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）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 6
2.7　臨床概要 7
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 7
2.7.1.1　背景及び概観 7
2.7.1.1.1　アバトロンボパグの化学的・生物薬剤学的特性 8
2.7.1.1.2　アバトロンボパグ製剤 9
2.7.1.1.3　分析法の概要 14
2.7.1.1.3.1　分析法のバリデーション 16
2.7.1.1.3.2　臨床試験検体の分析 17
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 19
2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティ試験 37
2.7.1.2.1.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験） 37
2.7.1.2.1.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs 1G 製剤）（005 試験） 39
2.7.1.2.1.3　バイオアベイラビリティ試験（空腹時 2G 製剤）（007 試験） 41
2.7.1.2.1.4　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験） 49
2.7.1.2.2　食事の影響に関する試験 51
2.7.1.2.2.1　902 試験の食事の影響に関する結果 52
2.7.1.2.2.2　005 試験の食事の影響に関する結果 53
2.7.1.2.2.3　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験） 53
2.7.1.2.2.4　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験） 62
2.7.1.2.2.5　012 試験の食事の影響に関する結果 65
2.7.1.2.2.6　015 試験の食事の影響に関する結果 65
2.7.1.2.2.7　018 試験の食事の影響に関する結果 67
2.7.1.2.3　絶対バイオアベイラビリティ試験 70
2.7.1.2.4　マスバランス試験（901 試験） 71
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 72
2.7.1.3.1　製剤の影響 72
2.7.1.3.1.1　バイオアベイラビリティに対する製剤の影響 72
2.7.1.3.1.2　薬物動態のばらつきに対する製剤の影響 73
2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティに関する結果の概要 74
2.7.1.3.2.1　一般的なバイオアベイラビリティ 74
2.7.1.3.2.2　薬物動態のばらつき 74
2.7.1.3.3　食事の影響 74
2.7.1.3.3.1　バイオアベイラビリティに対する食事の影響 74
2.7.1.3.3.2　薬物動態の個体内変動に対する食事の影響 77
2.7.1.3.3.3　薬物動態の個体間変動に対する食事の影響 79

2.7.1.4　付録 82

表目次

表 2.7.1-1　第 3 相臨床試験に使用し、市販を予定しているアバトロンボパグ 20 mg 錠（2G 製剤）の組成 9
表 2.7.1-2　臨床試験に使用したアバトロンボパグ製剤のロット番号 12
表 2.7.1-3　分析法の概要 15
表 2.7.1-4　アバトロンボパグのバリデーション試験（ヒト試料） 16
表 2.7.1-5　干渉化合物バリデーション報告書（ヒト血漿・全血） 17
表 2.7.1-6　臨床試験で採取した血漿、尿及び糞検体中のアバトロンボパグの分析法 17
表 2.7.1-7　生物薬剤学試験の要約：試験デザインの概要 21
表 2.7.1-8　生物薬剤学試験で推定したアバトロンボパグ薬物動態パラメータの要約 28
表 2.7.1-9　アバトロンボパグ 1G 製剤及び経口懸濁液を空腹時に経口投与したときの薬物動態パラメータの解析結果（902 試験） 38
表 2.7.1-10　空腹時投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータの 1G 製剤と 2G 製剤の比較解析の要約（005 試験） 41
表 2.7.1-11　アバトロンボパグ薬物動態パラメータに対する解析（40 mg 単回投与）－Reference Scaled BE を用いた 2G 製剤のロット間［Lot [redacted]（B、試験製剤）と Lot [redacted]（A、対照製剤）］の比較（007 試験） 46
表 2.7.1-12　アバトロンボパグ 2G 製剤の個体内変動（007 試験） 47
表 2.7.1-13　アバトロンボパグ薬物動態パラメータに対する解析（40 mg 単回投与）－ロット内の各期の比較（007 試験） 48
表 2.7.1-14　空腹時投与での 2G 製剤と比較した 3G 製剤のバイオアベイラビリティの解析（012 試験） 51
表 2.7.1-15　アバトロンボパグ 1G 製剤の薬物動態パラメータに対する食事の影響の解析（902 試験） 52
表 2.7.1-16　アバトロンボパグ 2G 製剤の薬物動態パラメータに対する食事の影響の解析の要約（005 試験） 53
表 2.7.1-17　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（010 試験） 57
表 2.7.1-18　個体間変動（%CV）（010 試験） 58
表 2.7.1-19　アバトロンボパグの薬物動態パラメータのロット間比較の解析（010 試験） 60
表 2.7.1-20　アバトロンボパグの薬物動態パラメータに対する食事の影響の解析（010 試験） 62
表 2.7.1-21　アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときの薬物動態パラメータの個体内及び個体間変動（017 試験） 64

表 2.7.1-22　アバトロンボパグの薬物動態パラメータに対する低脂肪食の影響の解析（40 mg 単回投与、空腹時投与と統合した食後投与の比較）（017 試験）.....64
表 2.7.1-23　食後及び空腹時に 5 mg のアバトロンボパグ 2G 製剤を単回投与したときの C_{max} 及び AUC に対する食事の影響に関する統計解析（015 試験）.....67
表 2.7.1-24　日本人及び白人被験者に 40 mg 又は 60 mg を単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態に対する食後投与と空腹時投与の比較解析（018 試験）.....70
表 2.7.1-25　902 試験、005 試験及び 012 試験で使用したアバトロンボパグ製剤の薬物動態パラメータに対する解析結果の要約.....72
表 2.7.1-26　2G 製剤（市販用製剤）を用いたアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響に関する解析の要約（005、010、015、017 及び 018 試験）.....75
表 2.7.1-27　アバトロンボパグのバイオアベイラビリティの個体内変動（%CV）に対する食事の影響に関する解析の要約（007、010、015 及び 017 試験）.....78
表 2.7.1-28　アバトロンボパグのバイオアベイラビリティの個体間変動（%CV）に対する食事の影響に関する解析の要約（007、005、010、015、017 及び 018 試験）.....80

図目次

図 2.7.1-1　アバトロンボパグの構造.....8
図 2.7.1-2　アバトロンボパグの臨床試験と使用した製剤の概要.....11
図 2.7.1-3　アバトロンボパグ 10 mg 経口懸濁液を空腹時に、10 mg 錠を食後及び空腹時に投与したときの平均血漿中濃度推移（902 試験）.....38
図 2.7.1-4　アバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=16）（005 試験）.....40
図 2.7.1-5　各 Treatment、繰り返しごとのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）.....42
図 2.7.1-6　Treatment ごと（Treatment A 又は Treatment B）に統合したアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）.....43
図 2.7.1-7　Treatment A の繰り返しごとのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）.....44
図 2.7.1-8　Treatment B の繰り返しごとのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）.....45
図 2.7.1-9　Treatment 別のアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（パート 1）（012 試験）.....50
図 2.7.1-10　空腹時投与したときのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（010 試験）.....55
図 2.7.1-11　食後投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（010 試験）.....56

図 2.7.1-12　Lot [redacted] 及び [redacted]（投与期を統合）のアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（010 試験）.....59
図 2.7.1-13　空腹時及び食後投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（投与期を統合）（算術平均±標準偏差）（010 試験）.....61
図 2.7.1-14　Treatment 別のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（017 試験）.....63
図 2.7.1-15　食後及び空腹時にアバトロンボパグ 5 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（015 試験）.....66
図 2.7.1-16　日本人及び白人被験者に 40 mg のアバトロンボパグ 2G 製剤を食後及び空腹時投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（018 試験）.....68
図 2.7.1-17　日本人及び白人被験者に 60 mg のアバトロンボパグ 2G 製剤を食後及び空腹時投与したときのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（018 試験）.....69
図 2.7.1-18　血漿中濃度等価量としての平均総放射能推移（算術平均±標準偏差）（901 試験）.....71

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）
1G	1st generation	第 1 世代
2G	2nd generation	第 2 世代
3G	3rd generation	第 3 世代
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}72h)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours	0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of the last measurable concentration	0 時間から最終濃度定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
HPLRC	high performance liquid chromatography radiochemical chromatography	高速液体ラジオクロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
PFS	powder for oral suspension	経口懸濁液用粉末
PPT	protein precipitation	タンパク質沈殿
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する本項では、アバトロンボパグ製剤の開発（2.7.1.1.2 項）、並びに血漿、尿及び糞の生体試料中のアバトロンボパグ濃度の定量に用いた分析法（2.7.1.1.3 項）を要約し、また、個々のヒト生物薬剤学試験（バイオアベイラビリティ及び食事の影響）の要約は 2.7.1.2 項に示す。試験間の結果の比較及び解析については、2.7.1.3 項で考察する。

2.7.1.2 項に示す臨床試験概要は、主に臨床生物薬剤学試験 6 試験に基づいており、開発過程で使用した異なる製剤間の比較、空腹時及び食後（高脂肪食及び低脂肪食）での薬物動態（PK）の個体間及び個体内変動、並びにアバトロンボパグの吸収速度及び吸収量に対する食事の影響の評価に必要なデータを提供する。6 試験には、以下の相対的バイオアベイラビリティを検討した 4 試験及び食事の影響を検討した 2 試験が含まれる。

（1） 主に相対的バイオアベイラビリティ評価のために計画した試験：

- 501-PK-902［902 試験、第 1 世代（1G）製剤と懸濁液の比較］
- E5501-A001-005［005 試験、第 2 世代（2G）製剤と 1G 製剤の比較］
- E5501-A001-007（007 試験、空腹時投与での薬物動態のばらつき）
- E5501-G000-012［012 試験、第 3 世代（3G）製剤と 2G 錠剤の比較］

（2） 主に食事の影響を評価するために計画した試験：

- E5501-G000-010（010 試験、高脂肪食）
- E5501-A001-017（017 試験、低脂肪食）

さらに、他の第 1 相臨床試験 2 試験［E5501-J081-015（015 試験）及び E5501-A001-018（018 試験）］から得られたアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響に関する結果、第 1 相マスバランス試験［501-PK-901（901 試験）］から得られた吸収に関する情報及び食事の影響に関する結果も本項に含める。902 試験、005 試験及び 012 試験でも、副次目的として食事の影響を評価した。015 試験、018 試験及び 901 試験の詳細は 2.7.2 項に記載する。

主な生物薬剤学的評価の結果を以下に示す。

- 治験用及び市販用製剤：臨床開発のために次の 6 種類のアバトロンボパグ製剤を開発した（表 2.7.1-2）：初期第 1 相試験用の懸濁液（経口懸濁液用粉末：PFS）製剤、2 種類の錠剤（1G 製剤：モジュール 3 では A 製剤と記載、2G 製剤：モジュール 3 では B 製剤と記載）、並びに 3 種類のプロトタイプの 3G 製剤（シクロデキストリン経口液、[redacted]粉末経口懸濁液及び脂質ベースの経口懸濁液）。3G 製剤は更なる開発は行わなかった。1G 及び 2G 製剤は、第 1 相試験の一部及び第 2 相試験に使用し

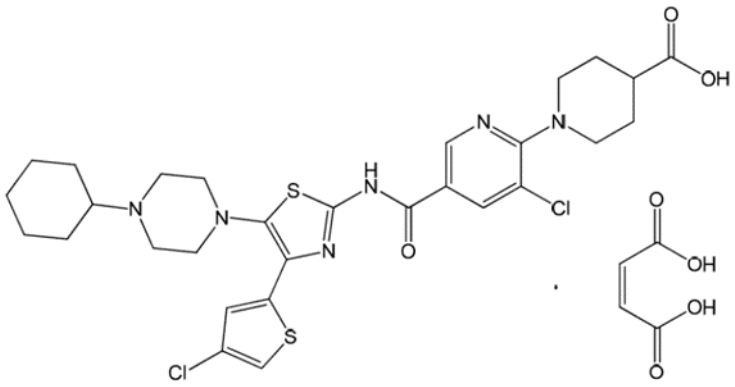
た。第 3 相試験には 2G 製剤のみを使用し、この製剤を市販製剤とする計画である。製剤の詳細は 2.7.1.1.2 項に示す。

- 食事の影響：アバトロンボパグを高脂肪食（005 試験、010 試験及び 018 試験）又は低脂肪食（017 試験）摂食後に投与しても、アバトロンボパグの吸収速度［最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中薬物濃度到達時間（t_{max}）］又は吸収量［0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）］は変わらなかったが、空腹時と比較して薬物動態パラメータの個体内及び個体間変動が約 50%減少した。したがって、アバトロンボパグは食後投与を推奨する。

2.7.1.1.1　アバトロンボパグの化学的・生物薬剤学的特性

アバトロンボパグは経口投与する低分子（非ペプチド）トロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl）アゴニストである。アバトロンボパグの構造式を図 2.7.1-1 に示す。2.7.1.1.2 項で考察するとおり、慢性肝疾患患者を対象とした後期第 2 相試験と第 3 相試験 2 試験で使用したアバトロンボパグの 2G 製剤を市販製剤とする予定である。

図 2.7.1-1　アバトロンボパグの構造



アバトロンボパグ原薬の主な化学的・生物薬剤学的特性

化学名（IUPAC）：　1-(3-Chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid maleate

分子式：　$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：　765.73（遊離塩基 649.65 g/moL）

外観・性状：　白色～オフホワイトの粉末

溶解性プロファイル：　1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチル・スルホキシド及び *N*-メチルピロリドンに溶けやすく、メタノール及びエタノール（無水）に溶けにくく、水、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン及び *tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

吸湿性：　　吸湿性なし

多形性：　　3 種類の結晶形（[redacted]、[redacted]、[redacted]）が認められている。アバトロンボパグの開発には結晶形 [redacted] を選択した。

分配係数（log D）：　　4.0 超（pH 3～9）

解離定数（pKa）：　　2.8、3.6 及び 8.4

2.7.1.1.2　アバトロンボパグ製剤

市販を予定しているアバトロンボパグ製剤は 20 mg 錠であり、第 3 相臨床試験で使用した 2G 製剤である。表 2.7.1-1 にその組成を要約する。

表 2.7.1-1　第 3 相臨床試験に使用し、市販を予定しているアバトロンボパグ 20 mg 錠（2G 製剤）の組成

Ingredient	Composition (mg/dosage unit)	Function	Reference to Quality Standards
Active Substance			
Avatrombopag Maleate (equivalent to free form)	23.6 (20)	Active ingredient	[redacted]
Excipients			
Lactose Monohydrate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Colloidal silicon dioxide Colloidal Anhydrous Silica	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Crospovidone	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Magnesium Stearate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Microcrystalline cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Film Coat (OPADRY® [redacted] or OPADRY® [redacted])			
Polyvinyl Alcohol	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Talc	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Polyethylene Glycol 3350	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Titanium Dioxide	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ferric Oxide (Yellow)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total weight (mg)	172	–	–

Note:　The 2G formulation was also referred to as 'Formulation B' in the manufacturing documentation.
2G = 2nd generation, JP = Japanese Pharmacopoeia, Ph. Eur. = European Pharmacopoeia, USP = US Pharmacopoeia, NF = National Formulary.
Source: Module 3.2.P.2.1, Table 3.2.P.2.1-2, Module 3.2.P.2.2, Table 3.2.P.2.2-2.

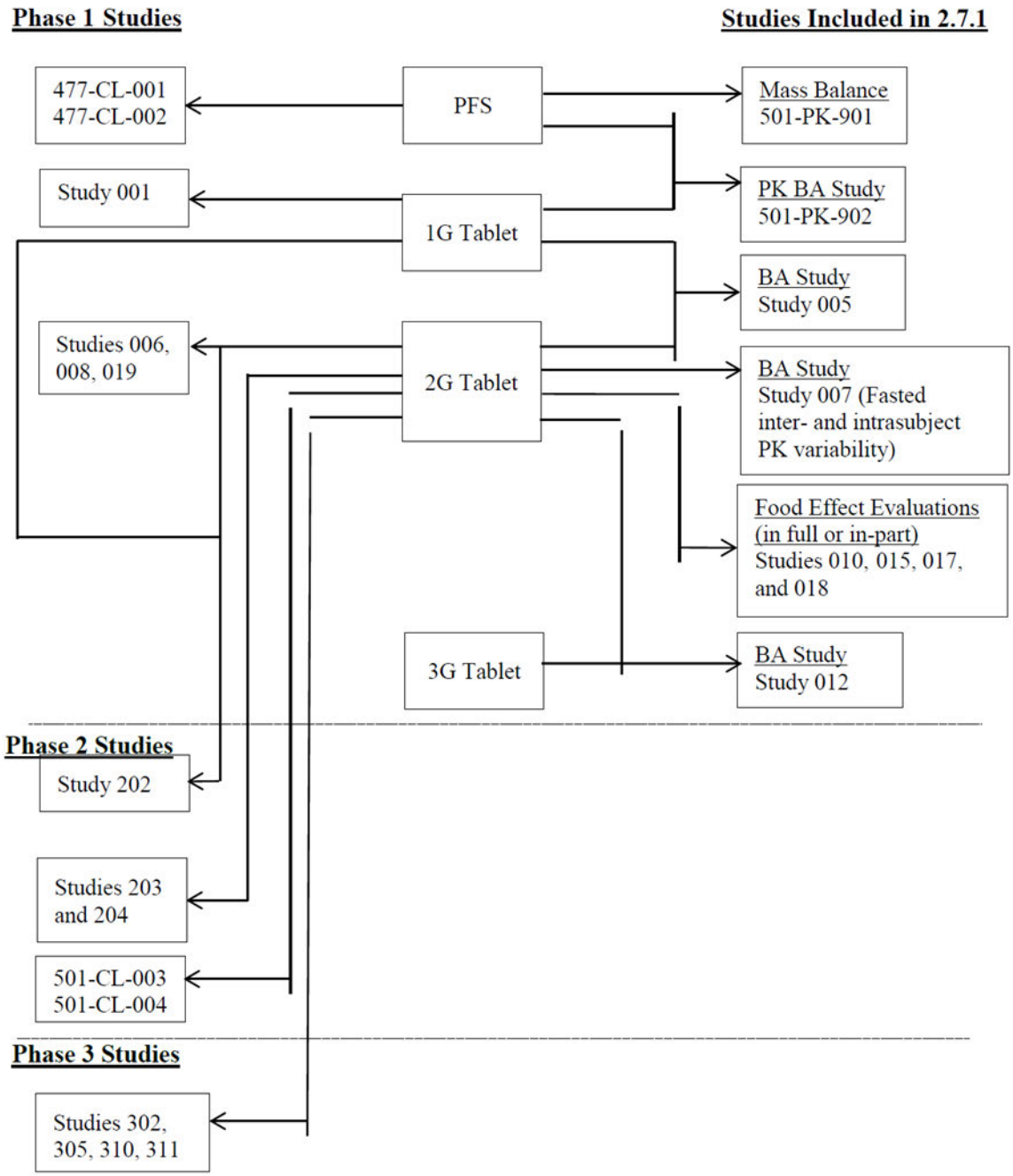
臨床開発中に合計 6 種類のアバトロンボパグ製剤を開発した。

- 懸濁液（PFS）製剤は、単回投与試験（CL-001 試験）、反復投与試験（CL-002 試験）及びマスバランス試験（901 試験）を含む初期第 1 相試験のために開発した。
- 1G 製剤は、その後の第 1 相及び第 2 相試験のために、1、3、10、50 及び 75 mg の含量で開発した。懸濁液製剤と比較した 1G 製剤によるアバトロンボパグの相対的バイ

オアベイラビリティ及び吸収に対する食事の影響を、902 試験で評価した（2.7.1.2.1.1 項）。1G 製剤は Thorough QT 試験［2.7.2.2.5 項］及び第 2 相試験（202 試験）のコホート A でも使用した。

- 2G 製剤は、1G 製剤から組成及び製造方法を変更し、5、10、20 及び 40 mg の含量で開発した［2.3.P.2.2 項］。当初 2G 製剤では薬物動態に大きな個体間及び個体内変動が認められたが、食後投与することで低減した（2.7.1.2.2 項）。2G 製剤は複数の臨床薬理／生物薬剤学試験、202 試験のコホート B、203 試験、204 試験、2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）に使用し、アバトロンボパグの市販用製剤とする予定である。
- 2G 製剤のバイオアベイラビリティの改善、及び 2G 製剤の空腹時投与で認められた薬物動態のばらつきの低減を目的として、3 種類のプロトタイプ 3G 製剤（シクロデキストリン経口液、[redacted]粉末経口懸濁液及び脂質ベースの経口懸濁液）を開発した（012 試験）。初期の試験で認められた 2G 製剤のばらつきが食後投与により低減されたため、3G 製剤はその後の開発を行わなかった（2.7.1.2.2 項）。
- 第 3 相臨床試験には 2G 製剤を選択し、この製剤の含量 20 mg のみを市販用とする計画である。市販用製剤は、経口投与用の円形、両凸、pale yellow のフィルムコート錠として供給し、片面に略号の AVA、他方の面に 20 とデボス加工する。20 mg 錠は直径約 7.6 mm、厚さ 3.8 mm、重量約 172 mg である［3.2.P.1.1 項］。

図 2.7.1-2　アバトロンボパグの臨床試験と使用した製剤の概要



Schematic showing all avatrombopag clinical trials performed to support the drug product registration.
1G = 1st generation avatrombopag tablet, 2G = 2nd generation avatrombopag tablet, 3G = 3rd generation avatrombopag tablet, BA = bioavailability, PFS = avatrombopag powder for oral suspension, PK = pharmacokinetics.
001 = E5501-A001-001, 005 = E5501-A001-005, 006 = E5501-A001-006, 007 = E5501-A001-007, 008 = E5501-G000-008, 010 = E5501-G000-010, 012 = E5501-G000-012, 015 = E5501-J081-015, 017 = E5501-A001-017, 202 = E5501-G000-202, 203 = E5501-G000-203, 204 = E5501-J081-204, 302 = E5501-G000-302, 305 = E5501-G000-305, 310 = E5501-G000-310, 311 = E5501-G000-311.

