Plasma/50 µL
Extraction Method		Liquid-liquid extraction[a]	Liquid-liquid extraction[a]	Liquid-liquid extraction[a]	Liquid-liquid extraction[a]	Protein precipitation by methanol	Protein precipitation by acetonitrile
Assay		LC-MS/MS	HPLC-UV	HPLC-UV	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal Standard		YM-385209	YM-301455	YM-301455	YM-385209	YM-385209	YM-385209
Quantification Range (ng/mL)		1 to 1000	25 to 10000	25 to 10000	1 to 1000	1 to 1000	2 to 1000
Calibration Curve	Accuracy (%)	–4 to 4	–3.6 to 6.3	–2.4 to 2.3	–1.9 to 1.6	–4.6 to 3	–4.5 to 3.6
	R	>0.995	0.999	0.999	≥0.9984	≥0.9912	0.9992
Intra-Assay	Accuracy (%)	1 to 14	–4.4 to 1.2	–5.4 to 0.3	–8.5 to –2.2	–5.8 to 10	–0.17 to 11.75
	Precision (%)	1.9 to 4.9	0.5 to 7.3	0.4 to 1.3	0.5 to 3.3	0.56 to 4.2	2.49 to 7.51
Inter-Assay	Accuracy (%)	3 to 7.8	–2.5 to –0.5	NA	–5.3 to –1.3	–3.1 to 2	NA
	Precision (%)	5.6 to 7.1	2.8 to 4.7	NA	2.3 to 4.7	4.1 to 6.6	NA
Recovery	Avatrombopag (%)	82.6 to 91.1	63.5 to 64.7	NA	80.7 to 96.3	86.7 to 94.3	NA
	IS (%)	81.2 to 87.2	66.1 to 66.8	NA	108.1	NA	NA
Stability	Processed samples at 4°C	26 hours	48 hours	NA	48 hours at rt	98 hours	NA
	Plasma samples at room temperature	24 hours	24 hours	NA	24 hours	7 hours	17 hours
	Plasma samples at -20°C	30 days at –80°C	180 days[c]	NA	187 days	50 days at –70°C	13 days at –70°C
	Freeze / Thaw cycle	4 cycles	3 cycles	NA	3 cycles	5 cycles	3 cycles

Study Number/Location in CTD		A-1508/4.2.2.1-6	6478-391/4.2.2.1-7	A-1509/4.2.2.1-8	[redacted]16-96/4.2.2.1-9	1749/4.2.2.1-10
Species		Dogs	Dogs	Monkeys	Monkeys	Monkeys
Analyte		Avatrombopag	Avatrombopag	Avatrombopag	Avatrombopa	Avatrombopag
Sample Matrix/Sample Volume		Plasma/200 µL	Plasma/200 µL	Plasma/200 µL	Plasma/50 µL	Plasma/50 µL
Extraction Method		Liquid-liquid extraction[a]	Liquid-liquid extraction[a]	Liquid-liquid extraction[a]	Liquid-liquid extraction[a]	Protein precipitation by methanol
Assay		HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal Standard		YM-301455	YM-301455	YM-301455	YM-385209	YM-385209
Quantification Range (ng/mL)		25 to 10000	25 to 10000	25 to 10000	1 to 1000	1 to 650
Calibration Curve	Accuracy (%)	–2.3 to 6.4	–4.4 to 4.0	–1.4 to 2.0	–3.2 to 2.0	–7.0 to 5
	R	0.999	≥0.9982	0.999	≥0.9995	≥0.9988
Intra-Assay	Accuracy (%)	–7.0 to –3.0	–6.4 to 12.8	–6.6 to –2.6	–12.5 to –4.8	–13.1 to 5
	Precision (%)	0.9 to 2.3	0.7 to 4.4	0.4 to 1.3	0.7 to 2.2	1.4 to 4.7
Inter-Assay	Accuracy (%)	NA	1.0 to 4.6	NA	–6.8 to –2.0	–10.5 to –3.0
	Precision (%)	NA	4.3 to 7.0	NA	2.5 to 9.0	3.4 to 9.5
Recovery	Avatrombopag (%)	69.9 to 72.2	46.7 to 50.3[b]	51.6 to 53.5	89.6 to 98.5	81.1 to 85.5
	IS (%)	70.3	51.2 to 53.0[b]	53.5 to 57.2	101.5	NC
Stability	Processed samples at 4°C	48 hours	48 hours	48 hours	48 hours at rt	121.5 hours
	Plasma samples at rt	24 hours	24 hours	24 hours	24 hours	6.9 hours
	Plasma samples at -20°C	180 days[c]	29 days	180 days[c]	182 days	77 days at –70°C
	Freeze/Thaw cycle	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	5 cycles

CTD = Common Technical Document, HPLC-UV = high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, IS = internal standard, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, NC = not calculated, R = correlation coefficient, rt = room temperature, SD rat = Sprague Dawley rat.

a: Extraction by t-butyl methyl ether.

b: Results of analysis performed using maximum shake speed (approximately 240 strokes/min).

c: Demonstrated by additional stability study (Study No. A-1511).

Additional Information: The measured concentrations of avatrombopag as the free form were expressed as ng/mL. No interfering peaks were observed at the retention times of avatrombopag and IS on the chromatograms of blank plasma samples from all animals.

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

Test Article: Avatrombopag maleate

Rats **Study Number: [redacted]81-33** **Location in CTD: 4.2.2.2-2**

Strain	Fischer			
Gender/Number of Animals	Male/3/time point			
Feeding Condition	Fasted			
Vehicle/Formulation	10% ethanol and 50% polyethylene glycol 400/Solution			
Method of Administration	IV	PO	PO	PO
Dose	1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
Sample	Plasma			
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS			
Pharmacokinetic Parameters	**1 mg/kg IV**	**0.3 mg/kg PO**	**1 mg/kg PO**	**3 mg/kg PO**
t_{max} (hours)	NA	4.0	4.0	4.0
C_{max} (ng/mL)	NA	72.3	244.0	470.8
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	2122.3	611.4	1984.5	5783.9
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	2200.6	622.4	2038.3	5896.8
CL_p (mL/h/kg)	454.4	NA	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	2852.1	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hours)	5.3	3.9	4.4	4.0
F (%)	NA	94.3	92.6	89.3

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each value was obtained by using mean plasma concentration of 3 animals/time point. F was calculated with $AUC_{(0-inf)}$ after intravenous and oral dose.

$AUC_{(0-inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to the last quantifiable concentration, CL_p = total plasma clearance, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = absolute bioavailability, IV = intravenous, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, PO = oral, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Test Article: Avatrombopag maleate

Monkeys **Study Number: [redacted]81-32** **Location in CTD: 4.2.2.2-4**

Strain	Cynomolgus			
Gender/Number of Animals	Male/4			
Feeding Condition	Fasted			
Vehicle/Formulation	10% ethanol and 50% polyethylene glycol 400/Solution			
Method of Administration	IV	PO	PO	PO
Dose	**1 mg/kg**	**0.3 mg/kg**	**1 mg/kg**	**3 mg/kg**
Sample	Plasma			
Analyte/Assay	Avatrombopag/LC-MS/MS			
Pharmacokinetic Parameters	1 mg/kg IV	0.3 mg/kg PO	1 mg/kg PO	3 mg/kg PO
t_{max} (hours)	NA	5.0±1.2	5.0±1.2	4.0±0.0
C_{max} (ng/mL)	NA	57.9±14.0	179.0±85.3	690.5±530.4
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	3865.1±204.1	587.8±122.6	1802.2±510.4	6958.7±5065.1
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	3950.2±231.1	624.9±125.1	1929.2±396.6	7691.5±4927.0
CL_p (mL/h/kg)	253.8±14.9	NA	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	1387.3±206.9	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hours)	4.5±1.0	5.2±1.4	5.5±2.6	7.2±4.8
F (%)	NA	52.5±8.1	49.2±11.8	66.9±45.2

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Avatrombopag was given to 4 animals with 1-week interval: first period was intravenous dose followed by oral doses from 0.3 to 3 mg/kg. Each value was shown as the mean ±SD of 4 animals. F was calculated with dose normalized $AUC_{(0-inf)}$ after intravenous and oral dose.
$AUC_{(0-inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to the last quantifiable concentration, CL_p = total plasma clearance, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, F = absolute bioavailability, IV = intravenous, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, PO = oral, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Rats **Study Number: 030039** **Location in CTD: 4.2.2.3-1**

Strain/Gender/Number of Animals	Fischer/Male/3		
Feeding Condition	Fasted[a]		
Vehicle / Formulation	5% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7) / Solution		
Method of Administration / Dose	Oral, by gastric tube / 1 mg/kg		
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 1.78 MBq/mg ([redacted])		
Sample/Analyte/Assay	Blood, plasma/Radioactivity/LSC, plasma/unchanged compound/LC-MS/MS		
Pharmacokinetic Parameters	**Radioactivity**	**Radioactivity**	**Unchanged Drug**
	Blood	**Plasma**	**Plasma**
t_{max} (hours)	3.0	3.0	3.0
C_{max} (ng or ng eq./mL)	150.4	164.6	149.4
$t_{1/2}$ (hours)[b]	5.5	5.7	4.4
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng or ng eq.·h/mL)	1505.0	1602.4	1205.7

Dose was expressed in terms of the free form. Radioactivity concentration was expressed as the equivalent of avatrombopag free base (ng eq./mL), and related parameters were calculated. Parameters were calculated using mean blood or plasma concentrations of 3 animals.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, eq. = equivalent, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, LSC = liquid scintillation counter, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

a: The animals were fasted from about 17:00 to 18:00 on the day before administration, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.

b: Calculated using the concentrations at 8 to 24 hours post-dose.

Additional Information: This study also investigated the distribution of radioactivity in organs and tissues (Section 2.6.5.5), the excretion of radioactivity in urine and feces (Section 2.6.5.13), and the biliary excretion of radioactivity (Section 2.6.5.14).

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

Test Article: Avatrombopag maleate

Mice (toxicokinetics, 5 days) **Study Number: [redacted]. 152.06** **Location in CTD: 4.2.3.2-1**

Strain		CD-1		
Gender/Number of Animals		Male/3 per time point		
Feeding Condition		Food available ad libitum		
Vehicle/Formulation		0.5% methylcellulose, deionized water/Suspension		
Method of Administration		Oral gavage		
Dosing Regimen		Once daily for 5 days		
Dose (mg/kg/day)		320, 640, or 1280		
Sample/Assay date		Plasma/Day 5		
Analyte / Assay		Avatrombopag / LC-MS/MS		
Dose	(mg/kg)	320	640	1280
t_{max}	(hours)	4.0	4.0	4.0
C_{max}	(ng/mL)	34700	46400	69100
C_{max}/Dose	(ng/mL)/(mg/kg)	108	72.5	54.0
$AUC_{(0-24)}$	(ng·h/mL)	511000	638000	967000
$AUC_{(0-24)}$/Dose	(ng·h/mL)/(mg/kg)	1600	996	755
$t_{1/2}$	(hours)	6.5	9.6	8.7
Plasma concentration				
Pre-dose	(ng/mL)	2550±835	6830±3110	9650±2590
24 hour post dose	(ng/mL)	4560±505	10700±4410	14300±5080

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point. Mean plasma concentrations are shown as the mean±SD of 3 animals.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Test Article: Avatrombopag maleate

Mice (toxicokinetics, 13 weeks) **Study Number: [redacted]. 152.04** **Location in CTD: 4.2.3.2-3**

Strain	CD-1
Gender/Number of Animals	Male and female/3 per time point
Feeding Condition	Food available ad libitum
Vehicle/Formulation	0.5% methylcellulose, deionized water/Suspension
Method of Administration	Oral gavage
Dosing Regimen	Once daily for 13 weeks
Dose (mg/kg/day)	80, 160, or 320
Sample/Assay date	Plasma/Days 1 and 90
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS

Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)**	**$t_{1/2}$ (hours)**
1	80	Female	4.0	14100	177	172000	2150	3.8
		Male	2.0	14100	177	186000	2320	3.9
	160	Female	4.0	24000	150	304000	1900	3.6
		Male	2.0	23000	144	277000	1730	4.0
	320	Female	4.0	28900	90.4	376000	1180	8.4
		Male	8.0	29000	90.5	431000	1350	4.3
90	80	Female	2.0	13100	164	132000	1640	6.2
		Male	2.0	13600	170	182000	2280	9.5
	160	Female	4.0	22000	137	258000	1610	6.5
		Male	6.0	27300	171	421000	2630	13
	320	Female	4.0	32900	103	407000	1270	7.7
		Male	6.0	39300	123	653000	2040	15

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point, except for 2 animals/time point at 2 hours after dose on Day 90 in male at 160 mg/kg group and at 24 hours after dose on Day 90 in male at 320 mg/kg group.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Test Article: Avatrombopag maleate

Rats (toxicokinetics, 13 weeks) **Study Number: [redacted]. 152.01** **Location in CTD: 4.2.3.2-6**

Strain	Sprague Dawley
Gender/Number of Animals	Male and female/3 per time point
Feeding Condition	Food available ad libitum
Vehicle/Formulation	0.5% methylcellulose, deionized water/Suspension
Method of Administration	Oral gavage
Dosing Regimen	Once daily for 90 days
Dose (mg/kg/day)	5, 20, or 80
Sample/Assay date	Plasma/Days 1 and 90
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS

Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)**	**$t_{1/2}$ (hours)**
1	5	Female	2.0	1030	207	12100	2430	6.9
		Male	2.0	830	166	7670	1530	5.6
	20	Female	4.0	3950	198	39300	1970	6.6
		Male	4.0	2980	149	33700	1690	4.9
	80	Female	4.0	8740	109	116000	1450	6.6
		Male	4.0	6430	80.3	68000	850	5.8
90	5	Female	2.0	1630	325	16700	3340	7.2
		Male	4.0	970	194	9490	1900	5.7
	20	Female	2.0	5130	257	50200	2510	11
		Male	4.0	3670	183	36100	1800	5.0
	80	Female	4.0	14100	176	234000	2930	9.5
		Male	4.0	8680	109	89600	1120	5.9

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point.
$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Test Article: Avatrombopag maleate

Rats (toxicokinetics, 13 weeks) **Study Number: [redacted]. 152.05** **Location in CTD: 4.2.3.2-7**

Strain	Sprague Dawley
Gender/Number of Animals	Male and female/3 per time point
Feeding Condition	Food available ad libitum
Vehicle/Formulation	0.5% methylcellulose, deionized water/Suspension
Method of Administration	Oral gavage
Dosing Regimen	Once daily for 13 weeks
Dose (mg/kg/day)	80, 160, or 320
Sample/Assay date	Plasma/Days 1 and 91
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS

Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)**	**$t_{1/2}$ (hours)**
1	80	Female	4.0	7200	90.0	80200	1000	5.5
		Male	2.0	5360	67.0	71300	891	5.0
	160	Female	4.0	9540	59.6	133000	830	7.1
		Male	4.0	5330	33.3	79400	496	6.9
	320	Female	4.0	17800	55.6	176000	548	5.8
		Male	8.0	8410	26.3	129000	402	6.6
91	80	Female	4.0	22700	284	293000	3660	8.2
		Male	8.0	9400	117	143000	1780	10
	160	Female	4.0	22200	139	385000	2410	11
		Male	4.0	12800	79.9	153000	957	9.8
	320	Female	4.0	38700	121	596000	1860	12
		Male	4.0	22100	69.0	361000	1130	14

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point, except for 2 animals/time point at 1 and 8 hours after dose on Day 91 in male at 160 and 320 mg/kg group.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Test Article: Avatrombopag maleate

Rats (toxicokinetics, 26 weeks) **Study Number: [redacted]. 152.08** **Location in CTD: 4.2.3.2-8**

Strain/ Gender/Number of Animals	Sprague Dawley/ Male and female/3 per time point
Feeding Condition	Food available ad libitum
Vehicle/Formulation	0.5% methylcellulose, sterile water for injection/Suspension
Method of Administration	Oral gavage
Dosing Regimen/ Dose (mg/kg/day)	Once daily for 26 weeks/20, 80, or 160
Sample/Assay date	Plasma/Days 1 and 183
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS

Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)**	**Accumulation Ratio[a]**
1	20	Female	4	4120	206	53600	2680	NA
		Male	8	2220	111	33900	1700	NA
	80	Female	4	7680	96.0	106000	1320	NA
		Male	8	5990	74.8	82700	1030	NA
	160	Female	4	11600	72.6	177000	1100	NA
		Male	4	7650	47.8	98700	617	NA
183	20	Female	8	4920	246	79600	3980	1.48
		Male	4	3220	161	41200	2060	1.21
	80	Female	4	16900	212	251000	3140	2.37
		Male	4	8140	102	101000	1260	1.22
	160	Female	8	23200	145	390000	2440	2.21
		Male	8	12100	75.6	199000	1240	2.01

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each parameter was calculated with the mean plasma concentrations of 3 animals/time point, except for 2 animals/time point at 1 hour after dose on Day 1 in females at 80 mg/kg group, 8 and 24 hours on Day 183 in males at 80 mg/kg group, 2 and 4 hours after dose on Day 183 in males at 160 mg/kg group, and 1 animal/time point at 2 and 4 hours after dose on Day 183 in males at 20 mg/kg group.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration.

a: Ratio of $AUC_{(0-24)}$ on Day 183 to that on Day 1.

Test Article: Avatrombopag maleate

Dogs (toxicokinetics, 4 weeks) **Study Number: 6478-390** **Location in CTD: 4.2.3.2-10**

Strain/Gender/Number of Animals			Beagle/Male and female/3 or 5 per group		
Feeding Condition			Fasted by removing feed 1 hour prior to dosing to 4 hours after dosing		
Vehicle/Formulation			0.5% methylcellulose, reverse osmosis water/Suspension		
Method of Administration			Oral gavage		
Dosing Regimen/ Dose (mg/kg/day)			Once daily for 4 weeks/10, 30, 100 or 300		
Sample/Assay date			Plasma/Days 1 and 27		
Analyte / Assay			Avatrombopag / HPLC-UV		
Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**
1	10	Female	2.67±1.15	3327±1578	25893±15047
		Male	3.33±1.15	1833±347	16804±2828
	30	Female	1.67±0.58	4373±1896	24248±18803
		Male	2.00±0	5247±2032	36176±15350
	100	Female	3.20±1.10	7130±1112	60438±18081
		Male	3.20±1.10	8938±4775	90881±65849
	300	Female	3.20±1.10	11278±7246	107364±78916
		Male	12.0±11.0	10730±5131	136754±51923
27	10	Female	1.33±0.58	2210±689	12999±4923
		Male	2.00±0	1807±342	13435±3376
	30	Female	2.33±1.53	4257±396	27624±7066
		Male	3.33±1.15	4660±1810	42028±19894
	100	Female	2.40±0.89	6904±1063	41867±7322
		Male	2.80±1.10	10972±3402	105277±51951
	300	Female	3.50±1.00	37450±14006	451120±242957
		Male	3.60±2.97	26200±16160	300765±181327

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each value represents the mean±SD of 3 to 5 animals.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, HPLC-UV = high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration.

Test Article: Avatrombopag maleate

Cynomolgus Monkeys (toxicokinetics, 13 weeks) **Study Number: [redacted]. 152.02** **Location in CTD: 4.2.3.2-13**

Strain/ Gender/Number of Animals	NA/Male and female/5 per group
Feeding Condition	Food given twice a day at predetermined time
Vehicle/Formulation	0.5% methylcellulose, deionized water/Suspension
Method of Administration	Oral gavage
Dosing Regimen/ Dose (mg/kg/day)	Once daily for 90 days/1, 5, or 15
Sample/Assay date	Plasma/Days 1 and 90
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS

Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)**	**$t_{1/2}$ (hours)**
1	1	Female	4.4±2.2	120±82.9	120±82.9	1320±883	1320±883	7.3±1.4
		Male	5.6±2.2	74.6±45.8	74.6±45.8	788±489	788±489	6.0±0.64
	5	Female	5.2±3.9	327±109	65.4±21.8	4120±1850	824±369	9.5±4.1
		Male	3.6±0.89	334±232	66.9±46.4	3990±2550	799±509	9.1±2.7
	15	Female	4.8±1.8	1060±634	70.8±42.3	14200±8440	946±563	12±4.8
		Male	4.8±1.8	1090±671	72.6±44.7	15300±11500	1020±765	9.6±3.5
90	1	Female	4.0±0.021	161±60.5	161±60.5	1870±803	1870±803	7.2±1.7
		Male	5.6±2.2	143±81.1	143±81.1	1770±878	1770±878	8.6±3.9
	5	Female	4.8±1.8	1430±1430	287±285	18600±20600	3720±4120	9.5±2.2
		Male	4.8±1.8	1220±481	243±96.2	17200±6950	3450±1390	10±3.4
	15	Female	4.0±0.011	3080±636	205±42.4	44800±12000	2980±802	11±2.3
		Male	3.2±1.1	2360±1510	157±101	35400±25200	2360±1680	9.3±1.7

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each value represents the mean±SD of 5 animals.

$AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Test Article: Avatrombopag maleate

Cynomolgus Monkeys (toxicokinetics, 52 weeks) **Study Number: [redacted]. 152.07** **Location in CTD: 4.2.3.2-14**

Strain / Gender / Number of Animals	NA/Male and female/6 per sex/group
Feeding Condition	Food given twice a day at predetermined time
Vehicle/Formulation/ Method of Administration	0.5% methylcellulose, sterile water for injection/Suspension/ Oral gavage
Dosing Regimen/ Dose (mg/kg/day)	Once daily for 52 weeks/5, 15, or 45
Sample/Assay date	Plasma/Days 1, 181, and 364
Analyte / Assay	Avatrombopag / LC-MS/MS

Day	**Dose (mg/kg)**	**Sex**	**t_{max} (hours)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)**	**$AUC_{(0-24)}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg)**	**Accumulation ratio[a]**
1	5	Female	6.0 (4.0-8.0)	306±219	61±44	4407±3374	881±675	NA
		Male	8.0 (4.0-8.0)	377±121	75±24	5561±1843	1112±369	NA
	15	Female	8.1 (4.0-24)	1244±717	83±48	19446±13471	1296±898	NA
		Male	8.1 (4.0-24)	1433±875	96±58	24544±13853	1636±924	NA
	45	Female	8.1 (4.0-24)	2754±2340	61±52	43906±37493	976±833	NA
		Male	6.0 (4.0-24)	4298±2622	96±58	67386±32656	1497±726	NA
181	5	Female	4.0 (2.0-4.0)	1074±499	215±100	14416±5488	2883±1098	5.95±5.36
		Male	8.0 (4.0-24)	751±315	150±63	12630±3762	2526±752	2.41±0.930
	15	Female	3.9 (3.8-4.0)	3683±2531	246±169	63904±51120	4260±3408	3.52±1.97
		Male	3.9 (3.8-4.0)	4002±1410	267±94	69200±32782	4613±2185	4.45±4.27
	45	Female	3.9 (3.9-7.8)	9592±2960	213±66	170861±46307	3797±1029	7.15±6.08
		Male	5.9 (3.9-24)	10470±4228	233±94	195051±78537	4334±1745	3.85±2.79
364	5	Female	4.0 (3.9-8.0)	758±423	152±85	11908±6085	2382±1217	5.13±5.59
		Male	4.0 (3.9-8.0)	1102±400	220±80	18585±6451	3717±1290	3.73±2.13
	15	Female	4.0 (2.0-8.0)	3210±2336	214±156	55550±45399	3703±3027	3.50±2.20
		Male	6.0 (4.0-8.0)	6193±2455	413±164	107170±38423	7145±2562	6.52±5.56
	45	Female	4.0 (2.0-8.0)	11278±5430	251±121	192221±119297	4272±2651	5.71±2.88
		Male	4.0 (2.0-8.0)	16750±4373	372±97	303285±93509	6740±2078	5.71±3.36