アバトロンボパグの各臨床試験に使用した製剤のロット番号を表 2.7.1-2 に要約する。

表 2.7.1-2　臨床試験に使用したアバトロンボパグ製剤のロット番号

Study #	Phase	Formulation	Dose (mg)	Lot No.	Study Description
001 試験	1	1G Tablet	100 (5×20)	[redacted]	Thorough QT 試験
005 試験	1	2G Tablet	40 (1×40)	[redacted]	バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs. 1G 製剤）
		1G Tablet	40 (2×20)	[redacted]	
CL-001 試験	1	Oral suspension[a]	1, 3, 10, 20 (2×10), 50, 75, and 100 (2×50)	[redacted][b] (all doses)	単回投与試験
CL-002 試験	1	Oral suspension[a]	3, 10, 20 (2×10)	[redacted][b] (all doses)	反復投与試験
901 試験	1	Oral suspension[a,c] (^{14}C-labeled)	20	Batch No.[b]: [redacted] Lot No.: [redacted]	マスバランス試験
902 試験	1	Oral suspension[a]	10	[redacted][b]	バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）
		1G Tablet	10	[redacted]	
015 試験	1	2G Tablet	5, 20 (4×5), and 40 (8×5)	[redacted]	日本人での単回投与試験
		2G Tablet	60 (3×20)	[redacted]	
006 試験	1	2G Tablet	10	[redacted]	日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験
		2G Tablet	40 and 80 (2×40)	[redacted]	
		2G Tablet	20	[redacted]	
007 試験	1	2G Tablet	40 (test)	[redacted]	バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤のロット間比較）
		2G Tablet	40 (reference)	[redacted]	
008 試験	1	2G Tablet	20	[redacted]	薬物相互作用試験（ベラパミル及びシクロスポリン）
010 試験	1	2G Tablet	40 (2×20)	[redacted]	食事の影響試験（高脂肪食）
		2G Tablet	40 (2×20)	[redacted]	
012 試験	1	2G Tablet	10	[redacted]	バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）
		3G Cyclodextrin oral solution[d]	10	[redacted][e]	
		3G[redacted] Powder oral suspension[d]	10	[redacted][e]	
		3G Lipid-based oral suspension[d]	10	[redacted][e]	
017 試験	1	2G Tablet	40 (20 × 2)	[redacted]	食事の影響試験（低脂肪食）

Study #	Phase	Formulation	Dose (mg)	Lot No.	Study Description
018 試験	1	2G Tablet	20, 40 (2×20), and 60 (3×20)	[redacted]	日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験
019 試験	1	2G Tablet	20	[redacted]	薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）
202 試験	2	Cohort A: 1G Tablet	Cohort A: 20 (1×20), 40 (2×20, 80 (4×20) and 100 (5×20)	[redacted]	第 2 相試験 (CLD)
		Cohort B: 2G Tablet	Cohort B: 10 (1×10) and 80 (4×20)	[redacted]	
			Cohort B: 20 (1×20) and 80 (4×20)	[redacted]	
203 試験	2	2G Tablet	Core study: 10, 20, 30 Treatment B1: 20 Treatments B2 and B3: 5 – 50	5 mg: [redacted] 10 mg: [redacted] 20 mg: [redacted] 40 mg: [redacted]	第 2 相試験 (Hepatitis C virus-related thrombocytopenia with CLD)
204 試験	2	2G Tablet	20 (1×20) 40, (2×20), and 60 (3×20)	[redacted]	第 2 相試験 (CLD)
302 試験	3	2G Tablet	5, 10, 20, 30, and 40	5 mg: [redacted] 10 mg: [redacted] 20 mg: [redacted]	第 3 相試験 (ITP)

Study #	Phase	Formulation	Dose (mg)	Lot No.	Study Description
305 試験	3	2G Tablet	5, 10, 20, 30, and 40	5 mg: [redacted] 10 mg: [redacted] 20 mg: [redacted]	第 3 相試験 (ITP)
310 試験	3	2G Tablet	Group A: 60 (3×20) Group C: 40 (2×20)	[redacted]	第 3 相試験 (CLD)
311 試験	3	2G Tablet	Group A : 60 (3×20) Group C: 40 (2×20)	[redacted]	第 3 相試験 (CLD)

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation. These formulations are referred to as Formulation A, B, and C respectively in Module 3.
CLD = chronic liver disease, ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura.

a) Suspension prepared using Ora-Plus® suspending fluid.
b) Lot numbers of the powder supplied for oral suspension are presented.
c) The oral dosing suspension was prepared by adding 20 mL Ora-Plus® oral suspending vehicle diluted 1:1 with purified water to each vial of 20 mg of AKR-501 Monomaleate Powder (20 mg as the free base) 24 mg each. To each vial of drug suspension, 100 uCi ^{14}C-labeled AKR-501/20 mg AKR-501 (Lot No.: [redacted]) was added by pipetting the appropriate volume from a dilution of the ^{14}C-labeled AKR-501/20 mg AKR-501 in 20 mL dimethyl sulfoxide suspension.
d) The avatrombopag [redacted] powder oral suspension, lipid-based powder for oral suspension, and cyclodextrin oral solution were supplied in bulk in labeled containers by the sponsor/contractor and reconstituted into the oral formulations on site prior to administration.
e) Drug product lot numbers are presented.

2.7.1.1.3　分析法の概要

ヒトの血漿（抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを含む）、尿及び糞試料中のアバトロンボパグ（遊離塩）の測定法として、逆相液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた、感度、特異性及び再現性の高い方法を開発した（表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4）。分析法は、以下の 5 つの契約分析施設で開発し、バリデーションを実施した。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

アバトロンボパグの血漿試料からの抽出には、液－液抽出及び蛋白質沈殿（PPT）抽出法を採用し、尿及び糞試料からの抽出には液－液抽出を用いた。[redacted]は、ヒト及びラットの血漿、尿及び糞試料中のアバトロンボパグとその代謝物を測定するために、高速液体ラジオクロマトグラフィー（HPLRC）を利用した放射（^{14}C）分析法を開発した。

アバトロンボパグと干渉する可能性がある化合物（モキシフロキサシン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、カフェイン、シクロスポリン A、ベラパミル、フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）を測定する LC-MS/MS 法も[redacted]及び[redacted]で開発し（表 2.7.1-3）、バリデーションを実施した（表 2.7.1-5）。

表 2.7.1-3　分析法の概要

Analyte	Human Matrix	Methodology	Laboratory
Avatrombopag	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Urine	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Feces	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Urine	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Avatrombopag	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
^{14}C-Avatrombopag and metabolites	Plasma Urine Feces	HPLRC/MS	[redacted]
Moxifloxacin	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Acetaminophen	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Acetylsalicylic acid	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Caffeine	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Cyclosporine A	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Verapamil	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Fluconazole	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Itraconazole	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]
Rifampicin	Plasma	LC-MS/MS	[redacted]

HPLRC = high performance liquid chromatography radiochemical chromatography, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.

2.7.1.1.3.1　分析法のバリデーション

合計 9 つのアバトロンボパグの分析法バリデーション試験（表 2.7.1-4）を実施した。

表 2.7.1-4　アバトロンボパグのバリデーション試験（ヒト試料）

Module	Report Title	Method No.	Laboratory
Plasma			
5.3.1.4-2	Validation of an HPLC Method with Tandem Mass Spectrometric Detection to Quantify YM477 in Human Plasma	YM-477-P1A	[redacted]
5.3.1.4-4	Method Transfer of an Analytical Method for the Determination of AKR-501 in Human Plasma by HPLC/MS/MS	YM-477-P1A	[redacted]
5.3.1.4-5	Validation of a Method for the Determination of AKR-501 in Human Plasma by LC/MS/MS	STM 1884	[redacted]
5.3.1.4-25 (AA33298-12 Attachment 2)	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AKR-501 in Human Plasma (Heparin)	BAM AA41274-01	[redacted]
5.3.1.4-7	Method Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of E5501 in Sodium Heparin Human Plasma	XBL 10035	[redacted]
5.3.1.4-41	Cross Laboratory Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of E5501 in Sodium Heparin Human Plasma	XBL 10035-M06	[redacted]
		10023G-M01	[redacted]
		STM 1884	[redacted]
Urine			
5.3.1.4-3 (AA41272-01 Attachment 2)	Validation of an HPLC Method with Tandem Mass Spectrometric Detection to Quantify YM477 in Human Urine	YM-477-U1A	[redacted]
5.3.1.4-26 (AA33298-13 Attachment 2)	Validation of an LC-MS/MS Method for the determination of AKR-501 In Human Urine	BAM AA41273-01	[redacted]
Feces			
5.3.1.4-3	Validation of an LC-MS/MS Method for the determination of AKR-501 In Human Feces	BAM AA41272-01	[redacted]

AKR-501/E5501/YM477 = avatrombopag, [redacted] HPLC = high performance liquid chromatography, LC-MS/MS = liquid chromatography-mass spectrometry-mass spectrometry, [redacted]

7 つのアバトロンボパグ干渉化合物バリデーション試験（表 2.7.1-5）を実施した。

表 2.7.1-5　干渉化合物バリデーション報告書（ヒト血漿・全血）

Eisai Clinical Study	Interference Compound(s) Tested	Module (Interference Report)	Laboratory and Method
E5501-G000-008	Cyclosporine A	5.3.1.4-18 5.3.1.4-42	[redacted] (11079-M01)
	Verapamil	5.3.1.4-18 5.3.1.4-43	[redacted] (11080-M01)
E5501-A001-001	Moxifloxacin	5.3.1.4-6	[redacted] (STM2029)
E5501-A001-019	Fluconazole	5.3.1.4-36	[redacted] ([redacted]16052-M02)
	Itraconazole	5.3.1.4-39 (partial validation)	[redacted] ([redacted]16054-M02)
		5.3.1.4-37 (full validation)	[redacted] (15BASM097V2)
	Rifampicin	5.3.1.4-40	[redacted] ([redacted]11083-M01)
		5.3.1.4-38	[redacted] ([redacted]C11007G-M01)

[redacted]

2.7.1.1.3.2　臨床試験検体の分析

アバトロンボパグの臨床試験で採取したヒト血漿、尿及び糞検体は、バリデーション済みの分析法を用いてアバトロンボパグ含有量を測定した（表 2.7.1-6、測定施設別）。

表 2.7.1-6　臨床試験で採取した血漿、尿及び糞検体中のアバトロンボパグの分析法

Laboratory	Module (Report Reference)	Assay Method (Extraction Method, Method Reference)	Human Matrix	Assay Range (ng/mL)	Assay Volume (µL)	Clinical Study No.
[redacted]	5.3.1.4-8	LC-MS/MS (LLE) (YM-477-P1A)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 1000	50	477-CL-001
	5.3.1.4-10					477-CL-002
	5.3.1.4-9	LC-MS/MS (LLE) (YM-477-U1A)	Urine	0.0500 – 50.0	1000	477-CL-001
	5.3.1.4-11					477-CL-002
[redacted]	5.3.1.4-25	LC-MS/MS (LLE) (BAM AA41274-01)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 200	50.0	501-PK-901
	5.3.1.4-26	LC-MS/MS (LLE) (BAM AA41273-01)	Urine	0.050 – 10.0	1000	
	5.3.1.4-27	LC-MS/MS (LLE) (BAM AA41272-01)	Feces	50.0 – 10,000	1000	

Laboratory	Module (Report Reference)	Assay Method (Extraction Method, Method Reference)	Human Matrix	Assay Range (ng/mL)	Assay Volume (µL)	Clinical Study No.
[redacted]	5.3.1.4-28	LC-MS/MS (LLE) (YM-477-P1A)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 1000	50	501-PK-902
	5.3.1.4-12	LC-MS/MS (PPT) (STM1884.01 and STM1884.02)	Plasma (Na-heparin)	0.848 – 424	50.0	501-CL-003
	5.3.1.4-13	LC-MS/MS (PPT) (STM1884.02)				501-CL-004
	5.3.1.4-14					E5501-A001-001
	5.3.1.4-15	LC-MS/MS (PPT) (STM1884.03)				E5501-A001-005
[redacted]	5.3.1.4-29	LC-MS/MS (PPT) (STM1884.02 through STM1884.05)	Plasma (Na-heparin)	0.848 – 424	50.0	E5501-G000-202
[redacted]	5.3.1.4-16	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M01)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-A001-006
	5.3.1.4-17	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M02)	Plasma (Na-heparin)			E5501-A001-007
	5.3.1.4-19					E5501-G000-010
	5.3.1.4-18	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M04)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-G000-008
	5.3.1.4-20	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M04 and XBL10035-M05)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-G000-012
	5.3.1.4-22	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M06)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-A001-017
	5.3.1.4-23					E5501-A001-018
	5.3.1.4-33					E5501-G000-305
	5.3.1.4-21					E5501-J081-015
	5.3.1.4-31					E5501-J081-204
	5.3.1.4-24					E5501-A001-019
	5.3.1.4-30	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M05	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-G000-203

Laboratory	Module (Report Reference)	Assay Method (Extraction Method, Method Reference)	Human Matrix	Assay Range (ng/mL)	Assay Volume (µL)	Clinical Study No.
	5.3.1.4-32	and XBL10035-M06)				E5501-G000-302
	5.3.1.4-34	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M06)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-G000-310
	5.3.1.4-35	LC-MS/MS (PPT) (XBL10035-M06)				E5501-G000-311

[redacted] LC-MS/MS = High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection, LLE = liquid-liquid extraction technique, [redacted] Na-heparin = sodium heparin coagulant, PPT = protein precipitation extraction technique, [redacted]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は以下の 6 試験で構成される。

- アバトロンボパグの異なる製剤間のバイオアベイラビリティを比較した 3 試験（902 試験、005 試験及び 012 試験）
- 2 ロットの 2G 製剤のバイオアベイラビリティを空腹時投与で比較した 1 試験（007 試験）
- 2G 製剤のバイオアベイラビリティ及び薬物動態のばらつきに対する食事の影響を検討した 2 試験［010 試験（高脂肪食）］及び 017 試験（低脂肪食）］

上記 6 試験は健康被験者を対象に実施した。2.7.1.2.1 項及び 2.7.1.2.2 項で詳細に考察する。3 試験（005 試験、015 試験及び 018 試験）では、それぞれの主要目的に加えて 2G 製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。902 試験では 1G 製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価し、012 試験ではプロトタイプの 3G 製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。食事に関する評価の要約は 2.7.1.2.2 項に示すが、これらの試験のその他の結果は 2.7.2 項で詳細に考察する。また、アバトロンボパグ経口投与後の放射能の回収率を評価したヒトマスバランス試験（901 試験）の結果を 2.7.1.2.4 項に要約し、試験の詳細は 2.7.2.2.1.3 項に示す。

ICH 及び適用される各国の GCP 規制のすべてを遵守して、生物薬剤学試験を実施した。検体測定に用いた分析法を先の 2.7.1.1.3 項に示し、表 2.7.1-6 に一覧にした。すべての試験で、薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により評価した。0 時間から最終濃度定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）、$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の算出には、分散分析（ANOVA）モデルを適用した。AUC 及び C_{max} は解析前に自然対数に変換した。各試験の薬物動態解析対象集団は、アバトロンボパグを少なくとも 1 回投与され、薬物動態パラメータの算出に必要な濃度－時間データが得られたすべての被験者で構成した。

2 種類の投与間の相対的バイオアベイラビリティを評価する場合は、C_{max} 及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）がいずれも許容範囲 80%～125%に完全に含まれる場合に 2 つの投与は同等とみなした。

表 2.7.1-7　生物薬剤学試験の要約：試験デザインの概要

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
Bioavailability Studies				
501-PK-902 (USA)	Single-center, single-dose, open-label, randomized, 3-way crossover, PK, relative BA, and safety study. **Objectives** To assess the relative BA of avatrombopag 1G tablet versus oral suspension under fasted conditions. To assess the effect of food on PK of avatrombopag 1G tablet formulation.	**Treatment A** 1×10-mg PFS fasted **Treatment B** 1×10-mg oral 1G tablet fasted **Treatment C** 1×10-mg oral 1G tablet fed	17 healthy PK subjects (18 safety)[a] (15/2 PK, 16/2 safety) 18 – 58y	Module 5.3.1.2-1
E5501-A001-005 (USA)	Single-center, open-label, randomized, 3-treatment crossover, BA and food effect study. **Primary Objective** To assess the relative BA of 1×40-mg 2G avatrombopag tablet versus 2×1G 20-mg tablets **Secondary Objective** To assess the effect of a high-fat meal on BA of 1×40-mg avatrombopag 2G tablet To assess the safety of avatrombopag in healthy subjects	**Treatment A** 1×40-mg 2G tablet, fasted **Treatment B** 2×20-mg (40 mg) 1G tablets, fasted **Treatment C** 1×40-mg 2G tablet, fed	16 healthy subjects (13/3) 22 – 42y	Module 5.3.1.2-6

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
E5501-A001-007 (USA)	Randomized, open-label, 4-way crossover, replicate design, BA and intrasubject variability study. **Primary Objectives** To assess the relative BA of avatrombopag 40-mg 2G tablet Lot [redacted] (test drug, Treatment B) versus avatrombopag 40-mg 2G tablet Lot [redacted] (reference drug, Treatment A). To assess the intrasubject and intersubject variability in C_{max} and $AUC_{(0\text{-}inf)}$ after replicate dosing with avatrombopag 40-mg lots. **Secondary Objective** To assess the intrasubject variability of PD response.	**Treatment A (reference)** 1×40-mg 2G tablet, Lot [redacted] **Treatment B (test)** 1×40-mg 2G tablet, Lot [redacted] Single dose of each of the 2 lots in replicate fashion over 4 treatment periods	42 healthy subjects (35/7) 19 – 55y	Module 5.3.1.2-2

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
E5501-G000-012 (United Kingdom)	Randomized, open-label, single-center, 2-part, BA study. **Primary Objective** To assess the relative BA of 3 prototype 3G formulations of avatrombopag versus 2G tablet formulation. **Secondary Objectives** To explore the effect of concomitant administration of a high-fat meal on avatrombopag BA with the selected prototype formulation. To explore dose proportionality in PK parameters of avatrombopag for the selected prototype formulation. To assess the safety and tolerability of avatrombopag administered as single doses of each prototype and 2G tablet formulation. **Exploratory** To obtain a preliminary assessment of palatability of each prototype formulation.	**Part 1** Single doses of avatrombopag prototype on Day 1 of Treatment Periods 1, 2, 3, 4, 5, and 6 (6 doses total) **Treatment A** 1×10-mg dose of avatrombopag 2G tablet, fasted **Treatment B** 1×10-mg dose of 3G avatrombopag cyclodextrin oral solution, fasted **Treatment C** 1×10-mg dose of 3G avatrombopag [redacted] powder oral suspension, fasted **Treatment D** 1×10-mg dose of 3G avatrombopag lipid-based oral suspension, fasted **Part 2** **Treatment E** Single higher dose of the selected prototype formulation based on interim analysis, fasted **Treatment F** 1×10-mg dose of the selected 3G formulation, fed	Part 1 23 healthy subjects (19/4) 21 – 55y Part 2 19 healthy subjects (16/3) 22 – 55y	Module 5.3.1.2-5

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
Food Effect Studies				
E5501-G000-010 (The Netherlands)	Single-center, randomized, open-label, 4-group, 2-period, replicate design, BA study. **Primary Objective** To determine whether concomitant administration of 2G avatrombopag tablets with food reduces within- and between-subject variability in exposure as measured by AUC and C_{max}. **Secondary Objective** To determine the relative BA of avatrombopag 20-mg 2G tablet Lot [redacted] (test) versus avatrombopag 20-mg 2G tablet Lot [redacted] (reference) under fasted and fed conditions. To determine the overall effect of food on the BA of avatrombopag relative to the fasted condition.	**Treatment A** 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets) of avatrombopag Lot [redacted], fasted **Treatment B** 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets) of avatrombopag Lot [redacted], fed **Treatment C** 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets) of avatrombopag Lot [redacted], fasted **Treatment D** 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets) of avatrombopag Lot [redacted], fed Each subject was dosed for 2 periods with the same assigned treatment.	85 healthy subjects (71/14) 19 – 55y	Module 5.3.1.2-4
E5501-A001-017 (USA)	Single-center, randomized, open-label, 3-period, partial-replicate design study **Primary Objective** To estimate the inter- and intrasubject variability in exposure to avatrombopag as measured by $AUC_{(0\text{-}inf)}$ and C_{max}, in subjects receiving a low-fat meal. **Secondary Objective** To identify the relative BA of avatrombopag 2G to-be-marketed formulation when coadministered with a low-fat meal versus a fasted state.	Three 1×40-mg doses (2×20-mg 2G tablets) of avatrombopag Lot [redacted], 1 dose during each of 3 treatment periods (2 fed, 1 fasted).	36 healthy subjects (17/19) 18 – 54y	Module 5.3.1.2-3

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
Other Food Effect Analyses				
E5501-J081-015 (Japan)	Single-dose study to evaluate PK and PD in healthy male adults. **Primary Objective** To evaluate the PK of avatrombopag administered at doses of 5, 20, 40, and 60 mg as single oral doses in healthy male adults under fed conditions. **Secondary Objectives** To evaluate whether avatrombopag has intrasubject and intersubject variability in PK disposition under fed conditions. To assess the dose-proportionality of PK parameters under fed conditions. To evaluate the PD of avatrombopag administered at the specified doses. To evaluate the effect of food by comparing the PK and PD parameters of avatrombopag between fed and fasted conditions. To evaluate the safety of avatrombopag in terms of risk of QT prolongation.	Single avatrombopag doses: 1×5-mg 2G tablet, fed 4×5-mg 2G tablets (20 mg), fed 8×5-mg 2G tablets (40 mg), fed 3×20-mg 2G tablets (60 mg), fed 1×5-mg 2G tablet, fasted	15 healthy males 22 – 43y	Module 5.3.3.1-4

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
E5501-A001-018 (USA)	Randomized, open-label, 5-treatment-period study to evaluate the single-dose PK and PD of avatrombopag in healthy Japanese and white subjects. **Primary Objective** To assess the similarity in the PK avatrombopag between healthy Japanese and white subjects after a single oral administration of either 40 or 60 mg avatrombopag 2G tablets under fed conditions. **Secondary Objective** To assess the similarity of the PD of avatrombopag between healthy Japanese and white subjects after single administration of either 40 or 60 mg avatrombopag under fed conditions. To assess the similarity of the PK and PD of avatrombopag between healthy Japanese and white subjects after a single administration of either 40 mg or 60 mg avatrombopag under fasted conditions. To assess the similarity of the PK and PD of avatrombopag (fed and fasted) after administration of either 40 or 60 mg avatrombopag in healthy Japanese and white subjects. To assess the dose proportionality of avatrombopag PK after single administration of either 20, 40, or 60 mg avatrombopag (fed). To assess the safety and tolerability of avatrombopag after a single administration of either 20, 40, or 60 mg avatrombopag. To explore the impact of generic polymorphisms of cytochrome P450 on the PK and PD of avatrombopag.	Single avatrombopag doses: **Fed** 1×20-mg 2G tablet 2×20-mg 2G tablets (40 mg) 3×20-mg 2G tablets (60 mg) **Fasted** 2×20-mg 2G tablets (40 mg) 3×20-mg 2G tablets (60 mg)	48 healthy Japanese and white subjects Japanese subjects: (12/12) 22 – 54y White subjects: (12/12) 23 – 51y	Module 5.3.3.3-2

Study No. (Location)	Study Design and Objective	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Subjects No. (Male/Female) Age range	Study Report Location
Mass Balance Study				
501-PK-901	Phase 1, open-labeled, single oral dose study of 20 mg ^{14}C-labeled avatrombopag to evaluate the drug's routes and extent of metabolism and excretion. **Objectives** To assess the routes and extent of metabolism and excretion of avatrombopag in healthy male volunteers. To identify the metabolic profile of avatrombopag in human plasma, urine and feces.	20-mg ^{14}C-avatrombopag suspension	6 healthy males 22 – 45y	Module 5.3.3.1-3

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation, $AUC_{(0\text{-inf})}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, BA = bioavailability, PD = pharmacodynamic, PFS = powder for oral suspension, PK = pharmacokinetic, USA = United States of America, y = year.

a) One subject was dropped from the study resulting in a PK population of 17 subjects.

表 2.7.1-8　生物薬剤学試験で推定したアバトロンボパグ薬物動態パラメータの要約

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		t½ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
Bioavailability Studies											
501-PK-902 (1.0 ng/mL)	17 healthy PK subjects (15/2) 18 – 58y	**Treatment A (N=16)** 1×10-mg oral suspension, fasted	—	57.6 (22.1)	8.0 (4.0 – 24.0)	—	1870 (809)	—	1990 (879)	21.0 (5.30)	Module 5.3.1.2-1
		Treatment B (N=15) 1×10-mg oral 1G tablet, fasted	—	39.7 (16.1)	8.0 (4.0 – 10.0)	—	1250 (613)	—	1330 (652)	20.8 (4.80)	
		Treatment C (N=17) 1×10-mg oral 1G tablet, fed	—	45.1 (13.1)	6.0 (4.0 – 12.0)	—	1370 (431)	—	1480 (468)	21.7 (4.90)	
E5501-A001-005 (0.848 ng/mL)	16 healthy subjects (13/3) 22 – 42y	**Treatment A (N=16)** 1×40-mg 2G oral tablet, fasted	139 (83.2)	178 (129)	6.0 (4.0 – 12.0)	3590 (87.3)	4540 (3020)	3700 (87.5)	4670 (3100)	17.1 (2.88)	Module 5.3.1.2-6
		Treatment B (N=16) 2×20-mg 1G oral tablets, fasted	53.8 (84.1)	68.1 (48.5)	6.0 (4.0 – 48.0)	1420 (85.0)	1790 (1240)	1480 (82.8)	1870 (1300)	18.9 (4.09)	
		Treatment C (N=16)[d] 1×40-mg 2G oral tablet, fed	172 (36.0)	183 (69.8)	6.0 (4.0 – 12.0)	4430 (42.4)	4790 (2060)	4560 (43.3)	4950 (2180)	17.9 (3.14)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		$t_{½}$ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
E5501-A001-007 (1.00 ng/mL)	42 healthy subjects (35/7) 19 – 55y	**Treatment A (reference) Replicate 1 (N=42)** 1×40-mg 2G oral tablet Lot [redacted]	180 (73.1)	215 (116)	6.0 (4.0 – 8.0)	4580 (67.3)	5390 (2950)	4770 (68.1)	5640 (3140)	18.9 (3.41)	Module 5.3.1.2-2
		Treatment A (reference) Replicate 2 (N=38) 1×40-mg 2G oral tablet Lot [redacted]	157 (72.4)	189 (114)	6.0 (3.0 – 8.0)	4090 (66.4)	4850 (2920)	4260 (66.3)	5060 (3090)	19.3 (3.72)	
		Treatment A (reference) Combined (N=80)[e] 1×40-mg 2G oral tablet Lot [redacted]	169 (72.7)	203 (115)	6.0 (3.0 – 8.0)	4340 (66.7)	5130 (2930)	4520 (67.1)	5360 (3110)	19.1 (3.55)	
		Treatment B (test) Replicate 1 (N=41) 1×40-mg 2G oral tablet Lot [redacted]	150 (57.3)	170 (81.0)	7.0 (4.0 – 8.1)	3890 (58.6)	4460 (2310)	4030 (59.3)	4640 (2480)	18.7 (3.63)	
		Treatment B (test) Replicate 2 (N=38) 1×40-mg 2G oral tablet Lot [redacted]	139 (72.3)	167 (97.1)	6.5 (3.0 – 24.0)	3740 (65.3)	4420 (2590)	4040 (61.6)	4700 (2700)	19.5 (4.19)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		$t_{½}$ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
		Treatment B (test) Combined (N=79)[e] 1×40-mg 2G oral tablet Lot [redacted]	145 (64.3)	169 (88.5)	7.0 (3.0 – 24.0)	3820 (61.5)	4440 (2430)	4030 (59.9)	4670 (2570)	19.1 (3.90)	
E5501-G000-012 (1.00 ng/mL)	Part 1 23 healthy subjects (19/4) 21 – 55y	**Treatment A (N=23)** 1×10-mg oral 2G tablet, fasted	42.7 (62.5)	49.3 (25.8)	5.0 (4.0 – 8.0)	1020 (66.9)	1200 (695)	1090 (63.9)	1280 (719)	19.4 (4.49)	Module 5.3.1.2-5
		Treatment B (N=23) 1×10-mg 3G cyclodextrin oral solution, fasted	113 (23.6)	116 (28.4)	4.0 (3.0 – 8.0)	2880 (31.7)	3020 (1010)	2970 (33.7)	3130 (1130)	18.6 (3.80)	
		Treatment C (N=21) 1×10-mg 3G [redacted] powder oral suspension, fasted	108 (21.9)	110 (23.6)	5.0 (3.0 – 7.0)	2770 (25.8)	2860 (757)	2870 (27.6)	2980 (852)	18.8 (3.77)	
		Treatment D (N=22) 1×10-mg 3G lipid-based oral suspension, fasted	90.7 (44.5)	97.2 (31.9)	5.0 (3.0 – 24.0)	2250 (39.4)	2410 (946)	2320 (40.4)	2500 (1010)	18.4 (3.17)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		$t_{½}$ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
	Part 2 19 healthy subjects (16/3) 22 – 55y	**Treatment C (from Part 1) (N=19)[f]** 1×10-mg 3G [redacted] powder oral suspension, fasted	107 (22.9)	110 (24.8)	5.0 (3.0 – 7.0)	2700 (25.2)	2780 (734)	2790 (26.5)	2880 (805)	18.2 (3.23)	
		Treatment E (N=18) Single higher dose of the selected 3G [redacted] powder oral suspension, formulation from Part 1, fasted	353 (23.1)	362 (88.2)	4.0 (2.0 – 8.0)	8680 (29.3)	9050 (2830)	8940 (30.6)	9350 (3070)	18.5 (2.92)	
		Treatment F (N=16) 1×10-mg dose of the selected Part 1 3G formulation, fed	76.9 (33.4)	80.8 (26.6)	7.0 (4.0 – 12.0)	2100 (39.1)	2250 (895)	2180 (40.1)	2340 (969)	17.8 (3.27)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		$t_{½}$ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
Food Effect Studies											
E5501-G000-010[g] (1.00 ng/mL)	85 healthy subjects (71/14) 19 – 55y	**Treatment A (N=22)** 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets), Lot [redacted], fasted	176 (45.7)	191 (74.7)	6.0 (4.0 – 9.0)	4500 (54.4)	5050 (2370)	4670 (55.6)	5260 (2540)	19.0 (3.55)	Module 5.3.1.2-4
		Treatment B (N=19) 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets), Lot [redacted], fed	166 (28.3)	172 (45.0)	8.0 (4.0 – 10.0)	4620 (34.8)	4880 (1680)	4770 (35.7)	5050 (1800)	17.9 (2.51)	
		Treatment C (N=21) 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets), Lot [redacted], fasted	163 (59.1)	190 (120)	6.0 (4.5 – 10.0)	4060 (57.7)	4710 (3010)	4220 (58.4)	4920 (3190)	19.0 (3.50)	
		Treatment D (N=22) 1×40-mg dose (2×20-mg 2G tablets), Lot [redacted], fed	166 (31.1)	173 (55.6)	8.0 (4.5 – 12.0)	4870 (36.8)	5180 (1950)	4880 (35.1)	5160 (1780)	18.3 (4.42)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		t½ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
E5501-A001-017 (1.00 ng/mL)	36 healthy subjects (17/19) 18 –54y	**Replicate 1 (N=36)** 1×40-mg (2×20-mg 2G oral tablets), fed	162 (46.8)	174 (61.3)	5.0 (4.0 – 8.0)	4410 (49.8)	4810 (1870)	4590 (49.9)	5030 (2030)	19.1 (3.98)	Module 5.3.1.2-3
		Replicate 2 (N=34) 1×40-mg (2×20-mg 2G oral tablets), fed	170 (30.3)	177 (51.1)	5.0 (4.0 – 8.0)	4590 (36.7)	4870 (1750)	4790 (38.6)	5110 (1950)	19.7 (4.45)	
		Replicate 3 (N=34) 1×40-mg (2×20-mg 2G oral tablets), fasted	179 (79.3)	215 (114)	5.0 (4.0 – 8.0)	4750 (80.3)	5800 (3400)	4960 (80.9)	6080 (3650)	19.5 (4.25)	
Other Food Effect Analyses											
E5501-J081-015 (1.00 ng/mL)	15 healthy subjects (15/0) 22 – 43y	**5 mg (N=15)** 1×5-mg oral 2G tablet, fed	28.3 (19.6)	28.8 (5.79)	6.0 (4.0 – 8.0)	709 (28.5)	734 (191)	748 (26.3)	771 (188)	16.5 (2.51)	Module 5.3.3.1-4
		20 mg (N=15) 4×5-mg oral 2G tablet, fed	121 (16.6)	123 (20.0)	6.0 (4.0 – 8.0)	3170 (22.6)	3250 (724)	3250 (23.4)	3330 (766)	16.8 (2.20)	
		40 mg (N=15) 8×5-mg oral 2G tablet, fed	289 (28.6)	299 (78.4)	6.0 (4.0 – 8.0)	7330 (30.1)	7620 (2110)	7510 (30.8)	7820 (2220)	17.0 (1.75)	
		60 mg (N=15) 3×20-mg oral 2G tablet, fed	501 (19.1)	510 (101)	6.0 (4.0 – 8.0)	13,600 (23.4)	13,900 (3170)	13,900 (24.5)	14,300 (3410)	17.6 (2.12)	
		5 mg (N=15) 1×5-mg oral 2G tablet, fasted	25.5 (44.3)	27.5 (10.1)	6.0 (5.0 – 8.0)	637 (44.3)	686 (250)	679 (40.8)	725 (254)	17.0 (2.46)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		$t_{½}$ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
E5501-A001-018 (1.00 ng/mL)	48 healthy Japanese and white subjects (24/24) 22 – 54y	**Fed**									Module 5.3.3.3-2
		20 mg									
		Japanese (N=18) 1×20-mg 2G oral tablet	105 (24.7)	109 (26.9)	7.0 (3.1 – 12.0)	3010 (25.8)	3140 (810)	3090 (25.8)	3220 (831)	16.4 (2.09)	
		White (N=18) 1×20-mg 2G oral tablet)	86.6 (51.5)	95.4 (49.1)	7.0 (3.0 – 24.0)	2590 (70.5)	2990 (2110)	2700 (74.5)	3160 (2350)	18.6 (3.90)	
		40 mg									
		Japanese, (N=23) 2×20-mg 2G oral tablets	201 (26.0)	208 (54.1)	6.0 (3.0 – 12.0)	5540 (30.3)	5750 (1740)	5650 (30.5)	5870 (1790)	16.1 (1.96)	
		White (N=24) 2×20-mg 2G oral tablets	155 (38.2)	164 (62.8)	8.0 (3.0 – 24.0)	5020 (56.1)	5620 (3150)	5210 (60.4)	5900 (3560)	18.0 (4.13)	
		60 mg									
		Japanese (N=23) 3×20-mg 2G oral tablets	320 (28.1)	332 (93.3)	7.0 (3.0 – 24.0)	8960 (23.7)	9200 (2180)	9160 (23.8)	9400 (2240)	16.0 (1.54)	
		White (N=24) 3×20-mg 2G oral tablets	263 (42.8)	284 (122)	7.5 (3.0 – 24.0)	8120 (66.2)	9320 (6170)	8570 (71.1)	10,000 (7130)	18.2 (3.95)	

Study No. (LLOQ)	Healthy Subjects No. M/F Age range (y)	Avatrombopag Treatment (N, Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)[a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)[b]		$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)		t½ (h)	Study Report Location
			Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Median (Min – Max)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Geo Mean (%CV)[c]	Arith Mean (SD)	Arith Mean (SD)	
		Fasted									
		40 mg									
		Japanese (N=18) 2×20-mg 2G oral tablets	239 (46.1)	273 (126)	5.0 (3.0 – 12.0)	6000 (47.7)	6830 (3260)	6130 (47.9)	6980 (3340)	16.6 (1.84)	
		White (N=21) 2×20-mg 2G oral tablets	118 (59.5)	137 (81.5)	6.0 (4.0 – 24.0)	3240 (52.1)	3720 (1930)	3360 (51.9)	3850 (2000)	18.5 (3.45)	
		60 mg									
		Japanese (N=18) 3×20-mg 2G oral tablets	334 (53.0)	393 (208)	5.0 (4.0 – 7.0)	8220 (51.9)	9560 (4960)	8420 (51.7)	9780 (5060)	16.9 (1.86)	
		White (N=20) 3×20-mg 2G oral tablets	183 (60.1)	229 (138)	5.0 (4.0 – 24.0)	4700 (60.5)	5850 (3530)	4890 (60.8)	6090 (3700)	18.7 (3.17)	
Mass Balance Study											
501-PK-901 (2.07 ng eq/mL)	6 healthy males 22 – 45y	20-mg ^{14}C-avatrombopag suspension	218[h] (20.3)	222[h] (45.1)	6.0 (4.0 – 8.0)	6560[i] (25.3)	6740[i] (1710)	6750[i] (24.7)	6930[i] (1710)	24.5 (2.62)	Module 5.3.3.1-3

%CV= sqrt(exp[SD**2 of log-transformed data]-1)*100

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation, arith = arithmetic, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration, BLQ = below the limit of quantification, CSR = clinical study report, %CV = coefficient of variation, F = female, geo = geometric, ID = identification, LLOQ = lower limit of quantification, M = male, max = maximum, min = minimum, PK = pharmacokinetic, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life for each treatment period, t_{max} = time to reach maximum concentration of drug in plasma, y = year.

a) Results for t_{max} reported to 1 decimal place, all other results reported to 3 significant figures.

b) Study 501-PK-902 and Study 501-PK-901 use the terminology $AUC_{(0-last)}$ for this parameter.

c) %CV data shown are inter-subject.
d) Rechallenge substituted data are presented for Study E5501-A001-005 Treatment C. (The subjects who had BLQ data throughout the PK sampling timepoints [fed conditions] were replaced with their rechallenge data for pharmacokinetic evaluations, refer CSR E5501-A001-005, Table 14.2.2).
e) Combined replicate results are presented, taken as the average across all periods for the treatment group.
f) Results carried forward from Part 1.
g) Pooled results (average of Treatment Period 1 and Treatment Period 2 per subject and then summarized) are presented for Study E5501-G000-010.
h) C_{max} unit of measurement is ng·eq/mL.
i) Unit of measurement is ng·eq·h/mL.

Source: CSR 501-PK-902 (Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.2), CSR E5501-A001-005 (Table 14.2.2), CSR E5501-A001-007 (Table 14.2.2), CSR E5501-G000-012 (Table 14.2.2 and Table 14.2.5), CSR E5501-G000-010 (Table 14.2.2.1 through Table 14.2.2.4), CSR E5501-A001-017 (Table 14.2.2), CSR E5501-J081-015 (Table 14.2.2.1 through Table 14.2.2.5), CSR E5501-A001-018 (Table 14.2.2.1), and CSR 501-PK-901 (Table 14.2.4).

2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティ試験

本項に記載する 4 試験（902 試験、005 試験、007 試験及び 012 試験）は、主にアバトロンボパグのバイオアベイラビリティを評価するために計画した試験である。

2.7.1.2.1.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験）

添付資料 5.3.1.2-1

健康被験者 18 名を対象として食後及び空腹時に懸濁液又は錠剤（1G 製剤）としてアバトロンボパグ 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価する、第 1 相、非盲検、ランダム化、3-way クロスオーバー試験である。

試験の主要目的：

- 2 種類のアバトロンボパグ製剤の空腹時投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- アバトロンボパグの薬物動態に及ぼす食事の影響を明らかにする。

各被験者に以下の 3 つの単回投与を 7 日間の休薬期間を設けて行った。

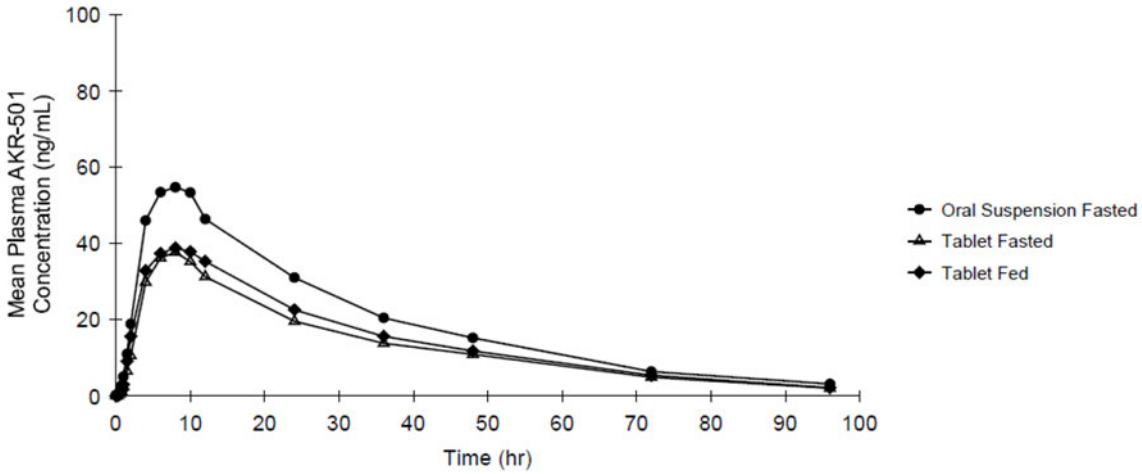
Treatment A：夜間（10 時間）絶食後、アバトロンボパグ 10 mg を Ora-Plus®を用いた経口懸濁液として投与

Treatment B：夜間（10 時間）絶食後、アバトロンボパグ 10 mg を 1G 製剤として投与

Treatment C：標準高脂肪食摂取後、アバトロンボパグ 10 mg を 1G 製剤として投与

アバトロンボパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-3 に示す。3 つのいずれの Treatment でも、大多数の被験者の血漿中濃度推移は、ラグタイムが 0.5～0.75 時間と短く、投与後 6～8 時間で最高濃度に到達し、濃度はその後単相性に低下した。3 つの Treatment の推定消失半減期は約 20 時間で同程度であった。

図 2.7.1-3　アバトロンボパグ 10 mg 経口懸濁液を空腹時に、10 mg 錠を食後及び空腹時に投与したときの平均血漿中濃度推移（902 試験）



Healthy subjects were dosed with 10-mg avatrombopag as an oral suspension in the fasted state (Treatment A, 16 subjects), and as a single 10-mg 1G tablet in the fasted (Treatment B, 15 subjects) and fed (Treatment C, 17 subjects) states. 1G = 1st generation avatrombopag tablet. AKR-501 = avatrombopag.
Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Figure 14.2.2.1.

薬物動態のばらつきは 3 つの Treatment のすべてで中程度であり、変動係数（%CV）は約 30%～50%であった（表 2.7.1-8）。空腹時に 1G 製剤（Treatment B）を投与したときのアバトロンボパグ血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は、同様に空腹時に経口懸濁液（Treatment A）を投与した場合の約 66%～69%であった（表 2.7.1-9）。

表 2.7.1-9　アバトロンボパグ 1G 製剤及び経口懸濁液を空腹時に経口投与したときの薬物動態パラメータの解析結果（902 試験）

Parameter	A Mean[a]	B Mean[a]	Ratio[b] B/A (%)	90% CI of Ratio
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	1860	1240	66.6	(57.0, 77.8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$[c] (ng·h/mL)	1750	1160	66.3	(56.1, 78.4)
C_{max} (ng/mL)	54.6	37.9	69.4	(59.1, 81.6)
t_{max} (h)[d]	8.0 (4.0 – 24.0)	8.0 (4.0 – 10.0)	—	—

1G = 1st generation, A = Treatment A (oral suspension, fasted state), $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last quantifiable sampling point, B = Treatment B (10 mg 1G avatrombopag tablet, fasted state), max = maximum, min = minimum, t_{max} = time to reach maximum concentration of drug in plasma.
a) Geometric least squares mean presented for AUC and C_{max} values.
b) Geometric least squares means ratio (%).
c) Study 501-PK-902 uses the terminology $AUC_{(0\text{-}last)}$ for this parameter.
d) Median (min – max).
Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3.

アバトロンボパグの薬物動態に対する食事の影響は、本試験の副次目的として評価し、2.7.1.2.2.1 項に考察を記載する。

結論

アバトロンボパグの血漿中濃度推移は 3 つの Treatment すべてでラグタイムが短く（0.5～0.75 時間）、投与後 6～8 時間で最高濃度に到達した。空腹時に 1G 製剤を投与したときのアバトロンボパグ血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は、経口懸濁液を投与した場合の約 66%～69%であった。

2.7.1.2.1.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs 1G 製剤）（005 試験）

添付資料 5.3.1.2-6

男女の健康被験者 16 名を対象として空腹時にアバトロンボパグ 1G 製剤、並びに食後及び空腹時に 2G 製剤を単回経口投与する、単施設、非盲検、ランダム化、3 投与のクロスオーバー・バイオアベイラビリティ試験である。

試験の主要目的は、40 mg を 2G 製剤として単回投与したときの、1G 製剤（20 mg 錠を 2 錠）に対する相対的バイオアベイラビリティを明らかにすることである。

副次目的：

- 2G 製剤 40 mg 錠 1 錠を投与したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を明らかにする。
- 健康被験者でのアバトロンボパグの安全性を評価する。

各被験者に 3 つの単回投与（Treatment A、B 及び C）を実施した。

Treatment は以下のように定義した。

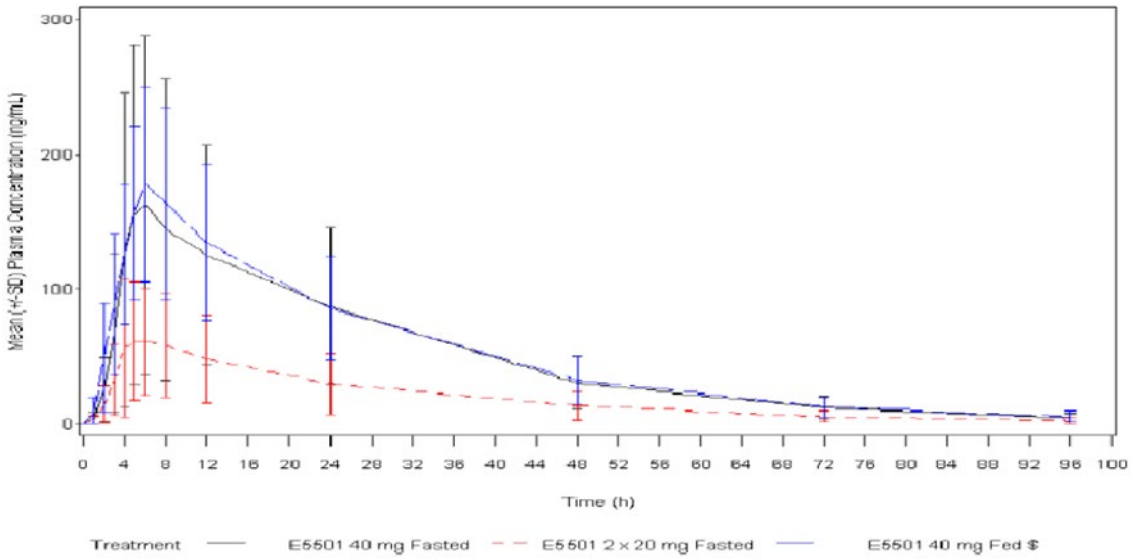
Treatment A：アバトロンボパグ 40 mg、2G 製剤（1 × 40 mg 錠）、空腹時

Treatment B：アバトロンボパグ 40 mg、1G 製剤（2 × 20 mg 錠）、空腹時

Treatment C：アバトロンボパグ 40 mg、2G 製剤（1 × 40 mg 錠）、食後（高脂肪朝食）

3 つの Treatment で得られたアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-4 に示す。

図 2.7.1-4　アバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=16）（005 試験）



$ = The subjects who had below the limit of quantification data throughout the PK sampling timepoints (fed conditions) are replaced with their rechallenge data. E5501 40 mg = 2nd generation avatrombopag tablet; E5501 2×20-mg = 1st generation avatrombopag tablet. N = number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Figure 14.2.1.

アバトロンボパグの C_{max} は、すべての Treatment で投与後約 6 時間で到達した（表 2.7.1-8）。半減期は 3 つの投与すべてで約 18 時間（17.1～18.9 時間）であった。

アバトロンボパグの血漿曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）は、2G 製剤を空腹時（平均値 3700 ng·h/mL、Treatment A）及び食後（平均値 4560 ng·h/mL、Treatment C）に投与したときの方が、1G 製剤を空腹時に投与したとき（平均値 1480 ng·h/mL、Treatment B）よりも高かった（表 2.7.1-8）。

血漿中薬物動態パラメータのばらつき（%CV）は空腹時に 1G 製剤及び 2G 製剤を投与したときで共に高く、両 Treatment 群で同程度であった（C_{max} の変動係数はそれぞれ 84.1%及び 83.2%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$の変動係数はそれぞれ 82.8%及び 87.5%）。曝露量のばらつき（%CV）は、高脂肪食摂取後に 2G 製剤を投与した場合に明確に低下した（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$でそれぞれ 36.0%及び 42.4%）。

空腹時に投与した場合、2G 製剤の平均 C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は 1G 製剤と比較してそれぞれ 2.59 倍及び 2.49 倍高かった（表 2.7.1-10）。

表 2.7.1-10　空腹時投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータの 1G 製剤と 2G 製剤の比較解析の要約（005 試験）

Treatment: Contrast (Test: Reference)[a]	Parameter	Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test (A)	Reference (B)	
2G Avatrombopag tablet, fasted (A): 1G Avatrombopag tablet, fasted (B)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	3700	1480	2.49 (1.96, 3.17)
	C_{max} (ng/mL)	139	53.8	2.59 (2.01, 3.35)

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, A = Treatment A (1×40-mg 2G tablet, fasted), B = Treatment B (2×20-mg 1G tablets, fasted), LS = least squares.

a) Only data from 2G and 1G fasted condition are included in the table.　Statistical analysis was performed on log-transformed data using a mixed model including terms for treatment, period, sequence and subject. Treatment estimates, ratio of treatment means, and 90% CIs presented on the back-transformed data.
Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 14.2.3.