Doses and concentrations were expressed in terms of the free form. Each value represents the mean±SD of 6 animals except t_{max} shown as median with the range in parenthesis.
$AUC_{(0-24\ h)}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours, C_{max} = maximum observed concentration, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NA = not applicable, t_{max} = time to reach maximum concentration following drug administration.
a: Ratio of $AUC_{(0-24)}$ on Day 181 or Day 364 to that on Day 1.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate
Study No. 030039 **Location in CTD: 4.2.2.3-1**

Species	Fischer Rat			
Gender / No. of Animals	Male / 3/time point			
Feeding Condition	Fasted[a]			
Vehicle/Formulation	5% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7)/Solution			
Method of Administration	Oral, by gastric tube			
Dose (mg/kg)	1			
Radionuclide	[^{14}C]			
Specific Activity (Lot No.)	1.78 MBq/mg ([redacted])			
Sampling Time	0.5, 1, 4, and 24 hours post-dose			
Analyte/Assay	Radioactivity/LSC			
Tissue/Organ	**Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**			
	0.5 hour	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Whole blood	25.1±13.0	70.9±49.0	45.0±8.2	8.3±2.8
Plasma	27.4±12.7	74.5±55.3	49.8±11.9	8.7±2.1
Brain	4.2±5.9	6.8±9.5	2.3±2.0	4.1±5.7
Lung	60.9±31.0	156.1±100.9	121.5±52.6	22.3±5.2
Heart	86.6±42.2	208.4±153.7	151.3±41.8	24.0±6.1
Liver	341.3±109.3	803.4±590.3	648.3±238.3	309.7±69.0
Kidney	78.2±40.8	245.8±169.4	229.9±79.7	60.3±9.3

(Continue to next page)

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate
Study No. 030039　　Location in CTD: 4.2.2.3-1

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	0.5 hour	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Spleen	55.7±29.3	142.5±98.9	86.6±50.0	15.5±4.5
Pancreas	40.3±25.6	135.6±103.3	163.0±64.9	27.6±4.2
Femoral muscle	14.7±11.9	50.0±31.2	77.8±5.0	10.1±0.7
Multifidus muscle	11.3±5.9	50.1±44.6	49.9±25.7	8.7±1.3
Adrenal gland	134.2±61.0	365.3±329.1	256.2±117.9	70.6±16.5
Stomach	193.6±178.2	1576.4±1342.4	695.1±747.6	20.4±7.5
Small intestine	48.1±57.5	292.7±129.6	551.0±462.0	21.5±6.2
Large intestine	22.7±16.0	61.1±40.5	121.9±72.5	19.3±7.3
Skin	6.3±4.5	28.4±23.4	38.8±11.0	16.0±6.5
Fat	15.6±8.7	65.7±51.7	68.1±27.7	44.0±1.9
Hypophysis	ND	111.9±59.5	40.1±36.1	ND
Submandibular gland	37.1±18.9	169.3±130.4	186.9±84.6	35.3±9.8
Thymus	9.8±4.8	40.9±23.3	69.2±21.7	24.7±10.1
Eyeball	3.5±3.2	13.7±8.6	18.9±5.5	4.3±1.0
Harderian gland	8.7±4.0	40.1±32.3	77.1±34.9	76.3±13.6
Thyroid	32.9±19.7	79.4±63.5	64.7±14.8	20.1±2.8
Testis	ND	4.8±5.5	9.7±3.1	19.8±4.2
Femur	8.9±8.3	32.3±29.1	23.1±4.5	5.6±0.9
Bone marrow	42.9±22.9	134.2±99.3	111.6±31.8	37.6±17.0
Thoracic aorta	30.1±25.1	22.1±13.9	46.5±14.1	ND
Lymph node	13.7±6.7	58.8±50.2	81.4±37.1	22.7±2.6

Dose was expressed in terms of the free form. Radioactivity concentration was expressed as the equivalent of avatrombopag free base (ng eq./g or mL), Each value is shown as ng eq./g except blood and plasma (ng eq./mL), and represents the mean±SD of 3 animals.
CTD = Common Technical Document, eq. = equivalent, LSC = liquid scintillation counter, ND = not detected.
a:　The animals were fasted from about 17:00 to 18:00 on the day before administration, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.
Additional Information:　This study also investigated the blood and plasma radioactivity (Section2.6.5.3), the excretion of radioactivity in urine and feces (Section 2.6.5.13), and the biliary excretion of radioactivity (Section 2.6.5.14).

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate
Study No. 030039 **Location in CTD: 4.2.2.3-1**

Species	Long-Evans Rat			
Gender / No. of Animals	Male / 3/time point			
Feeding Condition	Fasted[a]			
Vehicle / Formulation	5% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7) / Solution			
Method of Administration	Oral, by gastric tube			
Dose (mg/kg)	1			
Radionuclide	[^{14}C]			
Specific Activity (Lot No.)	1.78 MBq/mg ([redacted])			
Sampling Time	0.5, 1, 4, and 24 hours post-dose plus 168, 336, 504, and 672 hours post-dose for colored skin and eye ball.			
Analyte / Assay	Radioactivity / LSC			
Tissue/Organ	**Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)**			
	0.5 hour	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Whole blood	107.6±56.3	206.2±101.2	261.5±62.0	17.3±2.3
Plasma	128.4±63.0	255.1±128.5	283.5±44.0	18.8±4.8
Brain	2.4±2.1	7.5±2.8	13.2±2.3	3.1±0.3
Lung	168.8±55.4	339.1±180.2	468.2±137.4	30.5±9.7
Heart	203.9±78.9	448.6±162.4	593.7±217.1	32.8±7.7
Liver	1101.3±556.5	1678.2±636.1	1924.5±409.7	288.2±118.1
Kidney	222.0±79.4	634.2±336.1	730.5±171.0	94.4±18.9
Spleen	139.1±50.8	299.8±110.8	354.8±103.2	22.5±5.3

(Continue to next page)

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate
Study No. 030039 **Location in CTD: 4.2.2.3-1**

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL)			
	0.5 hour	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Pancreas	99.9±38.4	298.0±153.6	558.1±120.2	33.6±13.3
Femoral muscle	33.3±2.1	126.5±25.6	224.9±107.8	11.9±3.8
Multifidus muscle	37.0±17.3	118.2±43.6	158.1±24.1	10.7±1.6
Adrenal gland	385.9±158.2	657.5±245.0	1094.3±347.8	91.2±30.4
Stomach	512.2±139.7	765.4±357.4	537.8±204.2	20.3±9.8
Small intestine	57.6±19.7	1142.8±1589.7	3753.5±1365.8	26.2±15.0
Large intestine	37.7±8.9	215.6±155.8	342.3±177.7	22.6±4.9
White skin	20.6±7.5	66.7±24.4	152.6±28.0	26.0±7.5
Colored skin	25.3±7.6	105.3±42.9	189.0±32.3	44.6±17.9
Fat	45.6±23.6	119.3±55.2	179.9±52.0	39.8±8.7
Hypophysis	95.7±37.2	196.7±40.2	386.9±179.6	ND
Submandibular gland	110.1±33.2	433.0±188.5	598.3±163.3	40.3±12.8
Thymus	23.8±7.5	104.6±41.5	238.9±69.3	26.9±6.5
Eyeball	16.9±6.8	56.1±28.2	162.1±57.2	110.3±41.8
Harderian gland	26.1±10.7	108.7±51.2	353.1±76.8	102.8±37.2
Thyroid	88.4±34.6	181.9±81.7	210.8±65.6	37.3±11.7
Testis	4.4±1.5	12.4±6.0	38.3±6.8	24.1±7.5
Femur	11.3±7.1	41.4±9.7	91.7±16.1	7.2±3.4
Bone marrow	123.7±44.6	298.4±114.0	291.9±74.4	27.2±9.3
Thoracic aorta	37.3±14.3	51.9±13.7	126.1±55.4	9.4±4.1
Lymph node	30.3±9.7	124.2±54.4	289.8±112.1	22.0±2.8
	168 hour	**336 hour**	**504 hours**	**672 hours**
Colored skin	2.1±2.0	6.2±3.1	5.0±1.8	ND
Eye ball [b]	52.9±10.9	42.5±3.5	48.7±10.5	33.5±5.9

Dose was expressed in terms of the free form. Radioactivity concentration was expressed as the equivalent of avatrombopag free base (ng eq./g or mL), Each value is shown as ng eq./g except blood and plasma (ng eq./mL), and represents the mean±SD of 3 animals.

CTD = Common Technical Document, eq. = equivalent, ND = not detected.

a: The animals were fasted from about 17:00 to 18:00 on the day before administration, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.

b: Half-life of eye ball (351 hours) was calculated with the mean concentration of radioactivity.

Additional Information: This study also investigated the blood and plasma radioactivity (Section2.6.5.3), the excretion of radioactivity in urine and feces (Section 2.6.5.13), and the biliary excretion of radioactivity (Section 2.6.5.14).

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Plasma Protein Binding **Study No. ME03171** **Location in CTD: 4.2.2.3-2**

Study System	In vitro					
Test System/ Method	Plasma/ultracentrifugation					
[^{14}C] avatrombopag (μg/mL)[a]	**Protein Binding (%)**					
	B6C3F1 mouse	Fischer rat	New Zealand White rabbit	Beagle dog	Cynomolgus monkey	Human (Caucasian)
0.05	87.6	87.6	88.5	97.3	97.6	96.3
0.5	87.2	89.2	88.8	97.8	97.3	96.6
5	87.5	88.0	88.3	97.9	97.0	96.5
50	89.1	87.7	92.0	97.9	97.1	96.4

Concentrations were expressed in terms of the free form. Each value represents mean of 3 determinations.

a: Nominal concentration of avatrombopag as free form.

To 1.5 mL of plasma, 7.5 μL of [^{14}C] avatrombopag in DMSO was spiked. 1.2 mL of plasma spiked with [^{14}C] avatrombopag was centrifuged at 435,680×g for 2.5 hours at 37°C after 10 minutes incubation at 37°C. After centrifugation, 0.2 mL of supernatant was subjected to LSC. Nonspecific binding to the ultracentrifuge tube used was negligible.

CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, LSC = liquid scintillation counter.

Test Article: Avatrombopag maleate

Specific Human Serum Protein Binding **Study No. 20276313** **Location in CTD: 4.2.2.3-3**

Study system	In vitro					
Test System/Method	Specific Human Serum / Rapid Equilibrium Dialysis					
	Protein Binding (%)					
Avatrombopag (ng/mL)	85 ng/mL		420 ng/mL		4200 ng/mL	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
HSA (40 mg/mL)	100.0	0.0	99.1	0.73	99.6	0.01
AAG (8 mg/mL)	98.9	0.04	99.6	0.05	99.8	0.01
GG (100 mg/mL)	99.6	0.20	99.0	0.13	99.1	0.08

Concentrations of avatrombopag were expressed in terms of the free form. AAG=α1-acid glycoprotein, GG=γ-Globulin, HSA= human serum albumin, SD=Standard deviation.

For determination of the test item binding to human proteins (HSA, AAG and GG), the test item was dialyzed for 8 hours at 37±1°C using three different test item concentrations (85, 420, 4200 ng/mL). The recoveries compared to the actual test item concentration in the protein solutions at the start of the experiments varied between 83.0% and 105.0%. Based on these results and taking into account the non-specific binding of the test item, the recovery was considered to be acceptable.