結論

- 空腹時に投与した場合、2G 製剤の平均 C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は 1G 製剤と比較してそれぞれ 2.59 倍及び 2.49 倍高かった。
- 3 Treatment すべてで t_{max} の中央値は 6 時間で、その範囲は 4～48 時間であった。
- C_{max} 及び AUC のばらつき（%CV）は、空腹時に投与した場合、1G 製剤及び 2G 製剤で共に高く、2G 製剤を食後投与した場合はほぼ半減した。

本試験での、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事（高脂肪食）の影響については、2.7.1.2.2.2 項でも考察する。

2.7.1.2.1.3　バイオアベイラビリティ試験（空腹時 2G 製剤）（007 試験）

添付資料 5.3.1.2-2

男女の健康被験者 42 名を対象として、Lot [redacted] のアバトロンボパグ 2G 製剤（40 mg、Treatment A、対照製剤）及び Lot [redacted] のアバトロンボパグ 2G 製剤（40 mg 錠、Treatment B、試験製剤）のバイオアベイラビリティを比較評価し、薬物動態の個体間及び個体内変動を推定する、ランダム化、非盲検、4-way クロスオーバー繰り返しデザイン試験である。

主要目的：

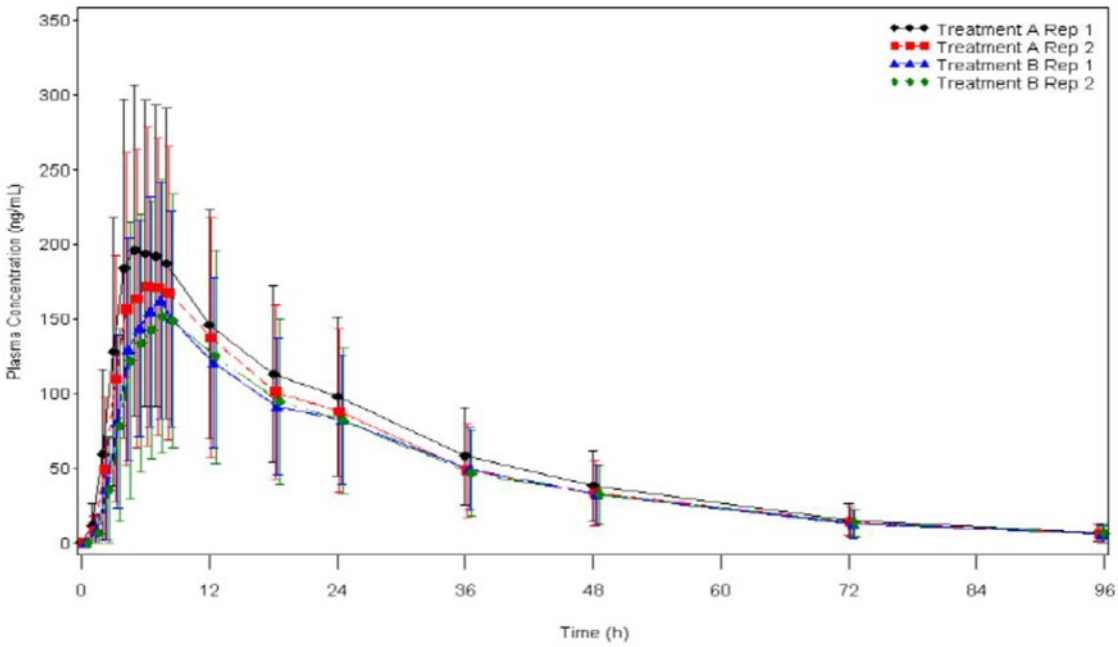
- アバトロンボパグ 40 mg 2G 製剤の Lot [redacted]（試験製剤、Treatment B）と Lot [redacted]（対照製剤、Treatment A）のバイオアベイラビリティを比較評価する。
- アバトロンボパグ 40 mg 2G 製剤の各ロットを反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の個体内及び個体間変動を評価する。

健康被験者を 2 ロットの 2G 製剤 40 mg を 4 期で繰り返し空腹時単回投与する 2 種類の投与順（ABAB 又は BABA）に、無作為に割り付けた。被験者は計 4 回の単回投与を受けた。

アバトロンボパグの各 Treatment 、繰り返しごとのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-5 に示す。C_{max} は、各 Treatment、各繰り返しで投与後約 6～7 時間で到達し、濃度は

その後緩やかに低下した。t_{max} の範囲は Treatment A では 3～8 時間、Treatment B では 3～24 時間であった。

図 2.7.1-5　各 Treatment、繰り返しごとのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）

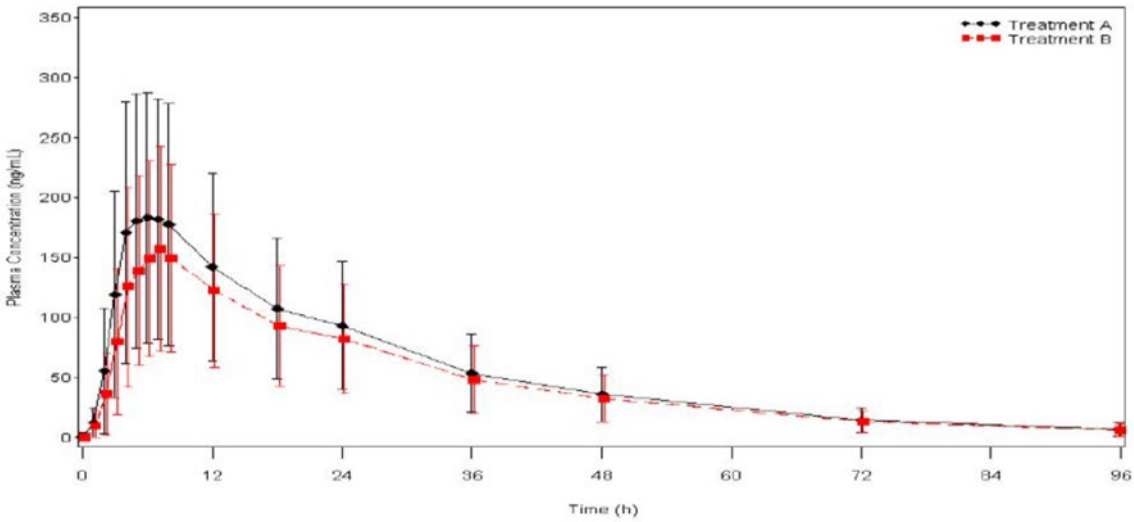


Subjects were randomized to receive a single 40-mg dose of each of 2 lots (Treatment A and Treatment B) of avatrombopag 2G tablet in replicate fashion during 4 treatment periods. Each subject was allocated to 1 of 2 treatment sequences ABAB and BABA.
Treatment A: Avatrombopag 40-mg 2G reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted] (Replicate 1 N=42, Replicate 2 N=38).
Treatment B: Avatrombopag 40-mg 2G test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted] (Replicate 1 N=41, Replicate 2 N=38).
2G = 2nd generation, N = number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Figure 14.2.1.1.

Treatment A 及び Treatment B の平均 AUC は、繰り返し内（ロット内の比較）及び併合（ロット間の比較）について同程度であった（表 2.7.1-8）。両 Treatment での半減期は約 19 時間であった。アバトロンボパグ 2G 製剤を空腹時に投与したときのアバトロンボパグ曝露量は 2 ロット間で同程度であり、総血漿曝露量の個体内変動はロット内及びロット間で概ね大きかった（範囲：60%～73%）（表 2.7.1-12）。

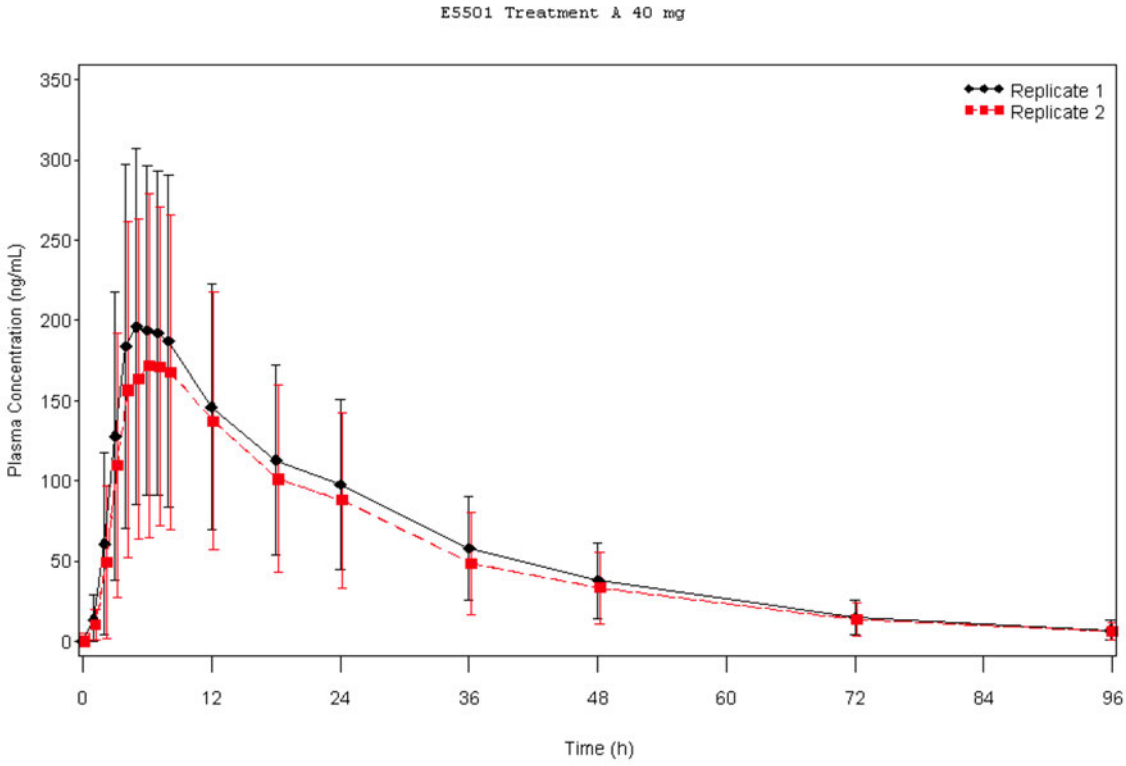
Treatment ごと（Treatment A 又は Treatment B）に統合したアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-6 に示す。Treatment A 及び Treatment B の繰り返しごとの平均血漿中濃度推移それぞれ図 2.7.1-7 及び図 2.7.1-8 に示す。

図 2.7.1-6　Treatment ごと（Treatment A 又は Treatment B）に統合したアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）



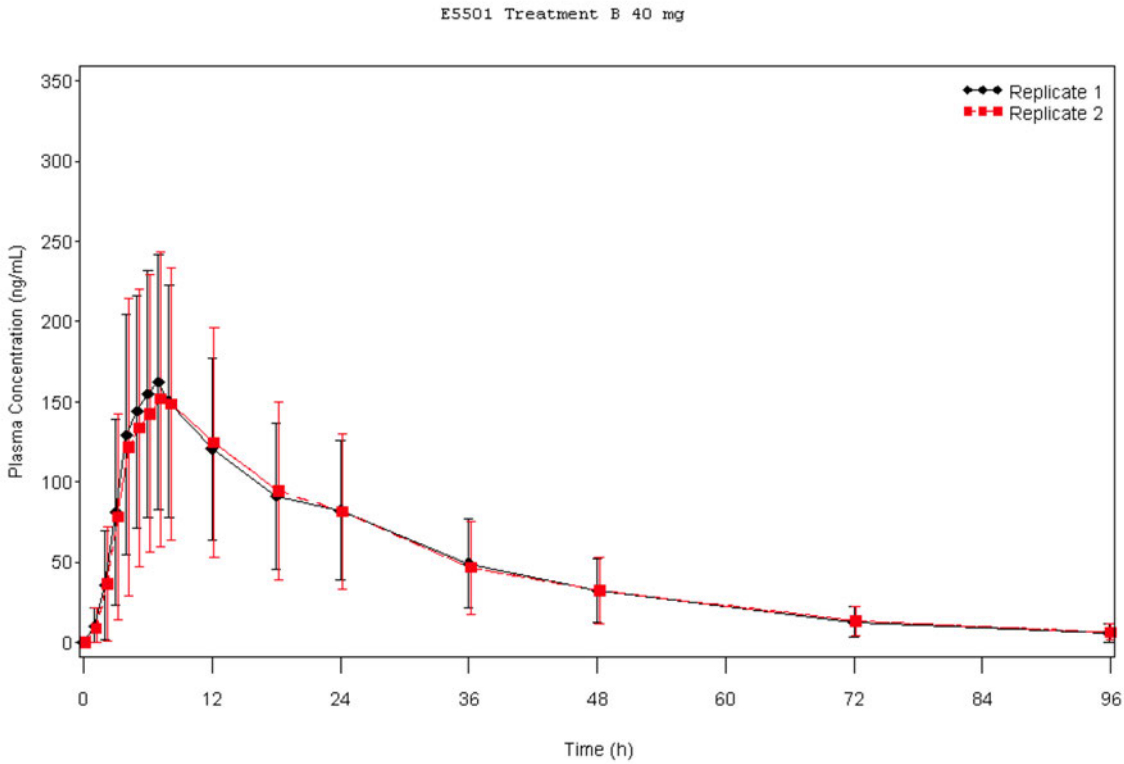
Subjects were randomized to receive a single 40-mg dose of each of 2 lots (Treatment A and Treatment B) of avatrombopag 2G tablet in replicate during 4 treatment periods. Each subject was allocated to 1 of 2 treatment sequences ABAB and BABA.
Treatment A: Avatrombopag 40-mg 2G tablet, Lot [redacted] (manufactured [redacted])
Treatment B: Avatrombopag 40-mg 2G tablet, Lot [redacted] (manufactured [redacted])
2G = 2nd generation.
Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Figure 14.2.1.2.

図 2.7.1-7　Treatment A の繰り返しごとのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）



Subjects were randomized to receive a single 40-mg dose of each of 2 lots (Treatment A and Treatment B) of avatrombopag 2G tablet in replicate during 4 treatment periods. Each subject was allocated to 1 of 2 treatment sequences ABAB and BABA. The timepoints with greater than 50% below the quantification limit values or mean value below the limit of detections are imputed as zero.
Treatment A: Avatrombopag 40-mg 2G tablet, Lot [redacted] (manufactured [redacted] 20[redacted]).
Treatment B: Avatrombopag 40-mg 2G tablet, Lot [redacted] (manufactured [redacted] 20[redacted]).
2G = 2nd generation, PK = pharmacokinetics.
Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Figure 14.2.1.3.

図 2.7.1-8　Treatment B の繰り返しごとのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（007 試験）



Subjects were randomized to receive a single 40-mg dose of each of 2 lots (Treatment A and Treatment B) of avatrombopag 2G tablet in replicate during 4 treatment periods. Each subject was allocated to 1 of 2 treatment sequences ABAB and BABA. The timepoints with greater than 50% below the quantification limit values or mean value below the limit of detections are imputed as zero.
Treatment A: Avatrombopag 40-mg 2G tablet, Lot [redacted] (manufactured [redacted] 20[redacted]).
Treatment B: Avatrombopag 40-mg 2G tablet, Lot [redacted] (manufactured [redacted] 20[redacted]).
2G = 2nd generation.
Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Figure 14.2.1.3.

2 種類のロットのアバトロンボパグ 2G 製剤（Treatment A 及び Treatment B）は生物学的同等性の判定基準を満たさなかった（表 2.7.1-11）。その理由は、本試験で個体内変動が大きかったためと考えられる。したがって、Treatment A（アバトロンボパグ 2G 錠剤、対照製剤、Lot [redacted]）の個体内変動に基づいて基準範囲（reference-scaled BE limits）を設定した。この基準を用いた場合には、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$について同等であることが示された。

表 2.7.1-11　アバトロンボパグ薬物動態パラメータに対する解析（40 mg 単回投与）－ Reference Scaled BE を用いた 2G 製剤のロット間［Lot [redacted]（B、試験製剤）と Lot [redacted]（A、対照製剤）］の比較（007 試験）

Parameter	N		Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (95% CI)	Reference Scaled BE Limits[a]
	Test (Lot [redacted])	Reference (Lot [redacted])	Test (Lot [redacted])	Reference (Lot [redacted])		
C_{max} (ng/mL)	79	80	144	168	0.854 (0.704, 1.04)	0.557 – 1.79
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)	78	79	4010	4500	0.891 (0.741, 1.07)	0.578 – 1.79
$AUC_{(0\text{-t})}$ (ng·h/mL)	79	80	3800	4330	0.878 (0.731, 1.06)	0.580 – 1.72

Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]. Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect. Treatment means, ratio of treatment means, and 95% CIs are presented on the back-transformed data.

Intrasubject variability (CV) is the sqrt(exp[mean square error]-1)*100 in the PROC MIXED output. 2G = 2nd generation, AUC(0-inf) = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, AUC(0-t) = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, BE = bioequivalence, CV = coefficient of variation, LS = least squares, N = number of observations, PK = pharmacokinetics.

a) Reference-scaled bioequivalence limits were calculated based on Treatment A (2G avatrombopag tablet, reference Lot [redacted]) intrasubject variability.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.2.3.1.

対数正規分布に基づいて変動係数（%CV）として算出した Treatment B（アバトロンボパグ 2G 錠剤、試験製剤、Lot [redacted]）と Treatment A（アバトロンボパグ 2G 錠剤、対照製剤、Lot [redacted]）のロット間の個体内変動は大きかった（C_{max} では 68.1%、$AUC_{(0\text{-inf})}$ では 63.9%）（表 2.7.1-12）。各 Treatment の個体内変動は、Treatment A では C_{max} が 73.1%、$AUC_{(0\text{-inf})}$ が 67.7%、Treatment B は C_{max} が 62.9%、$AUC_{(0\text{-inf})}$ が 60.0%であり、ロット内の個体内変動と同程度であった（表 2.7.1-12）。

表 2.7.1-12　アバトロンボパグ 2G 製剤の個体内変動（007 試験）

Parameter	*P* values of Tests of Fixed Effects				Intrasubject Variability Between Treatments (%CV)	Intrasubject Variability for Treatment A (%CV)	Intrasubject Variability for Treatment B (%CV)
	Replicates	Period within Replicates	Treatment	Sequence			
C_{max} (ng/mL)	0.273	0.329	0.110	0.063	68.1	73.1	62.9
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	0.538	0.540	0.219	0.208	63.9	67.7	60.0
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	0.412	0.401	0.166	0.127	64.1	67.2	60.9

Treatment A (reference) = 2G avatrombopag tablet Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]. Treatment B (test) = avatrombopag tablet Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]. Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect.

Treatment means, ratio of treatment means, and 95% CIs are presented on the back-transformed data.

Intrasubject variability (CV) is the sqrt(exp[mean square error]-1)*100 in the PROC MIXED output. 2G = 2nd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, CV = coefficient of variation, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.2.3.2.

ロット内の各期での薬物曝露量は被験者間で同程度であった（表 2.7.1-13）。Day 1 の C_{max} の幾何平均値の比（95% CI）は Treatment A で 0.87（0.65～1.17）、Treatment B で 0.93（0.71～1.20）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$では Treatment A で 0.89（0.68～1.18）、Treatment B で 1.00（0.78～1.28）であった。

表 2.7.1-13　アバトロンボパグ薬物動態パラメータに対する解析（40 mg 単回投与）－ロット内の各期の比較（007 試験）

Parameter	N		Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (95% CI)
	Test	Reference	Test	Reference	
Treatment A (Replicate 2: Replicate 1)					
C_{max} (ng/mL)	38	42	157	180	0.871 (0.651, 1.17)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	38	41	4260	4760	0.895 (0.679, 1.18)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	38	42	4090	4580	0.894 (0.681, 1.17)
Treatment B (Replicate 2: Replicate 1)					
C_{max} (ng/mL)	38	41	138	149	0.925 (0.714, 1.20)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	37	41	4010	4020	0.996 (0.775, 1.28)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	38	41	3720	3880	0.960 (0.746, 1.23)
Both Treatments (Replicate 2: Replicate 1)					
C_{max} (ng/mL)	76	83	147	164	0.898 (0.740, 1.09)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	75	82	4130	4380	0.944 (0.785, 1.14)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	76	83	3900	4210	0.926 (0.771, 1.11)

Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]. Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect. Treatment means, ratio of treatment means and 95% CIs presented on the back-transformed data.

Replicate 1: 1st occasion a subject received a dose from the specific lot (Treatment Period 1 and Treatment Period 2);

Replicate 2: 2nd occasion the subject received a dose from the specific lot (Treatment Period 3 and Treatment Period 4).

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity,

$AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, LS = least squares, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.2.3.3.

結論：

- 空腹時でのアバトロンボパグ血漿中曝露量は、アバトロンボパグ 2G 製剤のロット内及びロット間で同程度であった。
- ロット間で、通常の生物学的同等性の判定基準（許容範囲：80%～125%）は満たさなかったが、対照製剤である Lot [redacted] での個体内変動データに基づいた基準範囲（reference-scaled BE limits）は満たした。
- 空腹時にアバトロンボパグ 2G 製剤を投与した場合、血漿中曝露量の個体内変動はロット内及びロット間で大きかった。

2.7.1.2.1.4　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験）

添付資料 5.3.1.2-5

健康被験者 23 名を対象とするランダム化、非盲検、単施設、2 パート試験である。本試験の主要目的（パート 1）は、2G 製剤（Treatment A）と比較した 3 種類のプロトタイプ 3G 製剤のバイオアベイラビリティを評価することである。いずれの 3G 製剤も、本試験以後、更なる開発は行わなかった。

本試験で使用した 3 種類のプロトタイプのアバトロンボパグ 3G 製剤：

Treatment B：シクロデキストリン経口液

Treatment C：[redacted]粉末経口懸濁液

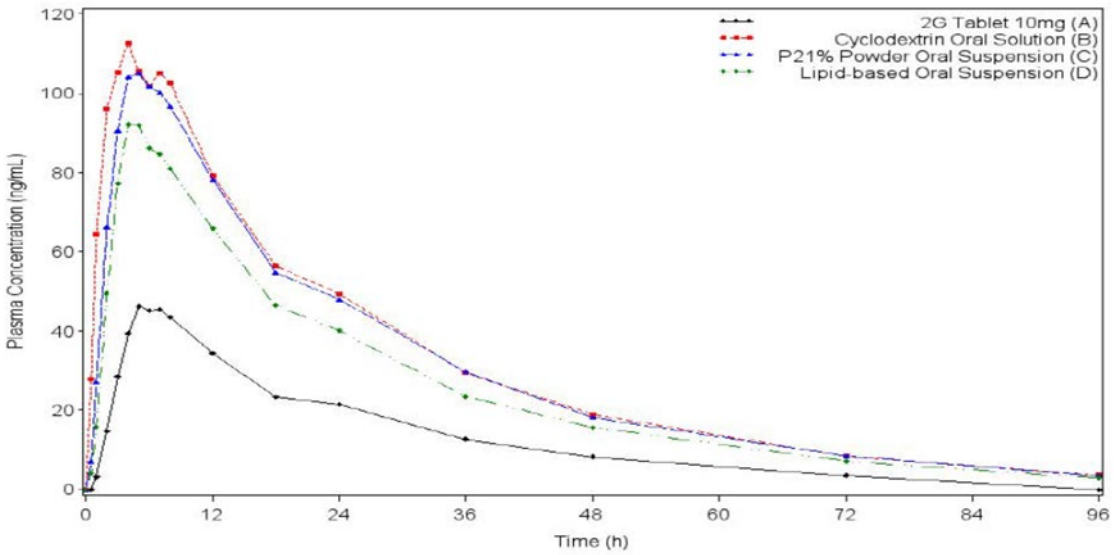
Treatment D：脂質ベースの経口懸濁液

パート 1 では、10 mg 空腹時投与により 3G 製剤（10 mg を投与）を 2G 製剤（Treatment A）と比較した。

パート 2 では、パート 1 で選択したプロトタイプ 3G 製剤を 10 mg で高脂肪、高カロリー食とともに単回投与し（Treatment F）、パート 1 での当該プロトタイプ 3G 製剤 10 mg の空腹時投与の結果と比較した。

主なアバトロンボパグの薬物動態パラメータは表 2.7.1-8 に示す。3 種類のアバトロンボパグのプロトタイプ 3G 製剤（シクロデキストリン経口液 [redacted]粉末経口懸濁液及び脂質ベース経口懸濁液）すべてで、空腹時に投与した場合、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティは、2G 錠剤よりも増大した（図 2.7.1-9）。

図 2.7.1-9　Treatment 別のアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（パート 1）（012 試験）



In Part 1 of Study E5501-G000-012, 23 subjects were randomized to receive a 10-mg dose of each of 4 avatrombopag formulations;
Treatment A = 10-mg avatrombopag 2G tablet
Treatment B = 10-mg 3G avatrombopag cyclodextrin oral suspension
Treatment C = 10-mg 3G avatrombopag [redacted] powder oral suspension
Treatment D = 10-mg 3G avatrombopag lipid-based oral suspension
in 1 of the 4 treatment sequences ABCD, BACD, ABDC, and BADC.
2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation.
Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Figure 14.2.1.1.

2G 錠剤を比較対照とした各プロトタイプ 3G 製剤の曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）の幾何平均値の比は、2 より大きかった（表 2.7.1-14）。

表 2.7.1-14　空腹時投与での 2G 製剤と比較した 3G 製剤のバイオアベイラビリティの解析（012 試験）

Treatment Contrast (test: reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
B (3G cyclodextrin oral solution): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	23	23	113	42.9	2.64 (2.15, 3.25)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	23	23	2980	1100	2.72 (2.18, 3.38)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	23	23	2890	1030	2.82 (2.25, 3.52)
C (3G [redacted] powder oral suspension): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	21	23	107	42.9	2.51 (2.04, 3.08)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	21	23	2850	1100	2.60 (2.09, 3.22)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	21	23	2750	1030	2.69 (2.16, 3.35)
D (3G lipid-based oral suspension): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	22	23	90.1	42.9	2.10 (1.67, 2.65)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	22	23	2300	1100	2.10 (1.68, 2.61)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	22	23	2230	1030	2.18 (1.73, 2.73)

Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment (formulation) as fixed effects and subject as repeated random effect. Treatment means, ratio of treatment means, and 90% CIs presented on the back-transformed data.

2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, LS mean = least squares mean, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 14.2.3.1.

各 3G 製剤の曝露量の個体間変動は 2G 錠剤（Treatment A）と比較して低値であった（表 2.7.1-8）。[redacted]粉末経口懸濁液は個体間変動が最も大きく低下したことから、パート 2 で評価する製剤として選択し、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。食事の影響については、2.7.1.2.2.5 項にて考察する。

結論：

3 種類のプロトタイプ 3G 製剤は、空腹時に投与した場合、2G 製剤と比較してバイオアベイラビリティが増大し、個体間変動が低下した。

2.7.1.2.2　食事の影響に関する試験

010 試験、017 試験及び 018 試験では、市販予定製剤（2G 製剤 20 mg 錠）を使用して、食事の影響を評価した。2 試験（010 試験及び 017 試験）は、アバトロンボパグの薬物動態の個体間及び個体内変動に対する食事の影響も評価するよう計画した。015 試験及び 018 試験から得られた食事の影響に関する結果も以下に記載し、両試験のその他の結果は 2.7.2.2 項に詳細を示す。相対的バイオアベイラビリティを検討した 902 試験、005 試験及び 012 試験から得られ

た食事の影響に関する結果も以下に示す。005 試験には、市販予定のない 2G 製剤 40 mg 錠の成績も含まれる。

2.7.1.2.2.1　902 試験の食事の影響に関する結果

添付資料 5.3.1.2-1

本試験の主要目的については、2.7.1.2.1.1 項で考察した。副次目的は、1G 製剤（10 mg）を投与したときのアバトロンボパグの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価することであり、その結果を以下に考察する。

1G 製剤の食後投与（Treatment C）は、1G 製剤の空腹時投与（Treatment B）と比較して、AUC 及び C_{max} 値に基づくバイオアベイラビリティがわずかに高かった（12%～14%）。t_{max} の差は小さく、薬物吸収速度は高脂肪食摂取に大きな影響を受けないことが示された（表 2.7.1-15）。

表 2.7.1-15　アバトロンボパグ 1G 製剤の薬物動態パラメータに対する食事の影響の解析（902 試験）

Parameter	1G Tablet Fasted, B (Mean[a] [%CV]) N=15	1G Tablet Fed, C (Mean[a] [%CV]) N=17	Ratio[b] C/B	90% CI of Ratio
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	1240 (49.0)	1410 (31.6)	113	(97.0, 133)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	1160 (49.1)	1300 (31.4)	112	(94.8, 133)
C_{max} (ng/mL)	37.9 (40.5)	43.2 (29.0)	114	(96.9, 134)
t_{max} (h)[c]	8.0 (4.0 – 10.0)	6.0 (4.0 – 12.0)	–	–

The AUC and C_{max} analyses were performed on ln-transformed PK parameters using an ANOVA model with treatment as a fixed effect and sequence, period, and subject within sequence as random effects. The t_{max} analysis was performed using a Wilcoxon signed-rank test.

B = Treatment B (10 mg 1G avatrombopag tablet, fasted). C = Treatment C (10 mg 1G avatrombopag tablet, fed).

1G = 1st generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, %CV = coefficient of variation, max = maximum, min = minimum, PK = pharmacokinetics, t_{max} = time to reach maximum concentration of drug in plasma.

a) Geometric least squares mean for C_{max} and AUC values.

b) Geometric least squares means ratio (%).

c) Median (min – max).

Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3.

結論

- アバトロンボパグ 1G 製剤の食後投与は空腹時投与と比較して薬物曝露量がわずかに増大した。
- 食後投与と空腹時投与とで t_{max} の差はわずかであり、高脂肪食摂取後に 1G 製剤を投与しても薬物吸収速度は大きな影響を受けないことが示された。

2.7.1.2.2.2　005 試験の食事の影響に関する結果

添付資料 5.3.1.2-6

本試験の副次目的は、アバトロンボパグ 2G 製剤 40 mg 錠 1 錠を投与したときの薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価することである。この試験の主要目的については、2.7.1.2.1.2 項で考察した。含量 40 mg の 2G 製剤は市販を予定していない。

2G 製剤を空腹時及び食後投与したときの $AUC_{(0-t)}$の変動係数（%CV）はそれぞれ 87.3%及び 42.4%であった。この結果から、高脂肪食摂取後に 2G 製剤を投与したとき、空腹時投与と比較して平均曝露量のばらつき（%CV）が大きく低下することが示された（表 2.7.1-8）。

食後投与により、2G 製剤投与後のアバトロンボパグの吸収量は、$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} として約 23%増大したが、アバトロンボパグの吸収速度は高脂肪食摂取により大きな影響を受けなかった（表 2.7.1-8、表 2.7.1-16）。

表 2.7.1-16　アバトロンボパグ 2G 製剤の薬物動態パラメータに対する食事の影響の解析の要約（005 試験）

Treatment: Contrast (Test:Reference)	Parameter	Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test (N=16)	Reference (N=16)	
2G Avatrombopag tablet fed (rechallenge):fasted[a]	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	4560	3700	1.23 (0.96, 1.59)
	C_{max} (ng/mL)	172	139	1.23 (0.94, 1.62)

2G = 2nd generation, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, %CV = coefficient of variation, LS = least squares, PK = pharmacokinetics.

a) Statistical analysis performed on log-transformed data using a mixed model including terms for treatment, sequence and subject. Treatment estimates, ratio of treatment means, and 90% CIs presented on the back- transformed data. For 2nd generation avatrombopag fed: original includes data, reported as below the limit of quantification, for the 2 subjects with below the limit of quantification data throughout the PK sampling timepoints.

Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 14.2.3.

結論

- 高脂肪食摂取後の投与は 2G 製剤の吸収速度に影響を与えず、アバトロンボパグの吸収量を約 23%増加させた。
- 高脂肪食摂取後にアバトロンボパグ 2G 製剤を投与すると、C_{max} 及び AUC のばらつきが大きく低減した。
- 食後投与及び空腹時投与の t_{max} の中央値は共に 6 時間であり、範囲は 4～12 時間であった（表 2.7.1-8）。

2.7.1.2.2.3　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験）

添付資料 5.3.1.2-4

本試験は、健康な成人被験者を対象に、主目的として、アバトロンボパグを食後（高脂肪食）投与したときに、アバトロンボパグ曝露量の個体内及び個体間変動が低減するか否かを評価す

る、第 1 相、単施設、ランダム化、非盲検、4 群、2 期、繰り返しデザイン試験である。試験の副次目的は以下のとおりである。

- 空腹及び食後投与したときの、アバトロンボパグ 2G 製剤 20 mg 錠の Lot [redacted]（対照製剤）に対するアバトロンボパグ 2G 製剤 20 mg 錠 Lot [redacted]（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を空腹時と比較評価する。

本試験に使用したアバトロンボパグ 2G 製剤のロットはいずれも同じ工程で製造し、同一組成である。被験者を以下の 4 つの Treatment のいずれかに均等（1：1：1：1）に割り付け、同じ Treatment を 2 期、繰り返し投与した。

Treatment A：40 mg 経口投与（2 × 20 mg 2G 錠剤）、Lot [redacted]、空腹時

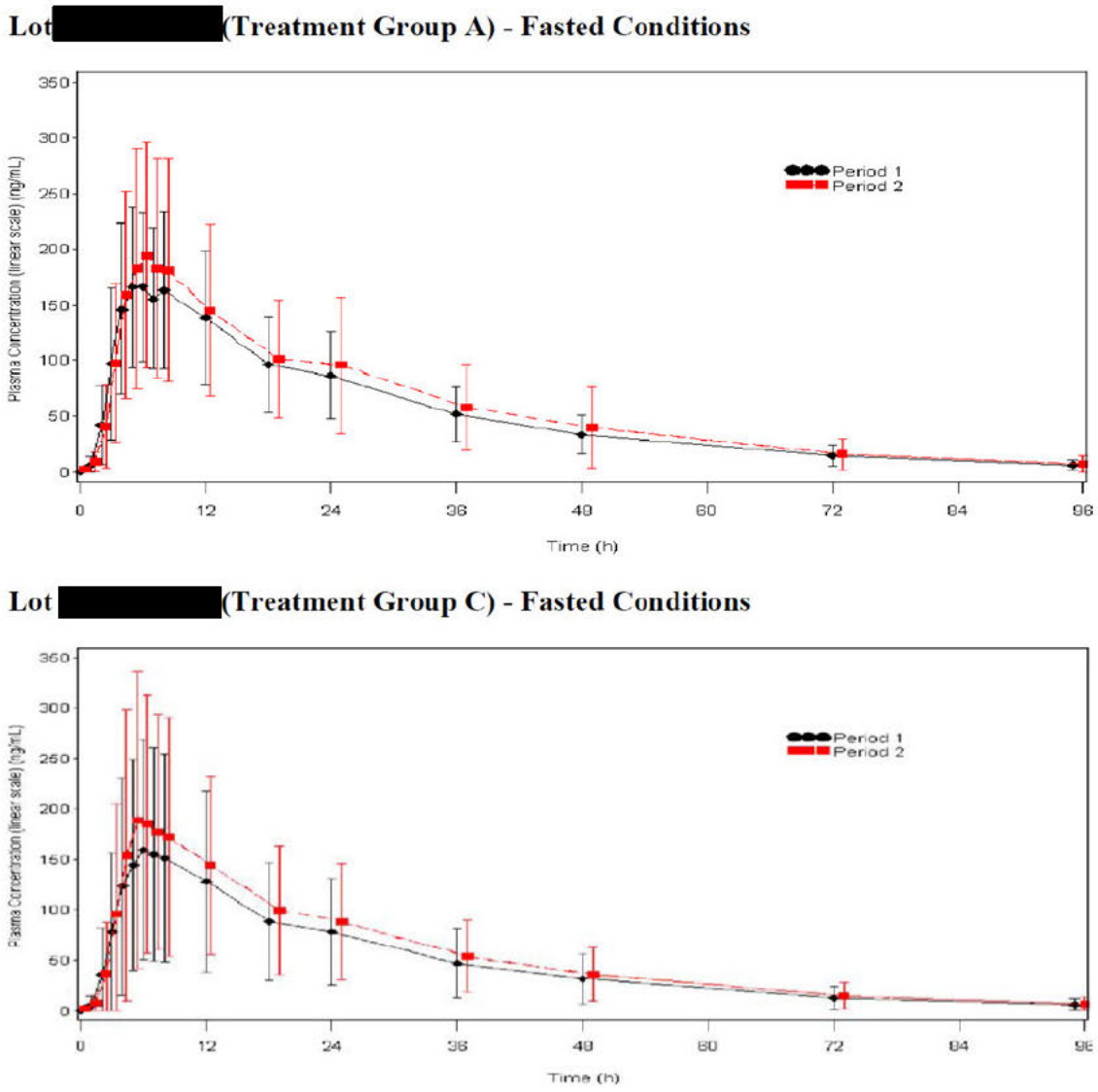
Treatment B：40 mg 経口投与（2 × 20 mg 2G 錠剤）、Lot [redacted]、食後

Treatment C：40 mg 経口投与（2 × 20 mg 2G 錠剤）、Lot [redacted]、空腹時

Treatment D：40 mg 経口投与（2 × 20 mg 2G 錠剤）、Lot [redacted]、食後

空腹時及び食後投与したときの各ロットの投与期ごとのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移を、それぞれ図 2.7.1-10 と図 2.7.1-11 に示す。

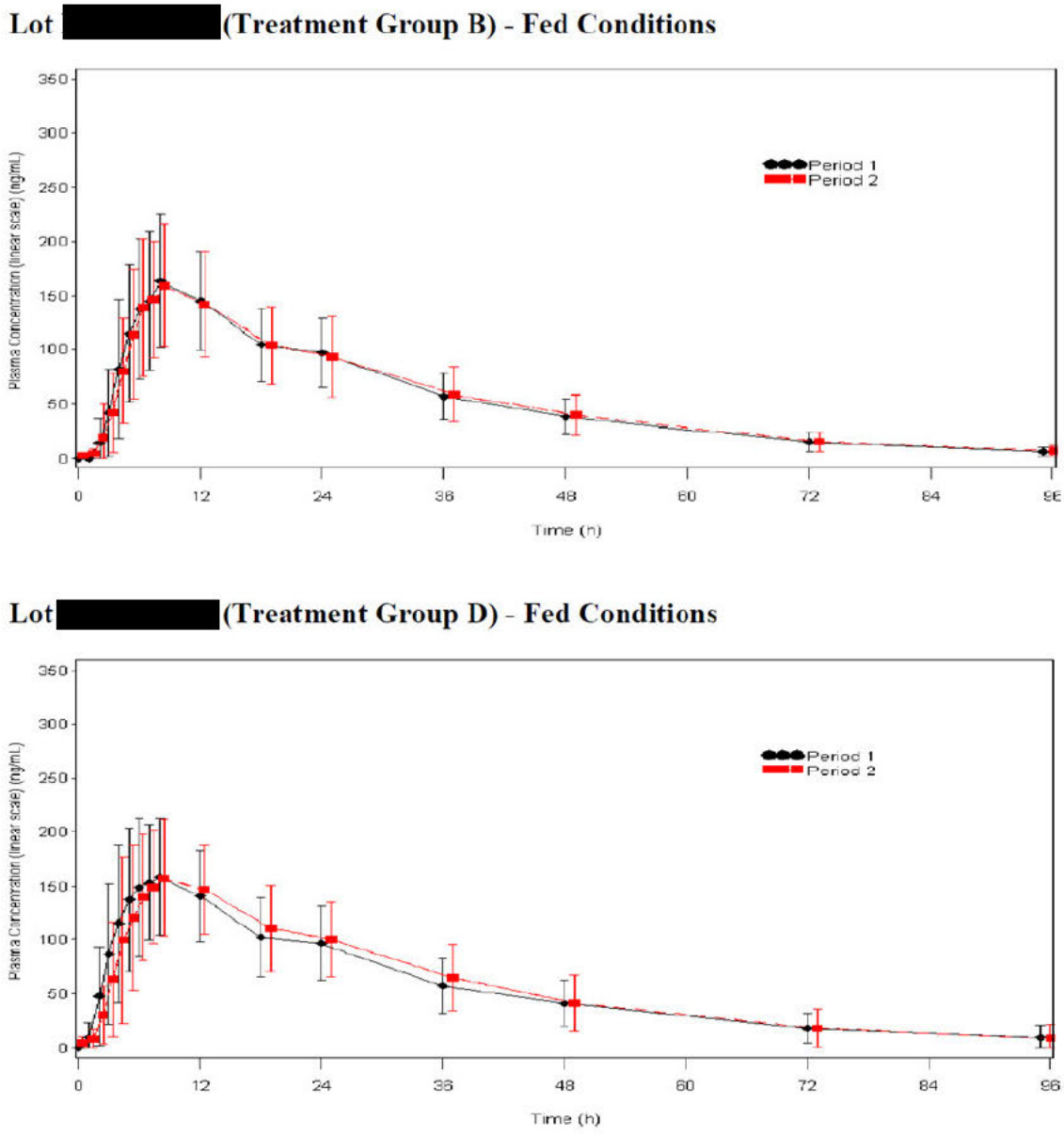
図 2.7.1-10　空腹時投与したときのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（010 試験）



Eighty-four subjects were randomized to receive replicate avatrombopag treatments in 1 of 4 treatment groups; Treatments A and C are shown. Each subject was dosed for 2 periods with the same assigned treatment. The timepoints with greater than 50% below the limit of quantification values or mean value below the limit of detection are imputed as zero.

Treatment A: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fasted), N=22,
Treatment C: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fasted), N=21.
2G = 2nd generation, N = number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Figure 14.2.1.1.

図 2.7.1-11　食後投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（010 試験）



Eighty-four subjects were randomized to receive replicate avatrombopag treatments in 1 of 4 treatment groups; Treatment B and Treatment D are shown: Each subject was dosed for 2 periods with the same assigned treatment. The timepoints with greater than 50% below the limit of quantification values or mean value below the limit of detection are imputed as zero.
Treatment B: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fed), N=19,
Treatment D: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets Lot [redacted]], fed), N=22.
2G = 2nd generation, N = number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Figure 14.2.1.2.

アバトロンボパグ 2G 製剤の t_{max} の中央値は、両ロット共に空腹時投与で 6.0 時間、食後投与で 8.0 時間であった。平均 $t_{1/2}$ は Treatment 及び投与期を通じてほぼ同程度であり、その範囲は約 18～19 時間であった（表 2.7.1-17）。

表 2.7.1-17　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（010 試験）

Parameter	$AUC_{(0-t)}$[a] (ng·h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$[a] (ng·h/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b,c] (h)	$t_{½}$[d] (h)
Avatrombopag Lot [redacted] (2×20 mg)					
Fasted					
Period 1 (N=22)	4200 (63.7)	4350 (64.5)	160 (60.5)	5.5 (4.0 – 12.0)	19.0 (3.38)
Period 2 (N=22)	4290 (83.2)	4450 (84.3)	170 (72.6)	6.0 (4.0 – 7.0)	19.0 (4.19)
Pooled (N=22)[e]	4500 (54.4)	4670 (55.6)	176 (45.7)	6.0 (4.0 – 9.0)	19.0 (3.55)
Fed					
Period 1 (N=19)	4590 (36.8)	4730 (37.7)	164 (35.0)	8.0 (4.0 – 12.0)	17.7 (2.54)
Period 2 (N=19)	4570 (38.3)	4740 (39.0)	162 (33.9)	8.0 (4.0 – 12.0)	18.2 (2.78)
Pooled (N=19)[e]	4620 (34.8)	4770 (35.7)	166 (28.3)	8.0 (4.0 – 10.0)	17.9 (2.51)
Avatrombopag Lot [redacted] (2×20 mg)					
Fasted					
Period 1 (N=21)	3580 (74.5)	3730 (74.7)	141 (74.8)	6.0 (4.0 – 12.0)	18.8 (3.70)
Period 2 (N=21)	4080 (76.6)	4240 (77.6)	165 (82.0)	6.0 (4.0 – 12.0)	19.1 (3.72)
Pooled (N=21)[e]	4060 (57.7)	4220 (58.4)	163 (59.1)	6.0 (4.5 – 10.0)	19.0 (3.50)
Fed					
Period 1 (N=22)[f]	4830 (38.6)	4850 (37.7)	169 (30.3)	7.0 (4.0 – 12.0)	18.5 (4.70)
Period 2 (N=20)	4660 (33.6)	4800 (34.4)	161 (35.4)	8.0 (4.0 – 12.1)	17.4 (2.49)
Pooled (N=22)[e,f]	4870 (36.8)	4880 (35.1)	166 (31.1)	8.0 (4.5 – 12.0)	18.3 (4.42)

CV (%) = sqrt(exp([log SD**2]) -1)*100

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity for each treatment period, CV = coefficient of variation, max = maximum, min = minimum, t_{max} = time at which plasma C_{max} occurred for each treatment period, $t_{½}$ = terminal elimination phase half-life for each treatment period.

a) Geometric mean (%CV).
b) Median (min – max).
c) Results reported to 1 decimal place.
d) Arithmetic mean (SD).
e) Pooled = average of Treatment Period 1 and Treatment Period 2 per subject and then summarized.
f) N=21 for $AUC_{(0-inf)}$ and $t_{½}$.

Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4.

空腹時投与したとき、2G 製剤の両ロットとも繰り返し投与を統合した曝露データの個体内変動は大きかった（表 2.7.1-17）。アバトロンボパグを高脂肪食摂取後に投与すると、空腹時投与と比較して $AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の個体内変動が約 52%低減し（$P < 0.01$、F 検定）、この低減効果は両ロットで共通していた。低減率（%）は次の式により算出した。

［空腹時の%変動係数 − 食後の%変動係数］ / ［空腹時の%変動係数］ × 100 (%)

表 2.7.1-18　個体間変動（%CV）（010 試験）

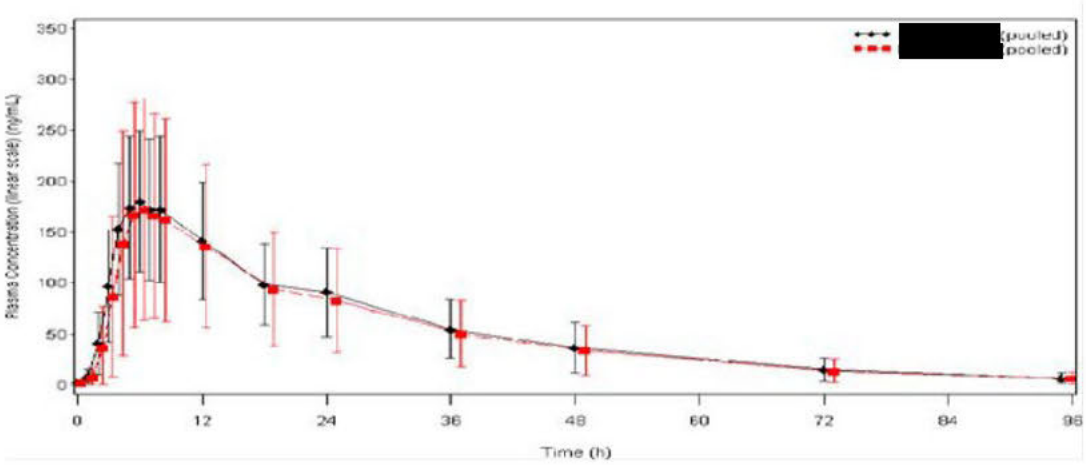
PK Parameter	%CVs for Each Lot and Food Status[a]			
	[redacted] Fasted	[redacted] Fed	[redacted] Fasted	[redacted] Fed
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	55.6	35.7	58.4	35.1
C_{max} (ng/mL)	45.7	28.3	59.1	31.1

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, CV = coefficient of variation, PK = pharmacokinetics.
CV(%) = sqrt(exp[logSD**2])-1)*100.
a) Pooled results presented.
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4.