Additional information: The test item showed significant binding to HSA (≥ 99.1%) at the physiological relevant protein concentration (40 mg/mL HSA). The test item showed significant binding to AAG (≥ 98.9%) and GG (≥ 99.0%) at 10-fold the physiological relevant protein concentrations (8 mg/mL AAG and 100 mg/mL GG). At physiological protein concentrations of AAG and GG, the recoveries were <85%, which most likely was due to non-specific binding and/or poor solubility of the test item in buffer. At 10-fold higher protein concentrations both AAG and GG yielded acceptable recoveries. Overall, it was observed that the test item displayed very high binding to all three proteins.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Pregnant Rats **Study Number: AE-7538-G** **Location in CTD: 4.2.2.3-5**

Strain/Gender/Number of Animals	Sprague Dawley/Female/3 (Days 13 and 18 of pregnancy)
Feeding Condition	Food and water were given freely.
Vehicle / Formulation	10% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7) / Solution
Method of Administration / Dose	Oral / 2.5 mg/kg
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 2.968 MBq/mg ([redacted])
Analyte/Assay	Radioactivity/Liquid scintillation counter

Tissue	**Radioactive Content (% of Dose)**					
	Day 13 of Pregnancy			**Day 18 of Pregnancy**		
	1 hour	**4 hours**	**24 hours**	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Cerebrum	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.01	0.00±0.00
Heart	0.09±0.02	0.13±0.07	0.03±0.01	0.08±0.01	0.15±0.05	0.04±0.01
Lung	0.09±0.04	0.11±0.06	0.03±0.01	0.07±0.01	0.14±0.06	0.05±0.00
Liver	4.86±1.81	5.80±2.73	2.23±0.51	4.45±0.83	6.95±2.52	2.90±0.26
Kidney	0.28±0.08	0.37±0.19	0.15±0.05	0.22±0.02	0.49±0.16	0.18±0.03
Adrenal gland	0.02±0.01	0.02±0.01	0.00±0.01	0.01±0.01	0.03± 0.01	0.01±0.00
Uterus	0.06±0.02	0.14±0.09	0.07±0.03	0.08±0.01	0.30±0.11	0.14±0.02
Ovary	0.00±0.00	0.00±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00	0.01±0.01	0.00±0.00
Fetus (whole body)	0.00±0.00[a]	0.00±0.00[a]	0.00±0.00[a]	0.00±0.00[b]	0.01±0.01[b]	0.01±0.00[b]

Dose was expressed in terms of the free form. Values represent the mean±SD of 3 animals.

CTD = Common Technical Document.

a: Eight fetuses from each of 3 dams were used, and percentage distribution per fetus was calculated.

b: Percentage distribution per fetus was calculated.

Additional Information: The placental transfer of radioactivity after a single oral administration of [^{14}C] avatrombopag at a dose of 2.5 mg/kg was low in rats on Days 13 and 18 of pregnancy. The metabolic profiling assay in fetus samples obtained in this study revealed that the radioactivity distributed in fetuses existed mainly as the parent compound.

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Lactating Rats **Study Number: AE-7538-G** **Location in CTD: 4.2.2.3-5**

Strain/Gender/Number of Animals	Sprague Dawley/Female/3 (Postpartum day 10)	
Feeding Condition	Food and water were given freely.	
Vehicle / Formulation	10% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7) / Solution	
Method of Administration / Dose	Oral / 2.5 mg/kg	
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 2.968 MBq/mg ([redacted])	
Analyte/Assay	Radioactivity/Liquid scintillation counter	
Time (hour)	**Radioactive Concentration (ng eq. of avatrombopag as free base/mL)**	
	Plasma	**Milk**
0.5	191±15	48±15
1	348±54	146±40
2	397±94	247±100
4	528±88	366±133
8	519±103	515±120
24	95±21	118±41
Pharmacokinetic Parameters	**Plasma**	**Milk**
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (μg eq.·h/mL)	8.49±1.55	7.69±2.04
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg eq.·h/mL)	9.40±1.63	9.00±2.58
$t_{1/2}$ (hours)	6.6±0.9	7.5±1.0

Dose was expressed in terms of the free form. Concentration of radioactivity was converted to the equivalent of avatrombopag free base (ng eq./mL). Values represent the mean±SD of 3 animals.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}24)}$ = area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours, CTD = Common Technical Document, eq. = equivalent, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.

Additional Information: The radioactive concentration-time profile and pharmacokinetic parameters in the milk were similar to those in the plasma. The metabolic profiling assay in milk and plasma samples obtained in this study revealed that the main component in plasma and milk was avatrombopag; therefore the radioactivity transferred into milk was primarily the parent compound. The concentration of radioactivity in the milk decreased with a similar time profile to that in the plasma, suggesting no accumulation of radioactivity in the milk.

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Blood to Plasma Concentration Ratio **Study Number: AE-7539-G** **Location in CTD: 4.2.2.3-4**

Study System	in vitro	
Test System	Blood	
Method	Incubation for 30 minutes at 37°C	
Radionuclide/ Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C]/ 2.968 MBq/mg ([redacted])	
Assay/Analyte	LSC/Radioactivity	
Concentration	50, 500, and 5000 ng/mL as free base	
Species/Strain	**Concentration (ng/mL)**	**Blood to Plasma Concentration Ratio**
Mouse/CD-1	50	0.59±0.02
Mouse/CD-1	500	0.60±0.02
Mouse/CD-1	5000	0.61±0.01
Rat/Sprague Dawley	50	0.66±0.05
Rat/Sprague Dawley	500	0.66±0.03
Rat/Sprague Dawley	5000	0.65±0.03
Rabbit/New Zealand White	50	0.82±0.04
Rabbit/New Zealand White	500	0.83±0.03
Rabbit/New Zealand White	5000	0.82±0.04
Dog/beagle	50	0.51±0.02
Dog/beagle	500	0.52±0.02
Dog/beagle	5000	0.52±0.02
Cynomolgus Monkey/ —	50	0.61±0.06
Cynomolgus Monkey/ —	500	0.63±0.04
Cynomolgus Monkey/ —	5000	0.63±0.03
Human/—	50	0.57±0.02
Human/—	500	0.58±0.04
Human/—	5000	0.57±0.04

The concentration of radioactivity was converted to the equivalent of avatrombopag free form. Each value represents the mean±SD of 3 animals or subjects except for the mouse.
For mouse blood, the pooled blood sample was divided into 3portions for 3 assays.
CTD = Common Technical Document, LSC = liquid scintillation counter.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate

Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Strain/Gender/Number of Animals		Bile duct cannulated Sprague Dawley/Male/4			
Feeding Condition		Fasted[a]			
Vehicle / Formulation		10% DMSO in propylene glycol:0.5% methyl cellulose (3:7, v/v) / Suspension	3.8% DMSO, 9.6% ethanol, and 48.1% polyethylene glycol 400/ Solution		
Method of Administration / Dose		Oral / 10 mg/kg	Intravenous / 10 mg/kg		
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)		[^{14}C] / 2.44 MBq/mg as mono maleate salt (Lot No.: [redacted])			
Analyte/Assay		Avatrombopag and the metabolites (0-24 hours pooled urine, bile or feces)/HPLC, LC-MS and LC-MS/MS; Radioactivity/LSC Avatrombopag and the metabolites (0-24 hours pooled urine, bile or feces)/HPLC, LC-MS and LC-MS/MS; Radioactivity/LSC			
Metabolite Name	**Peak Designation**	**Proposed Structure**	**Urine**	**Bile**	**Feces**
M1 – M7	ND	Unknown	Y	–	–
M8	ND	Unknown	Y	Y	–
M9 – M11	ND	Unknown	Y	–	–
M12	ND	Unknown	Y	Y	–
M13 – M19	ND	Unknown	Y	–	–
M20 – M23	ND	Unknown	Y	Y	–
M24 – M25	ND	Unknown	Y	–	–
M26 – M27	ND	Unknown	Y	Y	–
M28 – M32	ND	Unknown	–	Y	–
M33	ND	Unknown	Y	–	–
M34- M36	ND	Unknown	–	Y	–
M37	ND	Unknown	Y	Y	–
M38	ND	Unknown	–	Y	–
M39	771A	Avatrombopag monoxide taurine conjugate-1	Y	Y	–
M40	ND	Unknown	–	Y	–
M41	771B	Avatrombopag monoxide taurine conjugate-2	–	Y	–
M42	ND	Unknown	–	Y	–
M43	ND	Unknown	–	Y	–

(Continue to next page)

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate
Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Metabolite Name	Peak designation	Proposed structure	Urine	Bile	Feces
M44	824A	Avatrombopag glucuronide-1	–	Y	–
M45	ND	Unknown	–	–	Y
M46	755	Avatrombopag taurine conjugate	Y	Y	Y
M47	783	Unknown	–	Y	Y
Parent	AK-501	Avatrombopag	Y	Y	Y
M48	662	Methylated avatrombopag	–	–	Y
M49[b]	4-hydroxy avatrombopag	4-hydroxy avatrombopag	–	Y	Y
M50[b]	666	Structure only proposed	Y	Y	–
M51[b]	680	Avatrombopag dioxide	–	Y	–
M52[b]	824B	Avatrombopag glucuronide-2	–	Y	–
M53[b]	3-hydroxy avatrombopag	3-hydroxy avatrombopag	–	Y	Y
M54[b]	771C	Structure not proposed	–	Y	–
M55[b]	664A	Avatrombopag monoxide	–	–	Y
M56[b]	705	Avatrombopag glycine conjugate	Y	Y	Y
M57[b]	664B	Avatrombopag *N*-oxide	–	Y	–
M58[b]	678A	Methylated avatrombopag monoxide-1	–	–	Y
M59[b]	678B	Methylated avatrombopag monoxide-2	–	–	Y

Entries of 'Y' and '– ' indicate peak detected and not detected, respectively. Dose was expressed in terms of the free form.
CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, HPLC = high performance liquid chromatography, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, ND = not designated.
a: The animals were fasted overnight, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.
b: Metabolite not observed by HPLC.
Additional Information: This study also investigated the excretion of radioactivity in urine, bile, and feces (Section 2.6.5.14).

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate

Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Strain/Gender/Number of Animals	Bile duct cannulated Sprague Dawley/Male/4	
Feeding Condition	Fasted[a]	
Vehicle / Formulation	10% DMSO in propylene glycol:0.5% methyl cellulose (3:7, v/v) / Suspension	3.8% DMSO, 9.6% ethanol, and 48.1% polyethylene glycol 400 / Solution
Method of Administration / Dose	Oral / 10 mg/kg	Intravenous / 10 mg/kg
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 2.44 MBq/mg as mono maleate salt (Lot No.: [redacted])	
Analyte/Assay	Radioactivity (0-24 hour pooled urine)/LSC	

Metabolite Name	**% of Radioactivity Injected**		**% of Radioactive Dose**	
	Oral	**Intravenous**	**Oral**	**Intravenous**
M1	4.02	1.75	0.04	0.06
M2	ND	1.09	ND	0.04
M3	1.00	ND	0.01	ND
M4	1.67	1.55	0.02	0.05
M5	1.34	ND	0.01	ND
M6	ND	1.46	ND	0.05
M7	ND	1.63	ND	0.06
M8	1.22	ND	0.01	ND
M9	1.28	ND	0.01	ND
M10	ND	1.94	ND	0.07
M11	1.47	1.12	0.01	0.04
M12	11.74	12.14	0.11	0.42
M13	16.25	13.87	0.16	0.48
M14	4.67	ND	0.05	ND
M15	ND	1.38	ND	0.05
M16	ND	1.03	ND	0.04
M17	ND	4.70	ND	0.16

(Continue to next page)

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate

Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Metabolite Name	% of Radioactivity Injected		% of Radioactive Dose	
	Oral	Intravenous	Oral	Intravenous
M18	15.72	6.80	0.15	0.24
M19	ND	2.06	ND	0.07
M20	1.21	ND	0.01	ND
M21	1.89	ND	0.02	ND
M22	3.01	2.30	0.03	0.08
M23	1.27	ND	0.01	ND
M24	1.11	ND	0.01	ND
M25	1.04	1.45	0.01	0.05
M26	ND	1.52	ND	0.05
M27	1.90	2.53	0.02	0.09
M33	1.00	1.55	0.01	0.05
M37	ND	1.28	ND	0.04
M39	ND	1.03	ND	0.04
M46	2.14	3.45	0.02	0.12
Total	75.0	67.6	NA	NA
% of dose qualified			0.73	2.35
% of dose in sample			0.97	3.48
Centrifugation Recovery (%)			100	100

Dose was expressed in terms of the free form.　The detection limit of radioactivity in LSC was defined as twice the background radioactivity.

CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, LSC = liquid scintillation counter, NA = not applicable, ND = peak not detected or below the established limit of quantitation (1% of run).

a:　The animals were fasted overnight, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.

Additional Information:　This study also investigated the excretion of radioactivity in urine, bile, and feces (Section 2.6.5.13).