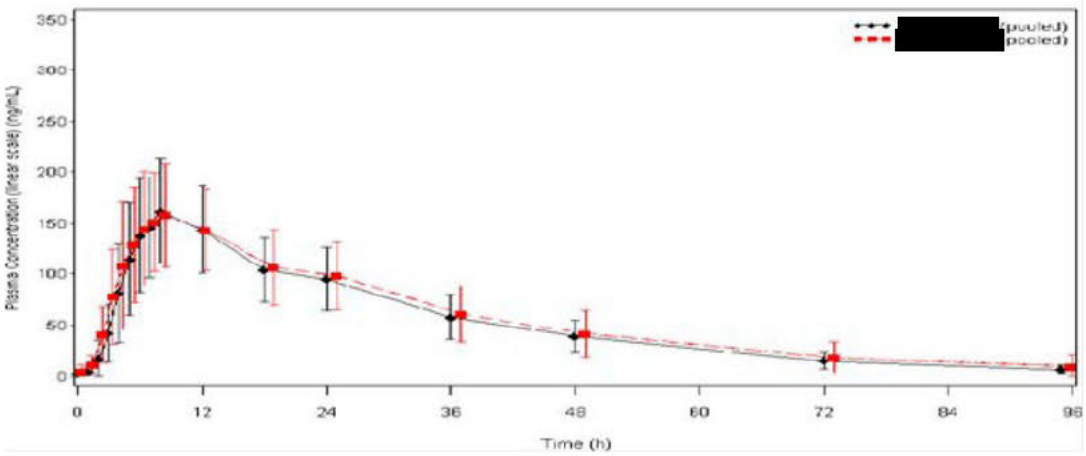
食後投与では空腹時投与と比較して個体間変動が約 40%低下し、この点でアバトロンボパグの 2 つのロットは同様と考えられた（表 2.7.1-18）。図 2.7.1-12 に、Lot [redacted] 及び [redacted]（投与期を統合）のアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移を示す。

図 2.7.1-12　Lot [redacted] 及び [redacted]（投与期を統合）のアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（010 試験）

Fasted Subjects



Fed Subjects



Eighty-four subjects were randomized to receive replicate avatrombopag treatments in 1 of 4 treatment groups:
Treatment A: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fasted), N=22,
Treatment B: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, lot [redacted]], fed), N=19,
Treatment C: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fasted), N=21,
Treatment D: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fed), N=22.
Each subject was dosed for 2 periods with the same assigned treatment.
Pooled = average of Treatment Period 1 and Treatment Period 2.
2G = 2nd generation, N = number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Figure 14.2.1.4.

空腹時投与で 2 つのロットを比較した薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-inf})}$及び C_{max}）の幾何平均値の比は、通常の生物学的同等性の判定基準 0.80～1.25 をわずかに逸脱した（$AUC_{(0\text{-inf})}$ CI：0.712～1.15、C_{max} CI：0.735～1.17）（表 2.7.1-19）。食後条件下では生物学的同等性の判定基準を満たし（$AUC_{(0\text{-inf})}$ CI：0.892～1.17、C_{max} CI：0.896～1.14）、食後の曝露量はアバトロンボパグ 2G 製剤の 2 つのロット間で同程度であった。食後のみで生物学的同等性の判定基準を満た

した理由として、食後投与では空腹時投与と比較して個体内及び個体間変動が小さかったことによるものと結論付けた。

表 2.7.1-19　アバトロンボパグの薬物動態パラメータのロット間比較の解析（010 試験）

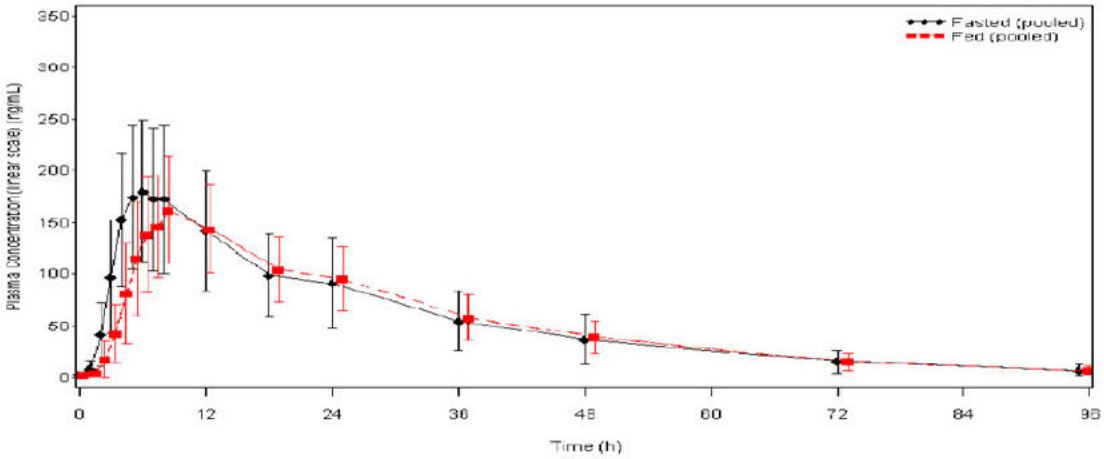
Food Status PK Parameter	N		Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
	Test: [redacted]	Reference: [redacted]	Test: [redacted]	Reference: [redacted]	
Fasted					
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	42	44	3980	4400	0.903 (0.712, 1.15)
C_{max} (ng/mL)	42	44	153	165	0.927 (0.735, 1.17)
Fed					
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	41	38	4830	4730	1.02 (0.892, 1.17)
C_{max} (ng/mL)	42	38	165	163	1.01 (0.896, 1.14)

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, LS = least squares, PK = pharmacokinetics.
N = number of observations from Period 1 and Period 2.
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.2.3.2.

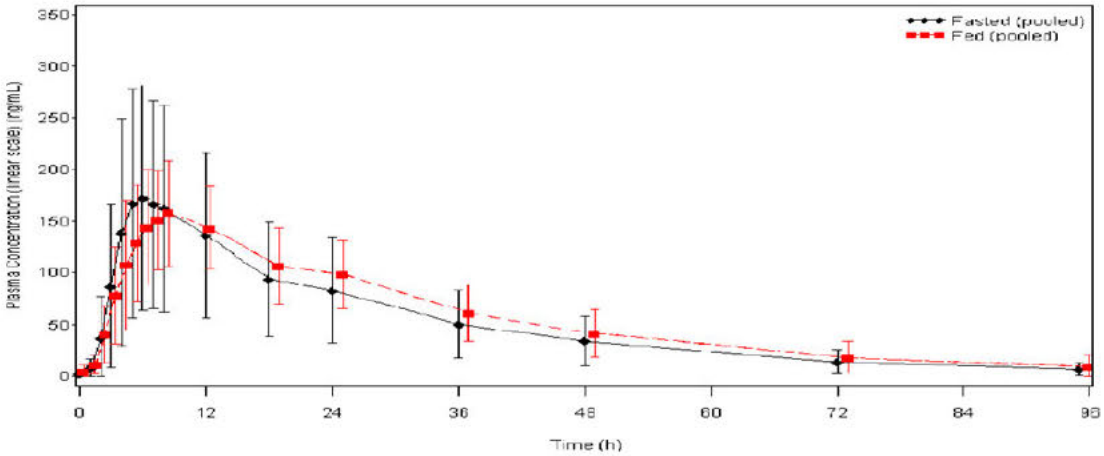
アバトロンボパグの C_{max} 及び血漿中曝露量（AUC）に対して、臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった（図 2.7.1-13 及び表 2.7.1-20）。しかしながら、t_{max} は食事により約 2 時間遅延し、個体間及び個体内変動はいずれも空腹時と比較して低減した（表 2.7.1-8）。

図 2.7.1-13　空腹時及び食後投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（投与期を統合）（算術平均±標準偏差）（010 試験）

Lot [redacted]



Lot [redacted]



Eighty-four subjects were randomized to receive replicate avatrombopag treatments in 1 of 4 treatment groups:
Treatment A: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fasted), N=22
Treatment B: (1×40-mg dose [2×20 mg 2G tablets, Lot [redacted]], fed), N=19
Treatment C: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fasted), N=21
Treatment D: (1×40-mg dose [2×20-mg 2G tablets, Lot [redacted]], fed), N=22
Each subject was dosed for 2 periods with the same assigned treatment.
Pooled = average of Treatment Period 1 and Treatment Period 2.
2G = 2nd generation, N = number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Figure 14.2.1.3.

表 2.7.1-20　アバトロンボパグの薬物動態パラメータに対する食事の影響の解析（010 試験）

Treatment Lot PK Parameter	N		Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
	Test: Fed	Reference: Fasted	Test: Fed	Reference: Fasted	
[redacted]					
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	38	44	4730	4400	1.08 (0.887, 1.30)
C_{max} (ng/mL)	38	44	163	165	0.990 (0.824, 1.19)
[redacted]					
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	41	42	4830	3980	1.21 (1.00, 1.47)
C_{max} (ng/mL)	42	42	165	153	1.08 (0.898, 1.30)

Statistical analyses performed on log-transformed data using a mixed model including terms for treatment lot and period as fixed effects and subject and food status as random effects.
Geometric treatment means, ratio of geometric treatment means and 90% CI presented on the back-transformed data.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, LS = least squares.
N = number of observations from Period 1 and Period 2.
Source: Module 5.3.1.2-4 Study 010 CSR, Table 14.2.3.1.

結論

- アバトロンボパグを高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時投与したときと比較して曝露量の個体内変動が顕著に（約 52%）低減した。曝露量の個体間変動も、食後投与では空腹時投与と比較して約 40%低減した。
- アバトロンボパグの曝露量は、20 mg 錠の 2 つのロット間で同程度であり、食後条件下では個体内及び個体間変動は小さく、両ロット間で生物学的同等性の判定基準を満たした。
- 曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max}）に対して臨床的に意味のある食事の影響は認められなかったが、t_{max} は食事によりわずかに（2 時間）遅延した。

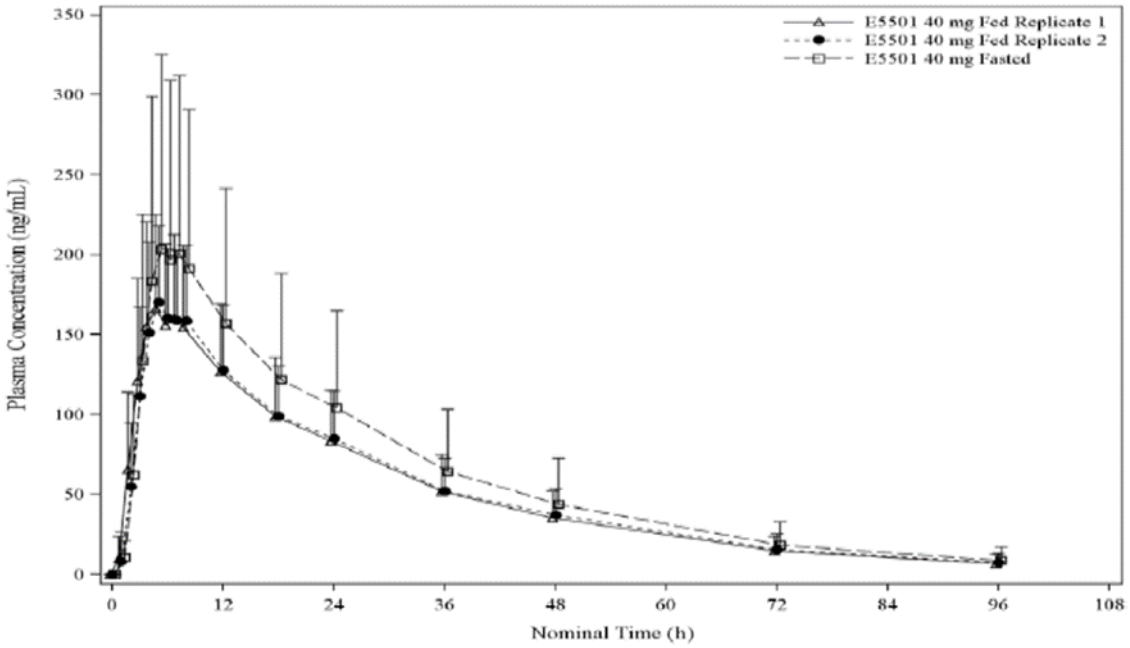
2.7.1.2.2.4　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験）

添付資料 5.3.1.2-3

本試験は、低脂肪食摂取後又は空腹時にアバトロンボパグ 40 mg を単回投与する、単施設、ランダム化、非盲検、3 期、部分的繰り返しデザイン試験である。試験の主要目的は、低脂肪食摂取後にアバトロンボパグ（2 × 20 mg 2G 製剤）を投与したときのアバトロンボパグの曝露量の個体間及び個体内変動を推定することである。副次目的は、低脂肪食摂取後にアバトロンボパグ 2G 製剤（2 × 20 mg 錠）を投与したときの空腹時投与と比較した相対的バイオアベイラビリティを評価することである。

単回投与 3 期（投与期 1、2 及び 3）で構成し、2 期は低脂肪朝食摂取後にアバトロンボパグを投与し、1 期は空腹時にアバトロンボパグ（2 × 20 mg 2G 錠剤）を投与した。

図 2.7.1-14　Treatment 別のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（017 試験）



Subjects were administered 3 single-dose 40-mg (2×20-mg) avatrombopag treatments, of which 2 were administered with a low-fat breakfast and 1 was administered following an overnight fast. Treatments were administered in 1 of 3 sequences: fed/fed/fasted, fed/fasted/fed, fasted/fed/fed. E5501 = avatrombopag.
Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017, Figure 14.2.1.2.

アバトロンボパグの t_{max} の中央値はいずれの Treatment 群でも投与後 5 時間であった（図 2.7.1-14 及び表 2.7.1-8）。$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、時間 0 から投与後 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}72h)}$）及び C_{max} の幾何平均値は食後に投与した 2 投与期で同程度であり、各投与期の値は空腹時投与群と比較しても同程度であった（10%未満の差）。半減期の平均（標準偏差）は 3 つの Treatment 間で同程度であり、19.1（3.98）～19.7（4.45）時間であった。個体内及び個体間変動は食後（低脂肪食）投与（表 2.7.1-21）の方が、空腹時投与と比較して小さかった。低脂肪食摂取後に投与することにより個体間変動が C_{max} で最大 62%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$で最大 52%減少した（表 2.7.1-8）。次の式により減少率（%）を算出した。

［空腹時の%変動係数 − 食後の%変動係数］ / ［空腹時の%変動係数］ × 100

表 2.7.1-21　アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときの薬物動態パラメータの個体内及び個体間変動（017 試験）

Parameter	Intrasubject Variability (Fed) (%CV[95% CI])	Intersubject Variability (Fed) (%CV[95% CI])
C_{max} (ng/mL)	20.9 (16.7 – 28.0)	39.9 (33.8 – 48.6)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	32.2 (25.6 – 43.6)	45.5 (38.5 – 55.7)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	30.0 (23.9 – 40.6)	44.5 (37.7 – 54.5)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng·h/mL)	28.7 (22.8 – 38.7)	43.1 (36.5 – 52.7)

Log-transformed PK parameters were fitted using mixed linear models with sequence, treatment condition (fed/fasted), and period as fixed effects and subject as a random effect. This model was used to estimate the intrasubject standard deviation for the fed group as the square root of the within-subject variance. A separate mixed effect model with replicate for the fed treatments only and period as fixed effect and subject as a random effect was used to estimate the intersubject standard deviation for the fed group as the square root of the between-subject variance.

%CV = sqrt(exp[SD**2 of log-transformed data]-1)*100.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0\text{-}72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, CV = coefficient of variation, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017, Table 14.2.3.2.

投与期を統合した食後投与と空腹時投与の間で、通常の生物学的同等性の判定基準（幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 と定義）は満たさなかったが、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び$AUC_{(0\text{-}72h)}$の幾何平均値の比（90% CI）は空腹時投与と統合した食後投与の間で同程度（10%未満の差）であった（表 2.7.1-22）。これらの結果からアバトロンボパグの相対的バイオアベイラビリティは食事の影響は受けないが、食事により曝露量の個体内変動が低減することが示された。

表 2.7.1-22　アバトロンボパグの薬物動態パラメータに対する低脂肪食の影響の解析（40 mg 単回投与、空腹時投与と統合した食後投与の比較）（017 試験）

Treatment Contrast (Test: Reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Fed: Fasted	C_{max} (ng/mL)	70	34	167	179	0.929 (0.747, 1.16)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	70	34	4740	4960	0.955 (0.759, 1.20)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	70	34	4540	4760	0.956 (0.762, 1.20)
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng·h/mL)	70	34	4320	4530	0.955 (0.764, 1.19)

Log-transformed PK parameters were fitted using a linear mixed effects model with sequence, treatment conditions (fed/fasted), and period as fixed effects and subject as a random effect.

Treatment group means, ratio of treatment group means and 90% CIs are presented on the back-transformed data.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0\text{-}72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, LS = least squares, N = number of subjects, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 14.2.3.1.

結論：

- アバトロンボパグのバイオアベイラビリティは、空腹時投与と比較して低脂肪食摂取の影響を受けなかった。
- アバトロンボパグの C_{max} 及び AUC の個体内及び個体間変動は、低脂肪食摂取後投与で低減した。

2.7.1.2.2.5　012 試験の食事の影響に関する結果

添付資料 5.3.1.2-5

本試験の副次目的は、試験のパート 1 で選択したアバトロンボパグのプロトタイプ 3G 製剤である [redacted]粉末経口懸濁液投与時のアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食摂取の影響を探索的に評価することである。本試験の主要目的及びそれに対する結果は 2.7.1.2.1.4 項に記した。3G 製剤は試験以後の開発継続は行わなかった。

アバトロンボパグ 3G 製剤である [redacted]粉末経口懸濁液 10 mg を食後単回投与したとき（Treatment F）のアバトロンボパグの曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）は、空腹時投与（Treatment C）と比較して低く（平均 C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$がそれぞれ 29%、23%及び 24%低値）、Treatment 間の差はいずれも統計的に有意であった。食後投与では吸収速度が遅延した（表 2.7.1-8）。食後投与時（Treatment F）の曝露量の個体間変動は、空腹時投与（Treatment C）と比較して大きかったが、統計的に有意な差ではなかった（個体間変動の F 検定の *P* 値は C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$でそれぞれ 0.089、0.140 及び 0.0988）。

感度分析として、3G 製剤 [redacted]粉末経口懸濁液を空腹時投与（30 mg）したときの値（Treatment E）を用量 10 mg に標準化し、食後投与時（Treatment F）と比較した場合でも、食後投与では空腹時投与よりもアバトロンボパグ曝露量が低く、個体間変動が大きいことが示された。

結論

- プロトタイプ 3G 製剤の [redacted]粉末経口懸濁液を食後投与したときのアバトロンボパグ平均薬物曝露量は、空腹時投与と比較して約 23%～29%低かった。
- プロトタイプ 3G 製剤の [redacted]粉末経口懸濁液を食後投与したときのアバトロンボパグの個体間変動（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の変動係数はそれぞれ 33.4%及び 40.1%）は、空腹時投与（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の変動係数はそれぞれ 21.9%及び 27.6%）よりも大きかったが、統計的に有意な差ではなかった。

2.7.1.2.2.6　015 試験の食事の影響に関する結果

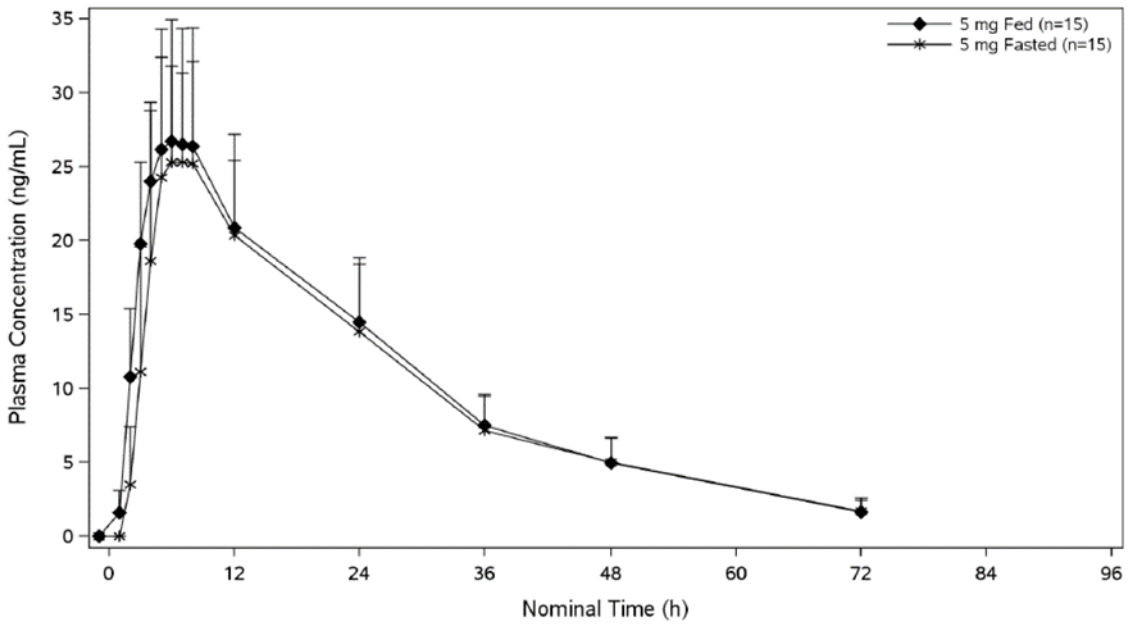
添付資料 5.3.3.1-4

本試験の副次目的は、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学パラメータを食後と空腹時で比較することにより、標準食（総カロリー：約 800 kcal、脂質：約 28%）の影響を評価することである。本試験の詳細な考察は 2.7.2.2.1.2 項に示すが、食事の影響の解析結果のみを以下に要約する。本試験では、健康な日本人成人男性を対象に、アバトロンボパグ 2G 製剤の 5 mg 錠

又は 20 mg 錠を用いて、5 mg（食後又は空腹時）、20 mg（食後）、40 mg（食後）及び 60 mg（食後）を単回投与した。投与期は合計 5 期で、被験者は各投与の 3 つの投与順のうちの 1 つにランダムに割付けした。

図 2.7.1-15 に、食後又は空腹時に 5 mg を単回投与したときのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移を示す。

図 2.7.1-15　食後及び空腹時にアバトロンボパグ 5 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（015 試験）



Fifteen subjects were randomized and orally administered avatrombopag 5-mg 2G tablet(s) in single doses on Day 1 of each of 3 Treatment Periods under fed conditions, and a 5-mg dose on Day 1 of Treatment Period 4 under fasted conditions. 2G = 2nd generation, n = number of subjects.
Source: Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Figure 14.2.1.1.2.

5 mg を投与したときのアバトロンボパグ血漿中濃度は、空腹時投与と食後投与で同程度であり、ほぼ重なった。アバトロンボパグを食後に投与したとき、曝露量は空腹時に同用量を投与したときと比較してわずかに（10%～11%）増加した（表 2.7.1-23）。幾何平均値の比の 90% CI は通常の生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内に含まれなかったが、被験者数が少ないことと空腹時投与でアバトロンボパグ曝露量のばらつきが大きかったことに起因すると考えられた。

表 2.7.1-23　食後及び空腹時に 5 mg のアバトロンボパグ 2G 製剤を単回投与したときの C_{max} 及び AUC に対する食事の影響に関する統計解析（015 試験）

Parameter	Geometric Least Square Means		Geometric LS Mean Ratio (Fed:Fasted)	90% Confidence Interval
	5 mg tablet (Fed) (N=15)	5 mg tablet (Fasted) (N=15)		
C_{max} (ng/mL)	28.3	25.5	1.11	(0.902, 1.37)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng·h/mL)	707	638	1.11	(0.916, 1.34)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	709	637	1.11	(0.909, 1.36)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	748	679	1.10	(0.910, 1.34)

Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with treatment group (fed or fasted) as fixed effects and subject as random effect.　Treatment group means, ratio of treatment group means, and 90% confidence intervals are presented on the back-transformed data.