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate

Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Strain/Gender/Number of Animals	Bile duct cannulated Sprague Dawley/Male/4	
Feeding Condition	Fasted [a]	
Vehicle / Formulation	10% DMSO in propylene glycol:0.5% methyl cellulose (3:7, v/v) / Suspension	3.8% DMSO, 9.6% ethanol, and 48.1% polyethylene glycol 400 / Solution
Method of Administration / Dose	Oral / 10 mg/kg	Intravenous / 10 mg/kg
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 2.44 MBq/mg as mono maleate salt (Lot No.: [redacted])	
Analyte/Assay	Radioactivity (0-4 and 0-24 hour pooled bile)/LSC	

Metabolite Name	**% of Radioactivity Injected**				**% of Radioactive Dose**	
	Oral		**Intravenous**		**Oral**	**Intravenous**
	0 – 4 hours	**4 – 24 hours**	**0 – 4 hours**	**4 – 24 hours**	**0 – 24 hours**	**0 – 24 hours**
M8	2.08	ND	1.50	ND	0.03	0.12
M12	1.33	ND	ND	ND	0.02	ND
M20	7.92	ND	1.04	ND	0.11	0.08
M21	1.20	ND	ND	ND	0.02	ND
M22	1.07	ND	ND	ND	0.01	ND
M23	1.05	ND	ND	ND	0.01	ND
M26	ND	ND	ND	1.52	ND	0.56
M27	ND	ND	1.27	ND	ND	0.10
M28	2.84	2.13	4.35	1.66	0.19	0.95
M29	1.19	1.01	ND	ND	0.09	ND
M30	ND	ND	1.41	2.14	ND	0.90
M31	ND	ND	1.10	ND	ND	0.09
M32	ND	ND	1.03	1.09	ND	0.48

(Continue to next page)

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate
Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Metabolite Name	% of Radioactivity Injected				% of Radioactive Dose	
	Oral		Intravenous		Oral	Intravenous
	0 – 4 hours	4 – 24 hours	0 – 4 hours	4 – 24 hours	0 – 24 hours	0 – 24 hours
M34	1.71	1.14	2.20	ND	0.11	0.17
M35	ND	ND	1.22	ND	ND	0.10
M36	ND	2.09	ND	ND	0.15	ND
M37	ND	2.59	1.12	ND	0.19	0.09
M38	ND	ND	2.64	2.32	ND	1.06
M39	2.09	1.13	5.82	3.07	0.11	1.58
M40	ND	2.64	ND	1.12	0.19	0.41
M41	1.04	2.21	2.58	1.79	0.17	0.86
M42	ND	1.70	ND	1.63	0.12	0.60
M43	ND	ND	ND	1.17	ND	0.43
M44	ND	ND	1.45	ND	ND	0.11
M46	16.23	28.19	13.89	28.52	2.25	11.6
M47	1.19	1.37	1.48	ND	0.11	0.12
Avatrombopag	4.62	8.26	3.60	6.49	0.66	2.67
Total	45.6	54.5	47.7	52.5	NA	NA
% of dose qualified					4.54	23.0
% of dose in sample					8.61	44.6

Dose was expressed in terms of the free form. The detection limit of radioactivity in LSC was defined as twice the background radioactivity.
CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, LSC = liquid scintillation counter, NA = not applicable, ND = Peak not detected or below the established limit of quantitation (1% of run).
a: The animals were fasted overnight, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.
Additional Information: This study also investigated the excretion of radioactivity in urine, bile, and feces (Section 2.6.5.13).

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate

Rats **Study Number: 7994-110** **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Strain/Gender/Number of Animals	Bile duct cannulated Sprague Dawley/Male/4				
Feeding Condition	Fasted[a]				
Vehicle / Formulation	10% DMSO in propylene glycol:0.5% methyl cellulose (3:7, v/v) / Suspension		3.8% DMSO, 9.6% ethanol, and 48.1% polyethylene glycol 400 / Solution		
Method of Administration / Dose	Oral / 10 mg/kg		Intravenous / 10 mg/kg		
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 2.44 MBq/mg as mono maleate salt (Lot No.: [redacted])				
Analyte/Assay	Radioactivity (PO; 8-24 and 24-48, IV; 8-24 hours pooled feces)/LSC				
Metabolite Name	**% of Radioactivity Injected**			**% of Radioactive Dose**	
	PO		**IV**	**PO**	**IV**
	8 – 24 hours	**24 – 48 hours**	**8 – 24 hours**	**8 – 48 hours**	**8 – 24 hours**
M45	ND	ND	3.44	ND	0.35
M46	1.26	1.39	6.32	1.01	0.65
M47	2.72	ND	ND	1.55	ND
Avatrombopag	86.28	90.34	80.74	68.0	8.30
M48	1.00	1.22	ND	0.82	ND
Total	91.3	93.0	90.5	NA	NA
% of dose qualified				71.4	9.31
% of dose in sample				80.1	10.4

Dose was expressed in terms of the free form. The detection limit of radioactivity in LSC was defined as twice the background radioactivity.

CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counter, NA = not applicable, ND = peak not detected or below the established limit of quantitation (1% of run), PO = oral.

a: The animals were fasted overnight, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.

Additional Information: This study also investigated the excretion of radioactivity in urine, bile, and feces (Section 2.6.5.13).

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

Test Article: Avatrombopag maleate

Metabolite Identifications **Study Number: AA33893** **Location in CTD: 4.2.2.4-1**

Study System	in vitro
Test System	Cryopreserved hepatocytes
Method	Incubation of avatrombopag with cryopreserved hepatocytes for up to 4 hours at 37 °C
Assay / Analyte	LC-MS / Avatrombopag and its metabolites derived from avatrombopag
Concentration	1 and 10 µmol/L

Species	**Survival of Avatrombopag (%)**		**Metabolites Formed**			
	1 µmol/L	**10 µmol/L**	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**
Mouse	92	97	–	+	–	–
Rat	82	94	+	+	+	–
Rabbit	93	86	+	–	+	+
Dog	53	96	–	+	+	+
Monkey	74	92	+	+	+	–
Human	86	91	+	–	+	–

Hepatocytes were incubated for 4 hours at 37 °C. The survival (%) of avatrombopag was estimated by measuring avatrombopag as free form by LC-MS (n =3). Entry + and – represent detected and not detected, respectively. M1, M3, and M4 are hydroxy metabolites at cyclohexane ring of avatrombopag, M1 and M3 are 4- and 3-hydroxy metabolites, respectively, and M2 is an ester glucuronide of avatrombopag.

CTD = Common Technical Document, LC-MS = liquid chromatography coupled with mass spectrometry.

Additional Information: Proposed metabolic pathways for the formation of avatrombopag metabolites included oxidation and glucuronidation. Oxidation appeared to be the principal biotransformation pathway in all species, except mouse.

Test Article: Avatrombopag free base

CYP Isoforms for Metabolism **Study Number: DMPKA20[redacted]-138** **Location in CTD: 4.2.2.4-2**

Study System	in vitro
Test System	Human hepatocytes
Method	Incubation of avatrombopag with or without CYP-selective inhibitors for 120 minutes at 37 °C
Assay / Analyte	LC-MS/MS / Hydroxy-avatrombopag metabolites (OH-1 and OH-2)
Concentration	Avatrombopag:　5 µmol/L
Results	The formation of both OH-1 and OH-2 was suppressed to an extent by the presence of ketoconazole, *S*-benzylnirvanol, and montelukast, suggesting contribution from CYP3A4, CYP2C19, and CYP2C8. In addition, sulfaphenazole had the most suppressive effect for the formation of OH-2, suggesting major contribution from CYP2C9. Some contribution from CYP2B6 was also implicated using CYP-selective inhibitors.　These results confirmed that the enzymes involved in the formation of OH-1 metabolite of avatrombopag were CYP3A4 and CYP2C9; whereas, the formation of the OH-2 metabolite of avatrombopag was mediated primarily by CYP2C9.

CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

Additional Information:　Among the major drug-metabolizing CYPs, CYP3A4 and CYP2C9 appeared to be the predominant enzymes responsible for the hepatic oxidative metabolism of avatrombopag.

Test Article: Avatrombopag maleate

CYP Isoforms for Metabolism **Study Number: DMPKA20[redacted]-060** **Location in CTD: 4.2.2.4-3**

Study System	in vitro
Test System	Human liver microsomes and recombinant human CYP isoforms
Method	HLM: The incubations were carried out in the presence of an NADPH-generating system containing 1 mg/mL HLM, avatrombopag, and potassium phosphate buffer (100 mmol/L, pH 7.4) for the designated incubation times at 37 °C. rCYP: The incubations were carried out in the presence of an NADPH-generating system containing 50 pmol/mL rCYP isoforms (rCYP2C9 or rCYP3A4), avatrombopag, and Tris buffer (50 mmol/L, pH 7.4) for rCYP2C9, or phosphate buffer (100 mmol/L, pH 7.4) for rCYP3A4 for the designated incubation times at 37 °C. Relative percent contribution of CYP2C9 and CYP3A4, toward the CYP dependent metabolism of avatrombopag was assessed using the RAF in HLM and rCYP isoforms.
Assay / Analyte	LC-MS/MS / 4-OH *cis*, 4-OH *trans*, and 3-OH *cis* and *trans* mixtures of avatrombopag
Concentration	Avatrombopag: 1.56 to 25 µmol/L

Result 1: Summary of Rate of Metabolite Formation in HLM and Recombinant Enzymes

CYP Isoform Tested	**Metabolite**	**HLM[a]**			**rCYP[a]**			**V_{max}/K_m in HLM**	**V_{max}/K_m in rCYP**
		K_m (µmol/L)	V_{max} (µmol/L/min)	V_{max}[b] (mol/min/mg)	K_m (µmol/L)	V_{max} (µmol/L/min)	V_{max}[c] (mol/min/pmol)	min^{-1}	min^{-1}
CYP2C9	4-OH *cis*	41.3	6.99×10^{-3}	6.99×10^{-6}	6.49	8.25×10^{-3}	1.65×10^{-7}	1.69×10^{-4}	1.27×10^{-3}
	4-OH *trans*	23.5	1.57×10^{-2}	1.57×10^{-5}	4.57	4.79×10^{-3}	9.58×10^{-8}	6.69×10^{-4}	1.05×10^{-3}
CYP3A4	4-OH *cis*	41.3	6.99×10^{-3}	6.99×10^{-6}	27.8	5.64×10^{-3}	1.13×10^{-7}	1.69×10^{-4}	2.03×10^{-4}
	4-OH *trans*	23.5	1.57×10^{-2}	1.57×10^{-5}	20.7	5.37×10^{-2}	1.07×10^{-6}	6.69×10^{-4}	2.59×10^{-3}

(Continue to next page)

Test Article: Avatrombopag maleate

CYP Isoforms for Metabolism **Study Number: DMPKA20[redacted]-060** **Location in CTD: 4.2.2.4-3**

Result 2: Percent Contributions of CYP2C9 and CYP3A4 to the Formation of 4-Hydroxy Metabolite of Avatrombopag

Metabolite	CYP Isoform Tested	RAF[d]	% Contribution[e]	Relative Contribution (%)[f]
4-OH *cis*	CYP2C9	0.790	594	76.2
	CYP3A4	1.55	186	23.8
4-OH *trans*	CYP2C9	0.790	124	17.1
	CYP3A4	1.55	601	82.9

a: Average value shown, n=3.

b: V_{max} (mol/min/mg) = V_{max} (µmol/L/min) / 1 mg/mL protein.

c: V_{max} (mol/min/pmol) = V_{max} (µmol/L/min) / 50 pmol/mL rCYP.

d: RAF = (V_{max}/K_m of CYP in HLM) / (V_{max}/K_m of rCYP).