2G = 2nd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0\text{-}72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 14.2.4.

C_{max} 及び AUC の個体間変動は、空腹時投与（%CV：41%～44%）で食後投与（%CV：20%～29%）よりも大きかった（表 2.7.1-8）。個体内変動も食後で小さく、すべての食後投与を統合した変動係数（%CV）は 16.9%～18.1%であった（表 2.7.1-27）。

結論（食事の影響のみ）：

- 5 mg（2G 製剤）を投与したときのアバトロンボパグの血漿中濃度は、空腹時投与と食後投与で同程度であった。
- 食後に投与した場合の個体間及び個体内変動は、空腹時に投与した場合よりも小さかった。

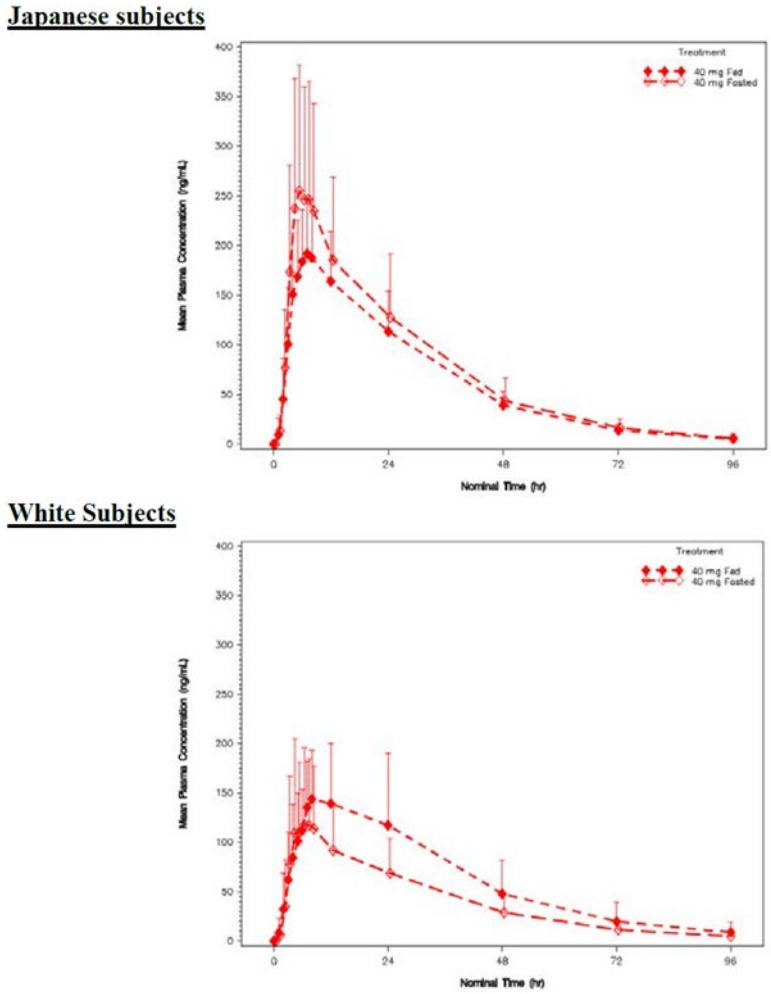
2.7.1.2.2.7　018 試験の食事の影響に関する結果

添付資料 5.3.3.3-2

本試験の副次目的は、健康な日本人及び白人被験者を対象に、食後及び空腹時投与した場合のアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用の類似性を評価することである。本試験で得られたアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約は、表 2.7.1-8 に示す。本試験の詳細な考察は 2.7.2.2.2.2 項に示すが、食事の影響に関する解析結果のみを以下に要約する。

健康な日本人及び白人の成人被験者に、2 × 20 mg（40 mg）又は 3 × 20 mg（60 mg）のアバトロンボパグ 2G 製剤を空腹時及び食後（高脂肪、高カロリー食）に投与した。

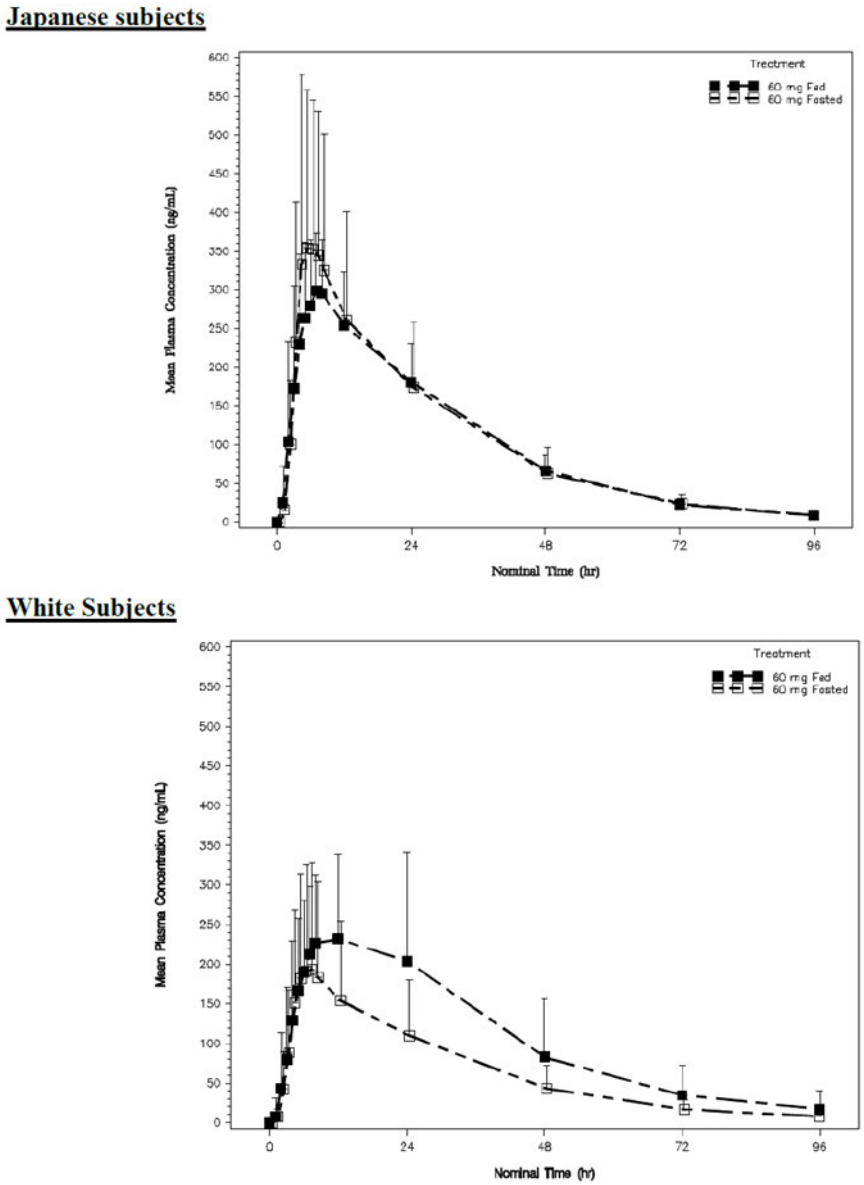
図 2.7.1-16　日本人及び白人被験者に 40 mg のアバトロンボパグ 2G 製剤を食後及び空腹時投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（018 試験）



In Study E5501-A001-018, Japanese subjects and white subjects were orally administered avatrombopag 20 mg tablets as a single 40-mg (2×20 mg) dose under fed (high-fat meal) and fasted conditions. PK Analysis Set: Japanese: 40 mg fed N=23, fasted N=18; White: 40 mg fed N=24, fasted N=21. 2G = 2nd generation, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Figure 14.2.1.4.1, Figure 14.2.1.4.2.

図 2.7.1-17　日本人及び白人被験者に 60 mg のアバトロンボパグ 2G 製剤を食後及び空腹時投与したときのアバトロンボパグ平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（018 試験）



In Study E5501-A001-018, Japanese subjects and white subjects were orally administered avatrombopag 20 mg tablets as a single 60-mg (3×20 mg) dose under fed (high-fat meal) and fasted conditions. PK Analysis Set: Japanese: 60 mg fed N=23, fasted N=18; White: 60 mg fed N=24, fasted N=20. 2G = 2nd generation, PK = pharmacokinetics.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Figure 14.2.1.4.3, Figure 14.2.1.4.4.

日本人被験者に 40 mg 及び 60 mg を食後投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は、空腹時に投与したときと同程度であったことから、日本人被験者ではアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響は軽微であることが示された（図 2.7.1-16、図 2.7.1-17 及び表 2.7.1-24）。白人被験者に対して食後に 2G 製剤を投与した場合、空腹時投与と比較して、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティの増大が認められた。

表 2.7.1-24　日本人及び白人被験者に 40 mg 又は 60 mg を単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態に対する食後投与と空腹時投与の比較解析（018 試験）

Parameter	Dose	N		Geometric LS Means		% Ratio Fed /Fasted	90% CI of % Ratio
		Test (Fed)	Reference (Fasted)	Test (Fed)	Reference (Fasted)		
Japanese Subjects							
C_{max} (ng/mL)	40 mg	23	18	199	238	83.9	(68.6, 103)
	60 mg	23	18	320	333	96.2	(78.6, 118)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	40 mg	23	18	5520	6000	91.9	(75.6, 112)
	60 mg	23	18	8940	8230	109	(89.4, 132)
$AUC_{(0-72h)}$ (ng·h/mL)	40 mg	23	18	5320	5790	91.9	(75.6, 112)
	60 mg	23	18	8620	7920	109	(89.5, 132)
$AUC_{(0-inf)}$ (h·ng/mL)	40 mg	23	18	5640	6130	91.9	(75.6, 112)
	60 mg	23	18	9130	8430	108	(89.2, 132)
White Subjects							
C_{max} (ng/mL)	40 mg	24	21	155	117	132	(107, 164)
	60 mg	24	20	263	183	144	(116, 179)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	40 mg	24	21	5020	3190	157	(127, 196)
	60 mg	24	20	8120	4620	176	(141, 219)
$AUC_{(0-72h)}$ (ng·h/mL)	40 mg	24	21	4780	3060	156	(126, 193)
	60 mg	23	20	7940	4450	178	(144, 222)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	40 mg	24	21	5210	3340	156	(126, 194)
	60 mg	23	20	8690	4840	180	(144, 224)

Natural log-transformed parameter fit by mixed model with fixed terms for dose (40 or 60 mg), fed status, and sequence as main effects, interaction term for dose by fed status. Subject included as a random effect.

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0-72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, LS = least squares, N = number of observations used in the analysis.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 14.2.3.3.3, Table 14.2.3.3.4.

高脂肪食摂取後にアバトロンボパグを投与すると、日本人被験者群と白人被験者群の双方で薬物動態の個体間変動が低減した（表 2.7.1-8）。その影響は日本人被験者の方が大きく、空腹時投与での C_{max} 及び AUC の変動係数（%CV）は 46%～53%、食後投与では 24%～31%であった。

結論

- 日本人被験者を対象に、アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を投与したとき、高脂肪食摂取はアバトロンボパグの吸収速度及び薬物曝露量に影響を与えなかった。
- 白人被験者では、アバトロンボパグを高脂肪食摂取後に単回投与すると、アバトロンボパグの吸収速度及び薬物曝露量が軽度に増大した。

2.7.1.2.3　絶対バイオアベイラビリティ試験

該当する試験は実施していない。

2.7.1.2.4　マスバランス試験（901 試験）

添付資料 5.3.3.1-3，添付資料 5.3.1.4-1

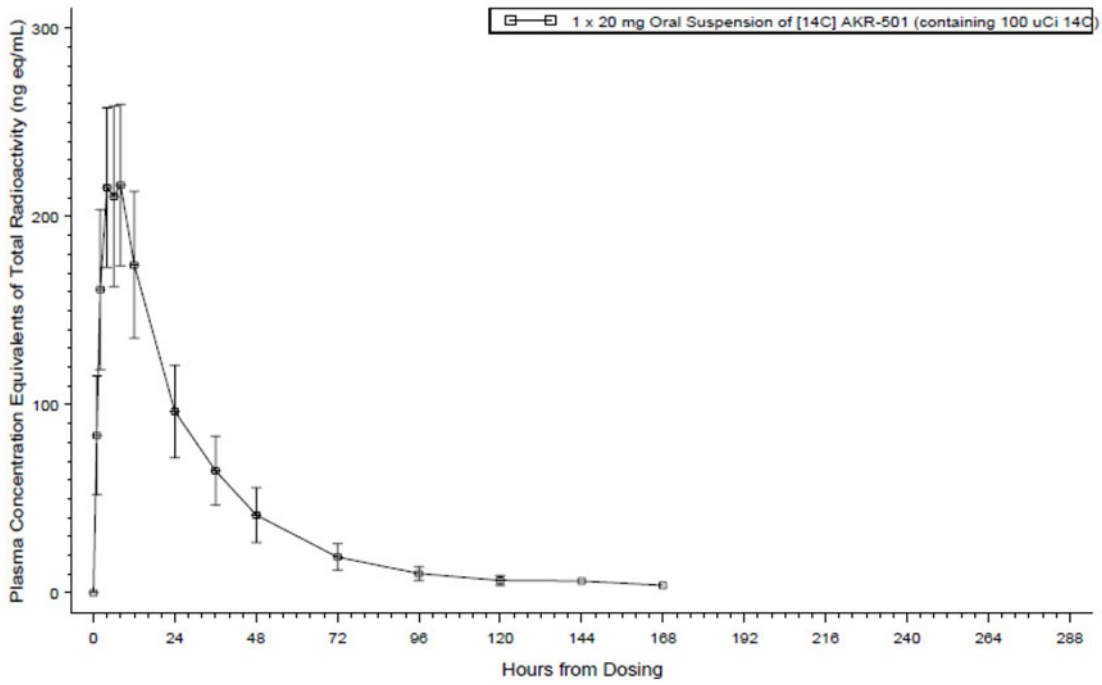
本試験は、健康な男性被験者 6 名を対象とする、20 mg の ^{14}C-標識アバトロンボパグ（[^{14}C]アバトロンボパグ）を用いた、第 1 相、非盲検、単回経口投与、マスバランス試験である。試験の目的は以下のとおりである。

- アバトロンボパグの代謝及び排泄の経路及びその程度を評価する。
- ヒトの血漿中、尿中及び糞中でのアバトロンボパグの代謝プロファイルを明らかにする。

本試験から得られた薬物動態及び代謝物プロファイルの結果は 2.7.2.2.1.3 項に要約し、本項では吸収に関する情報のみを考察する。

図 2.7.1-18 に、100 µCi の放射能標識体を含む［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの、血漿中濃度等価量としての総放射活性推移図を示す。総放射活性はすべての被験者で投与 192 時間後までにバックグラウンド値を下回った。平均最高血漿中放射能には投与 8 時間後に到達し、その後血漿レベルは多相性を示して低下した。

図 2.7.1-18　血漿中濃度等価量としての平均総放射能推移（算術平均±標準偏差）（901 試験）



In Study 501-PK-901, 6 healthy male subjects were administered 20-mg ^{14}C-avatrombopag (containing 100 µCi ^{14}C). Following dosing, blood was collected for analysis of ^{14}C-radioactivity. AKR-501 = avatrombopag, µCi = microcurie.

Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Figure 14.4.3.

［^{14}C］アバトロンボパグを単回投与したときの総放射能の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1-8 に要約した。t_{max} の中央値は 6 時間、平均 C_{max} は 222 ng·eq/mL、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$ の平均値はそれぞれ 6740 ng eq·h/mL 及び 6930 ng eq·h/mL であった。

糞検体の代謝プロファイルの評価から、投与量の約 44%に相当する 4-ヒドロキシ代謝物の存在が明らかになった。血漿中には代謝物は検出されなかった。これらの結果から、懸濁液製剤を経口投与すると、アバトロンボパグの投与量の少なくとも 44%が吸収されると推定された。

結論（吸収のみ）

- ［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したとき、投与 8 時間後に平均最高血漿中放射能に到達し、その後血漿レベルは多相性を示して減少した。
- 糞中にヒドロキシ代謝物として回収されたアバトロンボパグの量から、懸濁液製剤として経口投与したアバトロンボパグの少なくとも 44%は吸収された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤の影響

2.7.1.3.1.1　バイオアベイラビリティに対する製剤の影響

表 2.7.1-25　902 試験、005 試験及び 012 試験で使用したアバトロンボパグ製剤の薬物動態パラメータに対する解析結果の要約

Parameter (Geometric LS Means Ratios [90% CI])	Study				
	902[a]	005	012		
	10-mg Avatrombopag 1G tablet, fasted vs 10 mg 1G PFS, fasted	40-mg 2G tablet, fasted vs 40-mg (2x20 mg) 1G tablet, fasted	10-mg 3G cyclodextrin oral solution, fasted vs 10-mg 2G tablet, fasted	10-mg 3G [redacted] powder oral suspension, fasted vs 10-mg 2G tablet, fasted	10-mg 3G lipid-based oral suspension, fasted vs 10-mg 2G tablet, fasted
C_{max}	69.4 (59.1, 81.6)	2.59 (2.01, 3.35)	2.64 (2.15, 3.25)	2.51 (2.04, 3.08)	2.10 (1.67, 2.65)
$AUC_{(0-t)}$[b]	66.3 (56.1, 78.4)	–	2.82 (2.25, 3.52)	2.69 (2.16, 3.35)	2.18 (1.73, 2.73)
$AUC_{(0-inf)}$	66.6 (57.0, 77.8)	2.49 (1.96, 3.17)	2.72 (2.18, 3.38)	2.60 (2.09, 3.22)	2.10 (1.68, 2.61)

005 = Study E5501-A001-005, 012 = Study E5501-G000-012, 902 = Study 501-PK-902, 1G = 1st generation avatrombopag tablet, 2G = 2nd generation avatrombopag tablet, 3G = 3rd generation, $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, LS = least squares, PFS = avatrombopag powder for oral suspension,.

a) Results presented are geometric LS means ratios (%) for Study 501-PK-902.

b) Study 501-PK-902 uses the terminology $AUC_{(0-last)}$ for this parameter.

Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 14.2.1.3, Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 14.2.3, Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 14.2.3.1.

空腹時投与でのアバトロンボパグ（10 mg 投与時）の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、アバトロンボパグ懸濁液（PFS）で 1G 製剤よりも約 1.5 倍高かった（902 試験）。2G 製剤（2 × 20 mg 投与）を空腹時に投与したときのアバトロンボパグの曝露量は、1G 製剤と比較して約 2.5 倍高かった（2.7.1.2.1.2 項）（表 2.7.1-25）。

3 種類のプロトタイプ 3G 製剤はすべて 2G 製剤よりもアバトロンボパグの曝露量が高く、[redacted]粉末経口懸濁液とシクロデキストリン経口液では同程度の曝露量を示した（2.7.1.2.1.4 項）。しかしながら、2G 製剤で認められた薬物動態の個体間及び個体内変動が食後投与により低減したため、その後の 3G 製剤の開発は継続しなかった（2.7.1.2.2 項）。

012 試験で得られたアバトロンボパグ 2G 製剤（10 mg 投与時）の C_{max}、AUC 及び半減期は、005 試験で得られた 2G 製剤と同程度であった。

アバトロンボパグ各製剤間で吸収速度に大きな違いはなかった。902 試験、005 試験及び 012 試験で使用されたすべての製剤は、各試験内で同程度の t_{max} の中央値及び半減期であった。3 試験を通じて空腹時に投与した場合の半減期は 17.1～21.0 時間であったが、t_{max} の中央値は 4.0～8.0 時間であり、2G 製剤の 5 時間及び 6 時間（それぞれ 012 試験及び 005 試験）、1G 製剤の 6 時間及び 8 時間（それぞれ 005 試験及び 902 試験）、懸濁液（PFS）の 8 時間（902 試験）と比較して 3G 製剤では 4 時間及び 5 時間であり（012 試験）、最も短かった。ただし、これらの差は小さく、製剤の変更は吸収速度よりも吸収量に大きく影響した（表 2.7.1-25）。

2.7.1.3.1.2　薬物動態のばらつきに対する製剤の影響

C_{max} 及び AUC に関するアバトロンボパグの薬物動態のばらつきは、空腹時投与では懸濁液（PFS）、1G 製剤及び 2G 製剤で中程度から大きかった。902 試験（2.7.1.2.1.1 項）では、懸濁液（PFS）及び 1G 製剤共に薬物動態のばらつきが中程度であり、空腹時投与での変動係数（%CV）の推定値は 38%～49%であった（表 2.7.1-8）。005 試験（2.7.1.2.1.2 項）では、空腹時投与の 2G 製剤及び 1G 製剤の C_{max} 及び AUC に基づく薬物動態のばらつきは大きく、両製剤で同程度であった。薬物動態のばらつきは 012 試験の 3G 製剤では小さく、3G 製剤シクロデキストリン経口液及び 3G 製剤 [redacted]粉末経口懸濁液の変動係数（%CV）の推定値は空腹時投与で約 20%～30%であった。

012 試験（2.7.1.2.1.4 項）の 3 種類のプロトタイプ 3G 製剤すべてで、薬物動態のばらつき（%CV）は中程度から小さく、C_{max} 及び AUC に対する変動係数（%CV）の推定値は 21.9%～44.5%であった。この試験の空腹時投与で最もばらつきが小さかったのは、10 mg の 3G 製剤[redacted]粉末経口懸濁液（C_{max} 21.9%）及び 10 mg の 3G シクロデキストリン経口液（C_{max} 23.6%）であった。

007 試験（2.7.1.2.1.3 項）でも 2G 製剤の両ロットで AUC の個体内変動が大きく、（被験者内で）繰り返したいずれの空腹時投与でも AUC の差は最大 7 倍及び最大 4 倍であった。

複数の試験で評価した食後投与では、2.7.1.3.3 項に要約するとおり、薬物動態のばらつきは 2G 製剤で一貫して顕著に小さかった。概して、1G 製剤及び 3G 製剤を食後投与したときの C_{max} 及び AUC のばらつきは、2G 製剤を食後投与したときと同程度であった。

2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティに関する結果の概要

2.7.1.3.2.1　一般的なバイオアベイラビリティ

相対的バイオアベイラビリティを評価した 902 試験、005 試験、007 試験及び 012 試験で得られた薬物動態パラメータを表 2.7.1-8 に示す。本項では、バイオアベイラビリティ試験のうち 2.7.1.3 項内の他項で比較を行わなかった点について考察する。

007 試験（2.7.1.2.1.3 項）では、曝露量の再現性及び製造工程による一貫性を評価するために、2 ロットのアバトロンボパグ 2G 錠剤（Lot [redacted] 及び Lot [redacted]）を比較した。2.7.1.2.1.3 項に示したとおり、007 試験では、評価した製造ロットに関係なく薬物動態の個体間及び個体内変動が比較的大きかった（%CV > 60%）。薬物動態のばらつきに対して被験者数が少なかったため、2 種類の製造ロットは幾何平均値の比に基づいた通常の生物学的同等性の判定基準（80%～125%）を満たさなかった。しかしながら、対照投与群の個体内変動を考慮して基準範囲を設定した場合、2 つのロットが同等であることが示された（2.7.1.2.1.3 項）。

2.7.1.3.2.2　薬物動態のばらつき

上述の試験のすべてで、空腹時の 2G 製剤投与でアバトロンボパグの薬物動態の個体内変動は中程度から大きかった。このばらつきは食後投与することで低減された。

2.7.1.3.3　食事の影響

2.7.1.3.3.1　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

表 2.7.1-26 に 005 試験、010 試験、015 試験、017 試験及び 018 試験で得られたバイオアベイラビリティに対する食事の影響に関する統計解析の要約を示す。市販予定製剤（2G 製剤、20 mg 錠）の食事の影響は、010 試験、017 試験及び 018 試験で評価した。プロトタイプ 3G 製剤は開発継続に至らなかったため、012 試験は表に含めなかった。同じく、1G 製剤も開発を継続しなかったため、902 試験も表に含めなかった。

表 2.7.1-26　2G 製剤（市販用製剤）を用いたアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響に関する解析の要約（005、010、015、017 及び 018 試験）

Parameter (Geometric LS Means Ratio [90% CI])	Study								
	005	010[a]		015[b]	017[c]	018[d]			
	40-mg 2G tablet Fed:Fasted[e]	40-mg (2×20-mg) 2G Lot [redacted] Fed: Fasted	40-mg (2×20-mg) 2G Lot [redacted] Fed: Fasted	5-mg 2G tablet Fed: Fasted	40-mg (2×20-mg) 2G tablet Fed: Fasted	40-mg (2×20-mg) 2G tablet Fed: Fasted		60-mg (3×20-mg) 2G tablet Fed: Fasted	
						Japanese	White	Japanese	White
Meal type	High-fat meal	High-fat meal	High-fat meal	Standard-fat meal	Low-fat meal	High-fat meal	High-fat meal	High-fat meal	High-fat meal
C_{max} (ng/mL)	1.23 (0.94, 1.62)	0.990 (0.824,1.19)	1.08 (0.898,1.30)	1.11 (0.902, 1.37)	0.929 (0.747,1.16)	83.9 (68.6, 103)	132 (107, 164)	96.2 (78.6, 118)	144 (116, 179)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	–	–	–	1.11 (0.909 ,1.36)	0.956 (0.762,1.20)	91.9 (75.6, 112)	157 (127, 196)	109 (89.4, 132)	176 (141, 219)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	1.23 (0.96, 1.59)	1.08 (0.887,1.30)	1.21 (1.00, 1.47)	1.10 (0.910, 1.34)	0.955 (0.759,1.20)	91.9 (75.6, 112)	156 (126, 194)	108 (89.2, 132)	180 (144, 224)
$AUC_{(0-72h)}$ (ng·h/mL)	–	–	–	1.11 (0.916, 1.34)	0.955 (0.764, 1.19)	91.9 (75.6, 112)	156 (126, 193)	109 (89.5, 132)	178 (144, 222)

Geometric treatment group means, ratio of treatment group means and 90% CIs are presented on the back-transformed data for all studies.