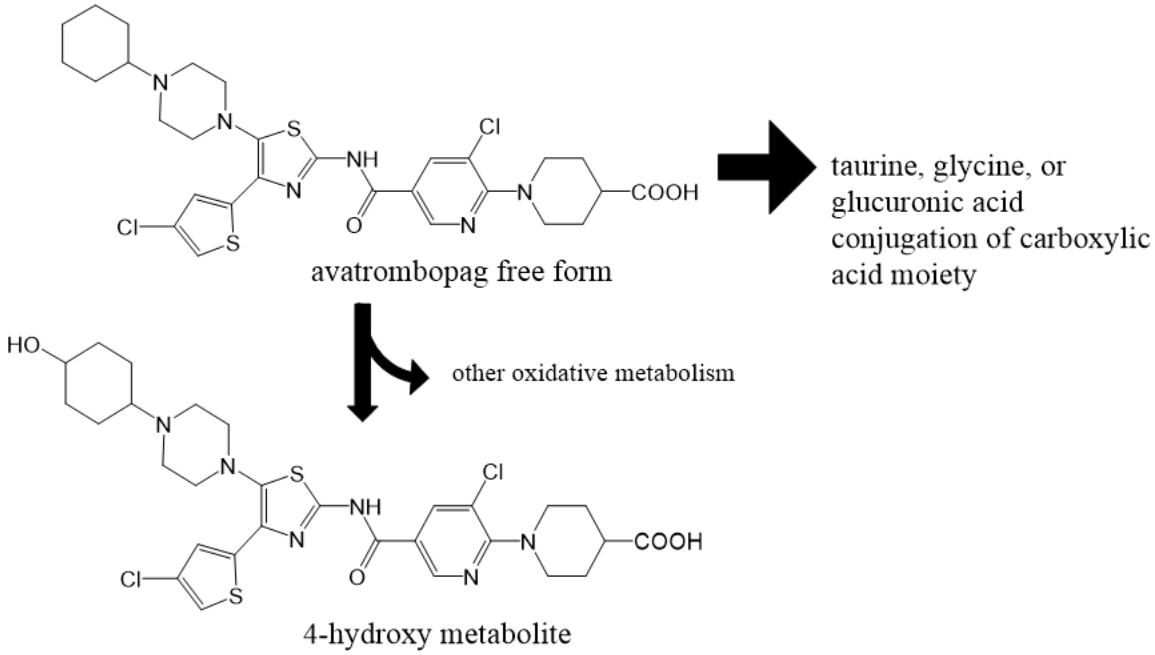
e: % Contribution = [(V_{max}/K_m in rCYP) / (V_{max}/K_m in HLM)] × RAF × 100.

f: Relative Contribution = % Contribution of each CYP / Total % Contribution from each metabolite.

CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, K_m = substrate concentration indicated the half of V_{max}, HLM = human liver microsomes, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, RAF = relative activity factor, rCYP = recombinant human CYP, V_{max} = maximum velocity of enzyme reaction.

Additional Information: Formation of 3-hydroxy metabolite was minor in all incubations tested.

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Test Article: Avatrombopag maleate

CYP Induction **Study No. DMPKT20[redacted]-005** **Location in CTD: 4.2.2.4-4**

Study System	In vitro					
Test System	Primary culture system of human hepatocytes					
Method	Cell cultures, treatment daily for 3 consecutive days at 37°C and 5% CO_2/95% humidified air					
Assay/Analyte/ Concentration	Real-time qPCR/mRNA/Avatrombopag 1, 5, 10, and 20 µmol/L					
Treatment (concentration)	**mRNA (Fold induction, relative to vehicle control)**					
	CYP1A2	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP3A4**
Vehicle control (0.1% DMSO)	1.00±0.00 (1.00 – 1.00)	1.00±0.00 (1.00 – 1.00)	1.00±0.00 (1.00 – 1.00)	1.00±0.00 (1.00 – 1.00)	1.00±0.00 (1.00 – 1.00)	1.00±0.00 (1.00 – 1.00)
Avatrombopag (1 µmol/L)	0.92±0.12 (0.85 – 1.06)	1.45±0.17 (1.28 – 1.62)	1.20±0.08 (1.13 – 1.28)	1.06±0.25 (0.88 – 1.35)	0.94±0.06 (0.90 – 1.01)	2.97±2.26 (1.60 – 5.57)
Avatrombopag (5 µmol/L)	1.04±0.54 (0.46 – 1.53)	2.83±0.67 (2.08 – 3.38)	1.35±0.24 (1.14 – 1.61)	1.49±0.28 (1.17 – 1.68)	0.94±0.08 (0.88 – 1.03)	16.03±23.75 (2.04 – 43.46)
Avatrombopag (10 µmol/L)	0.43±0.15 (0.27 – 0.57)	1.08±0.21 (0.89 – 1.30)	0.83±0.28 (0.54 – 1.09)	1.43±0.53 (1.11 – 2.04)	0.88±0.08 (0.79 – 0.93)	12.61±17.56 (2.23 – 32.89)
Avatrombopag (20 µmol/L)	0.12±0.02 (0.10 – 0.13)	0.75±0.31 (0.42 – 1.04)	1.13±0.58 (0.49 – 1.62)	0.82±0.23 (0.67 – 1.09)	0.53±0.10 (0.43 – 0.63)	5.37±4.77 (2.00 – 10.83)
Positive control[a]	117.22±118.28 (45.92 – 253.75)	19.95±18.12 (6.39 – 40.53)	5.91±3.48 (3.01 – 9.77)	2.75±0.22 (2.50 – 2.94)	0.98±0.14 (0.87 – 1.14)	121.73±50.67 (86.47 – 179.80)
Negative control[b]	1.42±0.49 (0.95 – 1.93)	1.39±0.53 (1.04 – 2.00)	1.21±0.47 (0.88 – 1.74)	1.01±0.07 (0.95 – 1.09)	0.81±0.03 (0.79 – 0.84)	1.20±0.30 (0.99 – 1.54)

Values represent the mean±SD of fold inductions of 3 preparations of hepatocytes, and the range of fold induction is shown in parentheses. The fold induction of each hepatocyte preparation was determined as the target gene amount normalized to 18S in triplicate.

18S = Eukaryotic 18S ribosomal RNA, CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, DMSO = dimethyl sulfoxide, mRNA = messenger RNA, qPCR = quantitative polymerase chain reaction.

a: Positive control as a known CYP inducer, omeprazole (50 µmol/L) for CYP1A2, phenobarbital (750 µmol/L) for CYP2B6, and rifampicin (20 µmol/L) for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, andCYP3A4.

b: Negative control is flumazenil (30 µmol/L).

Additional Information: The treatment of cultured human hepatocytes with avatrombopag at concentrations up to 20 µmol/L did not cause any detectable toxicity.

Test Article: Avatrombopag maleate

CYP Inhibition **Study No. DMPKAM20[redacted]-001** **Location in CTD: 4.2.2.4-6**

Study System	in vitro
Test System	Pooled human liver microsomes
Method	Incubation of avatrombopag (up to 10 µmol/L) or positive controls with human liver microsomes in the presence of NADPH at 37 °C
Assay/Analyte/Concentration	LC-MS/MS/metabolites of probe substrates/Avatrombopag 0 to 10 µmol/L

CYP Isoform Tested	**Probe Substrate**	**(µmol/L)**	**Incubation Time (minutes)**	**Positive Control**	**IC_{50}**	
					Positive Control	**Avatrombopag**
CYP1A	Phenacetin	40	10	Furafylline	3.56 µmol/L	>10 µmol/L
CYP2B6	Bupropion	140	10	Ticlopidine	0.35 µmol/L	>10 µmol/L
CYP2C8	Amodiaquine	10	10	Montelukast	0.24 µmol/L	>10 µmol/L
CYP2C9	Tolbutamide	100	10	Sulfaphenazole	0.25 µmol/L	>10 µmol/L
CYP2C19	S-Mephenytoin	30	10	S-Benzylnirvanol	0.10 µmol/L	>10 µmol/L
CYP2D6	(±)-Bufuralol	20	5	Quinidine	0.06 µmol/L	>10 µmol/L
CYP2E1	Chlorzoxazone	250	5	Diethyldithiocarbamate	140.93 µmol/L	>10 µmol/L
CYP3A	Midazolam	3	5	Ketoconazole	0.01 µmol/L	>10 µmol/L
	Nifedipine	2			0.01 µmol/L	>10 µmol/L
	Testosterone	50			0.01 µmol/L	>10 µmol/L

CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Test Article: Avatrombopag maleate

CYP Inhibition **Study No. DMPKT20[redacted]-012** **Location in CTD: 4.2.2.4-7**

Study System	in vitro		
Test System	Pooled human liver microsomes		
Method	Incubation of avatrombopag (10 and 50 µmol/L) with human liver microsomes in the presence of NADPH at 37 °C		
Assay/Analyte/Concentration	LC-MS/MS/metabolites of probe substrates/Avatrombopag 10 and 50 µmol/L		
CYP Isoform	**Substrate**	**Avatrombopag Concentration (µmol/L)**	**% of Control**
CYP1A2	Phenacetin	10	101.2
		50	83.7
CYP2B6	Bupropion	10	85.8
		50	56.5
CYP2C8	Paclitaxel	10	72.6
		50	48.7
CYP2C9	Tolbutamide	10	99.8
		50	91.2
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	10	108.2
		50	103.0
CYP2D6	Bufuralol	10	97.5
		50	88.0
CYP3A	Midazolam	10	109.9
		50	96.5
	Testosterone	10	101.5
		50	92.0

CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Additional Information: The IC_{50} values of avatrombopag on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A were almost equal to or greater than 50 µmol/L.

Test Article: Avatrombopag maleate

Time-Dependent CYP Inhibition **Study No. DMPKA20[redacted]-179** **Location in CTD: 4.2.2.4-8**

Study System		in vitro			
Test System		Human liver microsomes			
Method		Avatrombopag was pre-incubated with human liver microsomes in the presence of a NADPH-generating system at 37 °C for 30-minute prior to addition of the appropriate CYP substrate			
Assay/Analyte/Concentration		LC-MS/MS/metabolites of probe substrates/avatrombopag (0 to 50 µmol/L)			
CYP Isoform	**Probe Reaction**	**Treatment**	**K_I (µmol/L)**	**k_{inact} (min^{-1})**	**k_{inact}/K_I ($µmol^{-1}·L·min^{-1}$)**
CYP2C9	Tolbutamide 4′-hydroxylation	Avatrombopag	ND	ND	ND
		0.5 and 5 µmol/L of Tienilic acid[a]	0.369	0.026	0.071
CYP2D6	Bufuralol 1′-hydroxylation	Avatrombopag	ND	ND	ND
		0.1 and 0.5 µmol/L of Paroxetine[b]	0.216	0.073	0.339
CYP3A	Midazolam 1′-hydroxylation	Avatrombopag	ND	ND	ND
		0.5 and 5 µmol/L of Troleandomycin[c]	0.326	0.041	0.124

CTD = Common Technical Document, CYP = cytochrome P450, K_I = half-maximal inhibitory concentration of the maximal inactivation rate constant, k_{inact} = maximal inactivation rate constant, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, ND = not determined, no inactivation observed, TDI = time-dependent inhibition.

a: Positive control for CYP2C9.

b: Positive control for CYP2D6.

c: Positive control for CYP3A.

Additional Information: Avatrombopag, up to 50 µmol/L, did not show TDI on CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A activities, and positive controls showed TDI potency as expected.

Test Article: Avatrombopag maleate

UGT Inhibition **Study No. 20276312** **Location in CTD: 4.2.2.4-9**

Test System	**In Vitro** Human liver microsomes	**Reversible Inhibition IC_{50} Value (µmol/L)**			
UGT Isoform	**Substrate**	**Avatrombopag**	**Positive control Inhibitor Erlotinib**	**Positive control Inhibitor Ketoconazole**	**Historical Control***
1A1	SN38 (5 µmol/L)	9.45	0.81	NA	0.67-0.95
2B7	Zidovudine (60 µmol/L)	NA[1)]	NA	30.5[2)]	21-26

SN38: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, UDP = Uridine diphosphate, UGT = UDP-glucuronosyltransferase.

NA: Not applicable

[1)] Maximum inhibition obtained was 24% at the highest concentration tested (100 µmol/L)

[2)] IC_{50} value was calculated using non-linear regression where the bottom of the curve was fitted to 0.

* Based on values obtained at Charles River Den Bosch from 2019-2021.

The test item was soluble in dimethylsulphoxide (DMSO) at a concentration of 10 mmol/L. The following substrate/metabolite combinations were used: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN38)/SN38-glucuronide for UGT1A1 and zidovudine/zidovudineglucuronidefor UGT2B7. Incubations to determine reversible inhibition were performed at 37°C for 10 minutes (UGT1A1) and 30 minutes (UGT2B7) in the presence or absence of inhibitor.

The test item was tested in triplicate at concentrations ranging from 0.03 to 100 µmol/L. Test item spiking solutions to prepare incubations were made in DMSO. Positive control inhibitors were used (in triplicate) to confirm the validity of the data; erlotinib for UGT1A1 and ketoconazole for UGT2B7. For all results, the IC_{50} values determined for the positive control inhibitors were within 30% to 300% of the historical control data range determined at Charles River Den Bosch from 2019–2021.

Probe substrate metabolite formation in incubation samples was analyzed by UPLC-PDA-MS. IC_{50} values were calculated for each of the positive control inhibitors and for the test item if inhibition of metabolite formation was observed.

Additional information: Avatrombopag maleate displayed reversible inhibition of UGT1A1 (IC_{50} = 9.45 µmol/L). For UGT2B7, inhibition by avatrombopag maleate at the higher concentrations tested was observed but IC_{50} values for reversible inhibition could not be calculated.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate
Study No. 030039 **Location in CTD: 4.2.2.3-1**

Species	Fischer Rats		
Gender/No. of Animals	Male/4		
Feeding Condition	Fasted[a]		
Vehicle/Formulation	5% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7) / Solution		
Method of Administration	Oral, by gastric tube		
Dose (mg/kg)	1		
Analyte	Radioactivity		
Assay	LSC		
Excretion Route	**Urine**	**Feces**	**Total**
Time	**% of Radioactive Dose**		
0 – 6 hours	0.8±0.2	ND	ND
0 – 24 hours	3.0±0.6	48.5±22.7	51.5±23.1
0 – 48 hours	3.7±0.5	72.4±23.5	76.1±23.5
0 – 72 hours	4.1±0.6	75.9±22.3	80.0±21.9
0 – 168 hours	4.7±1.2	87.4±2.7	92.1±2.2

Dose was expressed in terms of the free form. Each value represents the mean±SD of 4 animals.
CTD = Common Technical Document, LSC = liquid scintillation counter, ND = not determined.
a: The animals were fasted from about 17:00 to 18:00 on the day before administration, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.
Additional Information: This study also investigated the blood and plasma radioactivity (Section 2.6.5.3), the distribution of radioactivity in organs and tissues (Section 2.6.5.5), and the biliary excretion of radioactivity (Section 2.6.5.14).

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate
Study No. 030039 **Location in CTD: 4.2.2.3-1**

Species	Bile duct cannulated Fischer Rats		
Gender/No. of Animals	Male/4		
Feeding Condition	Fasted[a]		
Vehicle/Formulation	5% dimethyl sulfoxide in propylene glycol/0.5% methyl cellulose (3:7) / Solution		
Method of Administration	Oral, by gastric tube		
Dose (mg/kg)	1		
Analyte	Radioactivity		
Assay	LSC		
Excretion Route	**Urine**	**Bile**	**Total**
Time	**% of Radioactive Dose**		
0 – 6 hours	0.2±0.1	1.4±0.7	1.6±0.8
0 – 24 hours	0.6±0.2	4.3±1.8	4.9±2.0
0 – 48 hours	1.3±0.3	7.7±2.1	9.0±2.4
0 – 72 hours	2.7±1.3	11.5±1.9	14.3±1.9

Dose was expressed in terms of the free form. Each value represents the mean±SD of 4 animals.
CTD = Common Technical Document, LSC = liquid scintillation counter.
a: The animals were fasted from about 17:00 to 18:00 on the day before administration, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.
Additional Information: This study also investigated the blood and plasma radioactivity (Section 2.6.5.3), the distribution of radioactivity in organs and tissues (Section 2.6.5.5), and the excretion of radioactivity in urine and feces (Section 2.6.5.13).

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate and avatrombopag maleate
Study Number: 7994-110 **Location in CTD: 4.2.2.5-1**

Strain/Gender/Number of Animals	Bile duct cannulated Sprague Dawley/Male/4	
Feeding Condition	Fasted [a]	
Vehicle / Formulation	10% DMSO in PG:0.5% methyl cellulose (3:7, v/v) / Suspension	3.8% DMSO, 9.6% ethanol, and 48.1% PEG 400 / Solution
Method of Administration / Dose	Oral / 10 mg/kg	Intravenous / 10 mg/kg
Radionuclide / Specific Activity (Lot No.)	[^{14}C] / 2.44 MBq/mg as mono maleate salt (Lot No.: [redacted])	
Analyte/Assay	Radioactivity/LSC	
Collection period	**0 – 120 hours**	**0 – 26 hours**
Matrix	**Excreted or Residual Radioactivity (% of dose)**	
Urine	2.98±3.48	3.66±0.27
Bile	8.10±4.91	45.6±16.0
Feces	82.8±2.9	11.1±4.3
Carcass	0.47±0.53	35.0±15.5
Total (including cage wash and wipe plus other rinse)	94.5±1.7	95.8±0.5

Dose was expressed in terms of the free form. Values represent the mean±SD of 4 animals.
CTD = Common Technical Document, DMSO = dimethyl sulfoxide, LSC = liquid scintillation counter, PEG 400 = polyethylene glycol 400, PG = propylene glycol.
a: The animals were fasted overnight, and feeding was resumed after sample collection at 4 hours after dosing.
Additional Information: More than 80% of radioactivity in feces was attributed to the unchanged avatrombopag. This study also investigated the metabolite analysis in excreta (Section 2.6.5.9).

2.6.5.15　薬物動態試験：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。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

Test Article: Avatrombopag maleate

Transport by P-gp and BCRP **Study Number: DMPKA20[redacted]-206** **Location in CTD: 4.2.2.7-1**

Study System		in vitro							
Test System		Cultured monolayers of parental and transfected P-gp and BCRP cells							
Method		Incubation of avatrombopag or probe substrate[a] with cell monolayers for 120 minutes in the presence or absence of selective inhibitor[a] at 37 °C							
Assay/Analyte/Concentration		LC-MS/MS/ avatrombopag /1, 3, and 10 µmol/L of avatrombopag, LSC/labeled probe substrate[a]/NA							
		1 µmol/L Avatrombopag		**3 µmol/L Avatrombopag**		**10 µmol/L Avatrombopag**		**Probe Substrate[a]**	
Selective Inhibitor[a]		–	+	–	+	–	+	–	+
P-gp	FR (parental cells)	0.8	0.7	0.7	0.9	0.6	0.8	3.2	1.0
	FR (P-gp transfected cells)	6.6	0.8	2.9	0.8	1.6	0.8	9.2	1.0
	CFR	8.3	1.1	4.1	0.9	2.7	1.0	2.9	1.0
BCRP	FR (parental cells)	1.5	1.2	1.4	1.0	1.3	1.0	1.2	0.9
	FR (BCRP transfected cells)	2.6	1.4	2.0	1.1	1.1	1.1	10.3	1.2
	CFR	1.7	1.2	1.4	1.1	0.8	1.1	8.6	1.3

Values are calculated from the mean of 2 determinations. The FR was defined as the ratio of the apparent permeability coefficient in basolateral to apical (B-A) direction to that of apical to basolateral (A-B) direction. The CFR was calculated by normalizing FR with that of parental cells.

BCRP = breast cancer resistance protein, CFR = corrected flux ratio, CTD = Common Technical Document, FR = flux ratio, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, P-gp = P-glycoprotein.

a: Respective probe substrate and selective inhibitor are [^{3}H]digoxin and 10 µmol/L elacridar for P-gp, and [^{3}H]prazosin and 10 µmol/L KO143 for BCRP.

Additional Information: Parental cells were LLC-PK1 (cell line from pig kidney epithelial cells) for P-gp, and MDCKII (Madin-Darby canine kidney strain II) for BCRP. A compound with CFR greater than 2 was considered as a substrate.

Test Article: Avatrombopag maleate

Transport by BSEP and MRP2 **Study Number: DMPKA20[redacted]-206** **Location in CTD: 4.2.2.7-1**

Study System		in vitro					
Test System		BSEP or MRP2 enriched vesicle membrane					
Method		Incubation of avatrombopag or probe substrate[a] with BSEP or MRP2 enriched vesicle membrane in the presence or absence of ATP up to 5 or 8 minutes at 37 °C					
Assay/Analyte/Concentration		LC-MS/MS/avatrombopag/0.3 and 1 µmol/L of avatrombopag, LSC/labeled probe substrate[a]/NA					
Transported amount		**0.3 µmol/L Avatrombopag**		**1 µmol/L Avatrombopag**		**Probe Substrate[a]**	
	Incubation Time (min)	**ATP+**	**ATP–**	**ATP+**	**ATP–**	**ATP+**	**ATP–**
BSEP	1	88.3	103.2	393.3	385.4	29705.11 [b]	5735.54
	2	115.0	101.1	437.8	413.0	45197.13 [b]	5898.10
	5	73.4	112.0	388.2	484.7	67760.46 [b]	6515.22
MRP2	2	10.7	13.3	37.4	29.2	22743.38 [b]	2944.87
	5	9.4	10.7	37.2	44.3	51233.46 [b]	2872.52
	8	13.9	10.1	45.0	35.5	63056.97 [b]	3099.85

Values are shown as nmol/L for avatrombopag and dpm for probe substrates and represent the mean of 2 determinations.

ATP = adenosine triphosphate, BSEP = bile salt export pump, CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, LSC = liquid scintillation counting, MRP = multidrug resistance protein, NA = not applicable.

a: Probe substrates are [^{3}H] taurocholic acid for BSEP and [^{3}H] β-estradiol-17-(β-D-glucuronide) for MRP2.

b: Significantly (P<0.05) greater than the treatment in the absence of ATP under the same incubation time.

Test Article: Avatrombopag maleate

Inhibition of P-gp, BCRP, BSEP, and MRP2 **Study Number: DMPKA20[redacted]-206** **Location in CTD: 4.2.2.7-1**

Study System		in vitro					
Test System		Cultured monolayers of parental and transfected P-gp or BCRP cells, or BSEP or MRP2 enriched membrane vesicles					
Method		Incubation of probe substrate[a] with cell monolayers for 120 minutes or with membrane vesicles for 5 or 8 minutes in the presence of avatrombopag or selective inhibitor[a] at 37 °C					
Assay/Analyte/Concentration		LSC/labeled probe substrate/NA					
% Activity Remaining		**P-gp**	**BCRP**	**% Activity Remaining**		**BSEP**	**MRP2**
Avatrombopag	0 µmol/L	100.0	100.0	**Avatrombopag**	0 µmol/L	100.0	100.0
	0.1 µmol/L	94.4 [b]	105.4 [b]		0.06 µmol/L	94.9	96.9
	0.3 µmol/L	85.5 [b]	101.8 [b]		0.2 µmol/L	90.9	93.5
	1 µmol/L	107.5 [b]	120.6 [b]		0.6 µmol/L	85.3	66.7
	3 µmol/L	153.9 [b]	67.9 [b]		2 µmol/L	49.4	65.0
	10 µmol/L	174.5 [b]	59.4 [b]		6 µmol/L	32.1	51.9
	30 µmol/L	136.8 [b]	40.7 [b]		20 µmol/L	21.0	38.2
Selective Inhibitor		2.0	5.4	**Selective Inhibitor**		–8.0	–1.8
Avatrombopag IC_{50} Estimated		>30 µmol/L [b]	16.4 µmol/L [b]	**Avatrombopag IC_{50} Estimated**		2.7 µmol/L	6.7 µmol/L

% Activity remaining = % of transport to that at 0 µmol/L avatrombopag.

BCRP = breast cancer resistance protein, BSEP = bile salt export pump, CTD = Common Technical Document, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, LSC = liquid scintillation counting, MRP = multidrug resistance protein, NA = not applicable, P-gp = P-glycoprotein.

a: Respective probe substrate and selective inhibitor are [^{3}H] digoxin and 5 µmol/L elacridar for P-gp, [^{3}H] prazosin and 10 µmol/L KO143 for BCRP, [^{3}H] taurocholic acid and 20 µmol/L cyclosporin A for BSEP, and [^{3}H] β-estradiol-17-(β-D-glucuronide) and 100 µmol/L benzbromarone for MRP2.

b: Since IC_{50} values for P-gp and BCRP in the report DMPKA20[redacted]-206 were calculated based on flux ratio difference (FR_{diff}), which did not comply with Japanese guideline on July 23, 2018 “Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information”, the IC_{50} values were recalculated using net ER according to the guideline.

Test Article: Avatrombopag maleate

Transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3 **Study Number: DMPKA20[redacted]-205** **Location in CTD: 4.2.2.7-2**

Study System	in vitro							
Test System	Cultured monolayers of parental and transfected OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3 cells							
Method	Incubation of avatrombopag or probe substrate[a] with cell monolayers for 3, 5, or 10 minutes in the presence or absence of selective inhibitor[a] at 37 °C							
Assay/Analyte/Concentration	LC-MS/MS/avatrombopag/1, 3, and 10 µmol/L of avatrombopag, LSC/probe substrate/0.1to 2 µmol/L							
Transporter Mediated Fold Uptake	**1 µmol/L Avatrombopag**		**3 µmol/L Avatrombopag**		**10 µmol/L Avatrombopag**		**Probe Substrate[a]**	
Selective Inhibitor[a]	–	+	–	+	–	+	–	+
OATP1B1	0.54	0.55	0.64	0.57	0.64	0.63	10.06	0.94
OATP1B3	1.11	0.97	1.02	0.94	0.76	0.93	5.19	1.85
OCT2	0.85	0.63	0.84	0.73	0.98	0.88	6.67	1.34
OAT1	NA	NA	0.90	0.96	1.06	0.97	8.88	1.25
OAT3	NA	NA	1.22	1.22	1.24	1.21	4.31	2.46

Values were calculated using mean of 3 determinations.

Transporter Mediated Fold Uptake = Ratio of the uptake velocity in transfected cells to that in the parental cells.

CTD = Common Technical Document, LC-MS/MS = liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporter polypeptide, OCT = organic cation transporter.

a: Respective probe substrate and selective inhibitor are 0.1 µmol/L [^{3}H] estrone 3-sulfate and 100 µmol/L rifampicin for OATP1B1, 0.1 µmol/L [^{3}H] β-estradiol 17-(β-glucuronide) and 100 µmol/L rifampicin for OATP1B3, 2 µmol/L [^{14}C] metformin and 300 µmol/L quinidine for OCT2, 0.4 µmol/L [^{3}H] para-aminohippuric acid and 100 µmol/L probenecid for OAT1, and 0.2 µmol/L [^{3}H] estrone 3-sulfate and 300 µmol/L probenecid for OAT3.

Additional Information: NA was applied since transported amount was below the quantitation limit. Parental cells were Chinese hamster ovary cells except OAT3 for which human embryonic kidney cells were used.

Test Article: Avatrombopag maleate

Inhibition of OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3 **Study Number: DMPKA20[redacted]-205** **Location in CTD: 4.2.2.7-2**

Study System		in vitro				
Test System		Cultured monolayers of parental and transfected OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3 cells				
Method		Incubation of probe substrate[a] with cell monolayers for 5 or 10 minutes in the presence of avatrombopag or selective inhibitor[a] at 37 °C				
Assay/Analyte/Concentration		LSC/probe substrate/0.1 to 8 µmol/L				
% Activity Remaining		**OATP1B1**	**OATP1B3**	**OCT2**	**OAT1**	**OAT3**
Avatrombopag	0 µmol/L	100	100	100	100	100
	0.01 µmol/L	NT	NT	NT	82.72	NT
	0.03 µmol/L	NT	NT	82.32	76.84	70.61
	0.1 µmol/L	92.19	NT	86.58	73.81	68.44
	0.3 µmol/L	85.24	102.94	91.26	56.46	49.31
	1 µmol/L	84.76	82.18	72.75	41.27	19.85
	3 µmol/L	112.57[b]	38.26	87.57	47.65	25.48
	10 µmol/L	74.64	23.74	70.10	17.72	–8.03
	30 µmol/L	41.29	5.30	50.34	12.19	4.27
Selective Inhibitor[a]		22.60	–9.48	–0.30	7.15	14.25
Avatrombopag IC_{50} Estimated		22.1 µmol/L	2.8 µmol/L	> 30 µmol/L	0.7 µmol/L	0.2 µmol/L

Values were calculated using mean of 3 determinations.

% activity remaining = % of transport to that at 0 µmol/L avatrombopag.

CTD = Common Technical Document, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, LSC = liquid scintillation counting, NT = not tested, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporter polypeptide, OCT = organic cation transporter.

a: Respective probe substrate and selective inhibitor are 0.1 µmol/L [^{3}H] estrone 3-sulfate and 10 µmol/L rifampicin for OATP1B1, 0.1 µmol/L [^{3}H] β-estradiol 17-(β-glucuronide) and 50 µmol/L rifampicin for OATP1B3, 8 µmol/L [^{14}C] metformin and 100 µmol/L quinidine for OCT2, 0.4 µmol/L [^{3}H] para-aminohippuric acid and 100 µmol/L probenecid for OAT1, and 0.2 µmol/L [^{3}H] estrone 3-sulfate and 300 µmol/L probenecid for OAT3.

b: An outlier excluded from IC_{50} estimation.

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Uptake by OATP2B1 **Study Number: GE-1414-G** **Location in CTD: 4.2.2.7-3**

Study System	in vitro				
Test System	OATP2B1-expressing and control oocytes				
Method	Incubation of [^{14}C] avatrombopag with OATP2B1-expressing and control oocytes for 30 or 60 minutes in the presence or absence of bromosulphthalein at pH 6.5 or 7.4 at 37 °C				
Assay/Analyte/Concentration	LSC/[^{14}C] avatrombopag/10 and 20 µmol/L				
Substrate/Concentration	**pH**	**Incubation Time (minutes)**	**Inhibitor**	**Uptake Clearance (nL/min/oocyte)**	
				Control	**OATP2B1**
[^{14}C] avatrombopag/10 µmol/L	6.5	30	None	42.3±3.0	48.4±3.9
	7.4			28.7±1.1	31.0±3.4
	6.5	60		35.3±2.0	25.1±1.5
	7.4			25.2±2.9	23.8±1.4
	6.5	30	Bromsulphtalein (30 µmol/L)	10.1±2.4	15.1±1.5
	7.4			18.2±2.3	29.3±3.7
	6.5	60		8.67±1.39	11.4±1.4
	7.4			21.0±3.0	12.8±1.4
				(Continue to next page)	

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Uptake by OATP2B1 **Study Number: GE-1414-G** **Location in CTD: 4.2.2.7-3**

Substrate/Concentration	pH	Incubation Time (minutes)	Inhibitor	Uptake Clearance (nL/min/oocyte)	
				Control	OATP2B1
[^{14}C] avatrombopag/20 µmol/L	6.5	30	None	26.3±4.1	23.4±2.6
	7.4			24.2±2.5	29.3±2.6
	6.5	60		18.2±1.9	20.7±2.0
	7.4			24.1±1.5	22.5±1.5
	6.5	30	Bromsulphtalein (30 µmol/L)	13.0±2.5	10.6±2.2
	7.4			19.4±3.8	21.2±4.3
	6.5	60		10.7±2.1	4.98±1.07
	7.4			6.77±0.39	12.9±2.5

Values are mean±SD of 5 to 7 samples.

Uptake clearance (nL/min/oocyte) = Uptake amount (dpm/oocyte)/(Initial concentration (dmp/mL)×Incubation time (min.)).

CTD = Common Technical Document, LSC = liquid scintillation counting, OATP = organic anion transporter polypeptide.

Additional Information: Control ooctytes were transfected with the empty vectors.

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Uptake by OATP1A2 **Study Number: GE-1414-G** **Location in CTD: 4.2.2.7-3**

Study System	in vitro				
Test System	OATP1A2-expressing and control oocytes				
Method	Incubation of [^{14}C] avatrombopag with OATP1A2-expressing and control oocytes for 30 or 60 minutes in the presence or absence of fexofenadine at pH 6.5 or 7.4 at 37 °C				
Assay/Analyte/Concentration	LSC/[^{14}C] avatrombopag/10 and 20 µmol/L				
Substrate/Concentration	**pH**	**Incubation Time (minutes)**	**Inhibitor**	**Uptake Clearance (nL/min/oocyte)**	
				Control	**OATP1A2**
[^{14}C] avatrombopag/10 µmol/L	6.5	30	None	40.8±1.8	34.3±2.5
	7.4			40.8±9.0	33.5±5.6
	6.5	60		10.3±2.0	24.6±2.3
	7.4			30.7±3.3	25.8±2.0
	6.5	30	Fexofenadine (100 µmol/L)	39.1±4.6	42.7±3.6
	7.4			37.3±2.1	34.0±2.7
	6.5	60		30.0±4.1	27.4±2.0
	7.4			27.2±2.1	21.5±2.0
					(Continue to next page)

Test Article: [^{14}C] avatrombopag maleate

Uptake by OATP1A2 **Study Number: GE-1414-G** **Location in CTD: 4.2.2.7-3**

Substrate/Concentration	pH	Incubation Time (minutes)	Inhibitor	Uptake Clearance (nL/min/oocyte)	
				Control	OATP1A2
[^{14}C] avatrombopag/20 µmol/L	6.5	30	None	22.7±2.9	27.6±2.1
	7.4			25.5±5.1	31.0±1.6
	6.5	60		21.5±3.7	25.1±1.2
	7.4			23.5±2.7	24.5±1.7
	6.5	30	Fexofenadine (100 µmol/L)	31.4±5.7	29.0±1.5
	7.4			28.7±5.8	34.0±1.9
	6.5	60		22.7±2.7	23.2±2.2
	7.4			25.6±2.5	23.8±2.6

Values are mean±SD of 5 to 7 samples.

Uptake clearance (nL/min/oocyte) = Uptake amount (dpm/oocyte)/(Initial concentration (dmp/mL)×Incubation time (min.)).

CTD = Common Technical Document, LSC = liquid scintillation counting, OATP = organic anion transporter polypeptide.

Additional Information: Control ooctytes were transfected with the empty vectors.

Test Article: Avatrombopag monomaleate

Inhibition of OCT1, MATE1, and MATE2-K **Study Number: GE-1414-G** **Location in CTD: 4.2.2.7-3**

Study System		in vitro		
Test System		Incubation of of parental and transfected OCT1, MATE1, and MATE2-K HEK293 cells		
Method		Incubation of a probe substrate, [^{14}C] metformin, with parental and transfected OCT1, MATE1, and MATE2-K HEK293 cells for 5 minutes in the presence of avatrombopag or a typical inhibitor[a] at 37 °C		
Assay/Analyte/Concentration		LSC/[^{14}C] metformin/10 µmol/L		
% of Control		**OCT1**	**MATE1**	**MATE2-K**
Avatrombopag	0 µmol/L	100.0	100.0	100.0
	0.1 µmol/L	99.1	99.8	116.6
	0.3 µmol/L	77.8	96.5	115.2
	1 µmol/L	51.0	86.6	98.1
	3 µmol/L	47.5	88.2	73.0
	10 µmol/L	29.4	84.0	59.6
	30 µmol/L	26.8	81.2	53.6
Typical Inhibitor[a]		5.3	11.7	19.5
Avatrombopag IC_{50} Estimated		2.09 µmol/L	>30 µmol/L	>30 µmol/L

Values were calculated using mean of 3 determinations.

% of control = % of uptake mediated by the expressed transporter in the presence to that in the absence of avatrombopag or inhibitor.

CTD = Common Technical Document, HEK = human embryonic kidney, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, LSC = liquid scintillation counting, MATE = multidrug and toxin extrusion, OCT = organic cation transporter.

a: Typical inhibitors are quinidine (100 µmol/L) for OCT1, and cimetidine (10 µmol/L) for MATE1 and (100 µmol/L) for MATE2-K.