Subjects in the fed state were administered a high-fat meal, except for Study E5501-J081-015 in which subjects received a standard calorie meal (800 kcal, 28% fat) and Study E5501-A001-017 in which subjects received a low-fat meal.

005 = Study E5501-A001-005, 010 = Study E5501-G000-010, 015 = Study E5501-J081-015, 017 = Study E5501-A001-017, 018 = Study E5501-A001-018, 2G = 2nd generation avatrombopag tablet, $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0-72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, LS = least squares, PK = pharmacokinetics.

a) Statistical analyses performed on log-transformed data using a mixed model including terms for treatment lot and period as fixed effects and subject and food status as random effects.

b) Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effects model with treatment group (fed/fasted) as fixed effects and subject as random effect.　Treatment group means, ratio of treatment group means, and 90% confidence intervals presented on the back-transformed data.

c) Log-transformed PK parameters were fitted using a linear mixed effect model with sequence, period, and treatment group (fed/fasted) as fixed effects and subject as random effect.

d) Natural log-transformed parameter fit by mixed model with fixed terms for dose (40 mg or 60 mg), fed status, and sequence as main effects, interaction term for dose by fed status. Subject included as random effect.

e) Fed rechallenge results are presented:　The subjects who had data below the limit of quantification throughout the PK sampling timepoints (fed conditions) are replaced with their rechallenge data for pharmacokinetic evaluations.

Source: Module 5.3.1.2-6 Study 005 CSR, Table 14.2.3; Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.2.3.1; Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 14.2.4; Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 14.2.3.1; Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 14.2.3.3.3, Table 14.2.3.3.4.

010 試験（2.7.1.2.2.3 項）及び 017 試験（2.7.1.2.2.4 項）では、食事の種類（高脂肪食又は低脂肪食）に関わらず、アバトロンボパグの平均 C_{max} 又は AUC に対して、臨床的に意味のある影響は認められなかった。食後投与による重要な影響は、個体間及び個体内変動の低減である。食後投与によるばらつきの低減は顕著（約 50%）であったが、バイオアベイラビリティには概ね影響がなかった。これらの所見は、アバトロンボパグの小腸上部の通過時間が遅延したことによると考えられる。アバトロンボパグは溶解性及び膜透過性が低い。加えて、ラットを用いた薬物吸収試験［2.6.4.1.1 項］において、経口投与したアバトロンボパグは小腸上部から中間部で大部分が吸収されることが示唆された。そのため、食事による小腸上部通過の遅れは消化管からの吸収量を増加させると考えられるが、この効果は摂取する食事の脂肪含量に依存しない。吸収速度又は吸収量に影響せずに薬物動態のばらつきを低減させた別の理由として、アバトロンボパグの in vivo での溶出のばらつき低減が考えられる。

005 試験（2.7.1.2.2.2 項）の 2G 製剤で観察されたアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに対する食事の影響は、010 試験及び 017 試験と同程度であった。日本で実施した 015 試験では、市販する予定のない 2G 製剤の 5 mg 錠を使用した。それまでのデータと同様、日本人被験者でアバトロンボパグの平均 C_{max} 又は AUC のいずれに対しても明確な食事の影響は認められなかった。一方、日本人での薬物動態及び薬力学の確認ブリッジング試験である 018 試験（2.7.1.2.2.7 項）では、高脂肪食とともに 40 mg 及び 60 mg（2G 製剤の 20 mg 錠を複数使用）を投与した場合のバイオアベイラビリティは白人被験者で増大したのに対して、日本人被験者での結果は先の 015 試験の結果と同様であった。この試験でバイオアベイラビリティに対する食事の影響が白人被験者のみに認められた相違は、白人被験者の空腹時投与での C_{max} 及び AUC が他の試験と比較して異常に低かったことによるもので、白人被験者でのみ「真の」食事の影響が認められるわけではないと考えられる。一方、白人被験者で認められた食後投与時の血漿中曝露量は、他の試験の空腹時投与の曝露量の分布と重なっていた。得られた結果より総合的に判断すると、アバトロンボパグの食後投与は吸収速度又は吸収量に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられ、このことは、投与前に摂取した食事の種類（低脂肪食又は高脂肪食）に関係なく同様であると考えられた。

2.7.1.3.3.2　薬物動態の個体内変動に対する食事の影響

表 2.7.1-27 に 007 試験、010 試験、015 試験及び 017 試験で評価した薬物動態パラメータの個体内変動を要約する。007 試験の空腹時投与の結果は、一覧に示した他の試験の結果と比較するために示す。

表 2.7.1-27　アバトロンボパグのバイオアベイラビリティの個体内変動（%CV）に対する食事の影響に関する解析の要約（007、010、015 及び 017 試験）

PK Parameter (%CV)	007[a]				010[b]		015[c]		017[d]	
	1×40-mg Avatrombopag 2G tablet[e]				2×20-mg (40-mg) Avatrombopag 2G tablet		5-mg Avatrombopag 2G tablet		2×20-mg (40-mg) Avatrombopag 2G tablet	
	Lot [redacted] (A)		Lot [redacted] (B)							
	Fasted	Fed[f]	Fasted	Fed[f]	Fasted	Fed	Fasted[g]	Fed[h]	Fasted[g]	Fed
C_{max}	73.1	—	62.9	—	71.9	33.4	—	16.9	—	20.9
$AUC_{(0-t)}$	67.2	—	60.9	—	—	—	—	18.1	—	30.0
$AUC_{(0-inf)}$	67.7	—	60.0	—	74.5	36.9	—	17.8	—	32.2
$AUC_{(0-72h)}$	—	—	—	—	—	—	—	17.4	—	28.7

Subjects in the fed state were administered a high-fat meal in Study E5501-G000-010; subjects in Study E5501-J081-015 received a medium-fat meal (800 kcal, 28% fat); subjects in Study E5501-A001-017 received a low-fat meal. %CV=sqrt(exp[SD**2 of log-transformed data]-1)*100 except for Study 007 where %CV=sqrt(exp[mean square error]-1)*100 in the PROC MIXED output.

007 = Study E5501-A001-007, 010 = Study E5501-G000-010, 015 = Study E5501-J081-015,

017 = Study E5501-A001-017, 2G = 2nd generation avatrombopag tablet, $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0-72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, CV = coefficient of variation, PK = pharmacokinetics.

a) Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect.

b) Statistical analysis performed on log-transformed data using a mixed model including terms for treatment lot and period as fixed effects and subject and food status as random effects.

c) Log-transformed PK parameters (based on 5, 20, 40, and 60 mg) were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment group (dose fed) as fixed effects and subject as random effect.

d) Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect linear model with sequence, period, and treatment group (fed/fasted) as fixed effects and subject as repeated random effect.

e) Combined results shown, taken as the average across all parameters for the treatment group.

f) There was no fed condition in Study 007.

g) Intrasubject variability was not assessed in the fasted state.

h) Combined intrasubject variability (%CV) presented for 5-, 20-, 40- and 60-mg 2G tablet doses in the fed condition.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.2.3.2, Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.2.3.3, Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 14.2.5.2, Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 14.2.3.2.

010 試験（2.7.1.2.2.3 項）では、2G 製剤を食後投与したときのアバトロンボパグの薬物動態の個体内変動は、空腹時投与時と比較して低下し（約 52%低下）、その差は統計的に有意であった（$P < 0.01$、F 検定）。重要な点として、017 試験（低脂肪食）、015 試験（標準脂肪食）及び高脂肪食後のバイオアベイラビリティを評価したその他の食事の影響試験で示されたとおり、食事の種類に関わらず個体内変動が低減した。

日本人被験者でも、2G 製剤を繰り返し投与したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティの個体間及び個体内変動は、食後投与では空腹時投与と比較して小さかった（2.7.1.2.2.6 項）。

2.7.1.3.3.3　薬物動態の個体間変動に対する食事の影響

表 2.7.1-28 に、007 試験、005 試験、010 試験、015 試験、017 試験及び 018 試験で得られた薬物動態パラメータの個体間変動を要約する。007 試験の空腹時投与の結果は、他の試験の食後投与の結果と比較するために示す。プロトタイプの 3G 製剤である [redacted]粉末経口懸濁液を投与したときのアバトロンボパグの吸収に対する食事の影響も検討したが、3G 製剤は開発継続に至らなかったため表には含めなかった。

アバトロンボパグ曝露量の個体間変動（%CV）は、2G 製剤を食後に投与した場合、空腹時投与と比較して一貫して低下（約 50%低下）した（005 試験、010 試験、015 試験、017 試験及び 018 試験）。

表 2.7.1-28　アバトロンボパグのバイオアベイラビリティの個体間変動（%CV）に対する食事の影響に関する解析の要約（007、005、010、015、017 及び 018 試験）

PK Parameter (%CV)	Study																	
	007[a]				005		010[b]				015[c]		017[d]		018			
	1×40-mg Avatrombopag 2G tablet				1×40-mg Avatrombopag 2G tablet		2×20-mg (40-mg) Avatrombopag 2G tablet[e]				5-mg Avatrombopag 2G tablet[f]		2×20-mg (40-mg) Avatrombopag 2G tablet		Avatrombopag 2G (20-mg) tablet			
	Lot [redacted] (A)[g]		Lot [redacted] (B)[g]				Lot [redacted]		Lot [redacted]						Japanese (2×20 mg [40-mg], [3×20 mg [60-mg])		White (2×20 mg [40-mg], 3×20 mg [60-mg])	
	Fast	Fed[h]	Fast	Fed[h]	Fast	Fed[i]	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast[j]	Fed[k]	Fast	Fed	Fast[l]	Fed[l]	Fast[l]	Fed[l]
C_{max} (ng/mL)	72.7	—	64.3	—	83.2	36.0	45.7	28.3	59.1	31.1	44.3	19.6	79.3	39.9	46.1, 53.0	26.0, 28.1	59.5, 60.1	38.2, 42.8
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	66.7	—	61.5	—	87.3	42.4	54.4	34.8	57.7	36.8	44.3	28.5	80.3	44.5	47.7, 51.9	30.3, 23.7	52.1, 60.5	56.1, 66.2
$AUC_{(0-inf)}$ (n·h/mL)	67.1	—	59.9	—	87.5	43.3	55.6	35.7	58.4	35.1	40.8	26.3	80.9	45.5	47.9, 51.7	30.5, 23.8	51.9, 60.8	60.4, 71.1
$AUC_{(0-72h)}$ (ng·h/mL)	—	—	—	—	–	–	–	–	–	–	41.3	24.7	79.1	43.1	47.6, 52.0	30.0, 23.7	52.0, 60.1	53.3, 62.3

Subjects in the fed state were administered a high-fat meal in Study E5501-G000-010; subjects in Study E5501-J081-015 received a medium-fat meal (800 kcal, 28% fat); subjects in Study E5501-A001-017 received a low-fat meal. %CV=sqrt(exp[SD**2 of log-transformed data]-1)*100.

007 = Study E5501-A001-007, 005 = Study E5501-A001-005, 010 = Study E5501-G000-010, 015 = Study E5501-J081-015,

017 = Study E5501-A001-017, 018 = Study E5501-A001-018, 2G = 2nd generation avatrombopag tablet, $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to the last measurable concentration after dosing, $AUC_{(0-72h)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time to time 72 hours after the last dose, $AUC_{(0-inf)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero time extrapolated to infinity, %CV = coefficient of variation, PK = pharmacokinetics.

a) Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect.

b) Statistical analysis performed on log-transformed data using a mixed model including terms for treatment lot and period as fixed effects and food status as random effects.

c) Log-transformed PK parameters (based on 5-, 20-, 40-, and 60-mg doses) were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment group (dose fed) as fixed effects and subject as random effect.
d) Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect linear model with sequence, period, and treatment group (fed/fasted) as fixed effects and subject as repeated random effect.
e) Pooled data are presented.
f) Log-transformed PK parameters were fitted using a mixed effect model with treatment group (fed/fasted) as fixed effects and subject as random effect.
g) Combined replicate data presented, taken as the average across all parameters for the treatment group.
h) There was no fed condition in Study 007.
i) Fed rechallenge data presented:　The subjects who had data below the limit of quantification throughout the PK sampling timepoints (fed conditions) are replaced with their rechallenge data for PK evaluations.
j) Only the 5-mg dose was administered in the fasted condition.
k) Fed and fasted results are for the 5-mg dose only for comparison as only the 5-mg dose was administered in the fasted state.
l) Fed and fasted results quoted are for the 40- and 60-mg doses, respectively, since the 20-mg dose was not administered in the fasted state.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.2.2; Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 14.2.2: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4; Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.5; Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 14.2.2, Table 14.2.3.2; Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 14.2.2.1.

2.7.1.4　付録

なし。

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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 8
2.7.2　臨床薬理の概要 10
2.7.2.1　背景及び概観 10
2.7.2.1.1　アバトロンボパグの臨床薬理試験 10
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要 12
2.7.2.1.3　臨床薬理試験の概要 12
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1　健康成人での薬物動態及び薬力学的評価 15
2.7.2.2.1.1　単回投与試験（CL-001 試験） 15
2.7.2.2.1.2　日本人での単回投与試験（015 試験） 18
2.7.2.2.1.3　マスバランス試験（901 試験） 20
2.7.2.2.1.4　反復投与試験（CL-002 試験） 23
2.7.2.2.2　内因性要因を検討した試験 28
2.7.2.2.2.1　日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（006 試験） 28
2.7.2.2.2.2　日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（018 試験） 34
2.7.2.2.3　バイオアベイラビリティ及び食事の影響 42
2.7.2.2.3.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験） 42
2.7.2.2.3.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs. 1G 製剤）（005 試験） 42
2.7.2.2.3.3　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤のロット間比較）（007 試験） 42
2.7.2.2.3.4　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験） 42
2.7.2.2.3.5　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験） 43
2.7.2.2.3.6　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験） 43
2.7.2.2.4　外因性要因を検討した薬物動態試験 43
2.7.2.2.4.1　薬物相互作用試験（ベラパミル及びシクロスポリン）（008 試験） 43
2.7.2.2.4.2　薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）（019 試験） 48
2.7.2.2.5　Thorough QT 試験（001 試験） 61
2.7.2.2.6　母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析 63
2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態及び PK/PD 解析 1（CPMS-E5501-001R-v3.0） 66
2.7.2.2.6.2　最終母集団薬物動態及び PK/PD 解析（CPMS-E5501-005R-v1.0） 67
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.2.3.1　吸収 78
2.7.2.3.2　分布 78
2.7.2.3.3　代謝及び排泄 79
2.7.2.3.4　基本的薬物動態特性 80
2.7.2.3.4.1　単回投与（健康成人） 80

2.7.2.3.4.2　反復投与（血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者）.....81
2.7.2.3.4.3　個体内及び個体間変動.....82
2.7.2.3.5　内因性要因.....82
2.7.2.3.5.1　民族.....82
2.7.2.3.5.2　年齢、性別、及び体重.....87
2.7.2.3.5.3　肝機能障害.....87
2.7.2.3.5.4　腎機能障害.....88
2.7.2.3.6　外因性要因.....90
2.7.2.3.6.1　併用薬の薬物動態に及ぼすアバトロンボパグの影響.....90
2.7.2.3.6.2　アバトロンボパグの薬物動態に及ぼす併用薬の影響.....91
2.7.2.3.7　QTc 間隔に対する影響.....92
2.7.2.3.7.1　臨床試験（Thorough QT 試験）.....92
2.7.2.3.7.2　母集団 PK/PD 解析結果を用いた Concentration-QTc 解析.....92
2.7.2.3.8　PBPK モデリング及びシミュレーション.....95
2.7.2.3.9　曝露－有効性及び曝露－安全性関係の解析.....95
2.7.2.3.10　用法・用量の選択.....95
2.7.2.3.11　要約及び結論.....97
2.7.2.3.12　添付文書での推奨事項.....97
2.7.2.4　特別な試験.....98
2.7.2.5　付録.....99

表目次

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約.....14
表 2.7.2-2　単回投与時のアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（CL-001 試験）...16
表 2.7.2-3　アバトロンボパグを単回投与したときの薬力学パラメータ（血小板数のベースラインからの変化）の要約（CL-001 試験）.....17
表 2.7.2-4　アバトロンボパグを食後単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（015 試験）.....20
表 2.7.2-5　血漿中総放射能の薬物動態パラメータの要約（901 試験）.....22
表 2.7.2-6　尿中及び糞中に回収されたアバトロンボパグの投与量に対する割合の要約(901 試験）.....23
表 2.7.2-7　単回投与及び反復投与時のアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（CL-002 試験）.....26
表 2.7.2-8　単回投与及び反復投与時の薬力学パラメータ（血小板数のベースラインからの変化量）の要約（CL-002 試験）.....27

表 2.7.2-9　アバトロンボパグ単回投与時の薬物動態パラメータの要約（006 試験）.....32
表 2.7.2-10　民族別及び全被験者のアバトロンボパグの用量比例性に関する統計解析（006 試験）.....33
表 2.7.2-11　民族別及び全被験者のアバトロンボパグ 10 mg 反復投与時の薬物動態パラメータの要約（006 試験）.....34
表 2.7.2-12　日本人被験者と白人被験者にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態の比較解析結果（ベースライン体重を共変量として組み込んでいない）（018 試験）.....38
表 2.7.2-13　日本人被験者と白人被験者にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態の比較解析結果（ベースライン体重を共変量として組み込んだ）（018 試験）.....39
表 2.7.2-14　日本人被験者及び白人被験者にアバトロンボパグ 20、40、及び 60 mg を食後単回投与したときの用量比例性の解析（018 試験）.....40
表 2.7.2-15　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（008 試験）.....46
表 2.7.2-16　アバトロンボパグ単独投与時、ベラパミル併用投与時及び CsA 併用投与時のアバトロンボパグの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）の比較解析（008 試験）.....47
表 2.7.2-17　アバトロンボパグを単独投与又はフルコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグ薬物動態パラメータの要約（019 試験）.....53
表 2.7.2-18　アバトロンボパグを単独投与又はフルコナゾールと併用投与したときの薬力学パラメータの統計解析結果（019 試験）.....54
表 2.7.2-19　アバトロンボパグを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（019 試験）.....56
表 2.7.2-20　アバトロンボパグを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときの薬力学パラメータの統計解析結果（019 試験）.....57
表 2.7.2-21　アバトロンボパグを単独投与又はリファンピシンと併用投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（019 試験）.....59
表 2.7.2-22　アバトロンボパグを単独投与又はリファンピシンと併用投与したときの薬力学パラメータの統計解析結果（019 試験）.....60
表 2.7.2-23　アバトロンボパグ 100 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの ΔΔQTcF の解析（001 試験）.....63
表 2.7.2-24　母集団薬物動態及び PK/PD 解析に含めた試験の要約.....65
表 2.7.2-25　母集団薬物動態パラメータ（母集団薬物動態及び PK/PD 解析 1）.....66
表 2.7.2-26　母集団 PK/PD パラメータ（母集団薬物動態及び PK/PD 解析 1）.....67
表 2.7.2-27　母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者特性（連続変数）.....70
表 2.7.2-28　母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者特性（カテゴリー変数）.....71
表 2.7.2-29　アバトロンボパグの最終母集団薬物動態パラメータ.....73

表 2.7.2-30　母集団 PK/PD 解析に用いた被験者の被験者特性（連続変数）.....74
表 2.7.2-31　母集団 PK/PD 解析に用いた被験者の被験者特性（カテゴリー変数）.....74
表 2.7.2-32　アバトロンボパグの最終母集団 PK/PD パラメータ.....76
表 2.7.2-33　日本人健康被験者にアバトロンボパグ 20、40 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態パラメータ（018 試験）.....81
表 2.7.2-34　慢性肝疾患患者での用量別にみたアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（310 試験及び 311 試験）.....81
表 2.7.2-35　健康被験者にアバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動の要約.....82
表 2.7.2-36　慢性肝疾患患者での QTcF 間隔に対する PK/PD モデルの母集団パラメータ推定値（202、204、310、及び 311 試験）.....94
表 2.7.2-37　ベースライン血小板数に応じてアバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの血小板数が 50×10^9/L 及び 200×10^9/L を超える被験者の割合（%）.....97

図目次

図 2.7.2-1　用量群別のベースラインからの平均血小板数変化量（算術平均±標準偏差）（CL-001 試験）.....18
図 2.7.2-2　アバトロンボパグを食後単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（015 試験）.....19
図 2.7.2-3　血漿中濃度等量としての平均総放射能推移（算術平均±標準偏差）（901 試験）.22
図 2.7.2-4　Day 1 及び Day 14 での用量群別のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均）（CL-002 試験）.....25
図 2.7.2-5　用量群別のベースラインからの血小板数の平均変化量（算術平均±標準偏差）（CL-002 試験）.....27
図 2.7.2-6　アバトロンボパグ 10 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=26）（006 試験）.....30
図 2.7.2-7　アバトロンボパグ 40 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=25）（006 試験）.....31
図 2.7.2-8　アバトロンボパグ 80 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=25）（006 試験）.....31
図 2.7.2-9　アバトロンボパグ 10 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 7 での平均血漿中濃度推移（算術平均）（N=26）（006 試験）.....33
図 2.7.2-10　日本人被験者及び白人被験者にアバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を食後投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（018 試験）.....37

図 2.7.2-11　日本人被験者（左図）及び白人被験者（右図）にアバトロンボパグを投与したときの血小板数のベースラインからの平均変化量推移（算術平均）（018 試験）.....41
図 2.7.2-12　アバトロンボパグ単独投与時、ベラパミル併用投与時及び CsA 併用投与時のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（008 試験）.....45
図 2.7.2-13　アバトロンボパグ単独投与時、ベラパミル併用投与時及び CsA 併用投与時のベースラインからの平均血小板数変化量の推移（算術平均±標準偏差）（008 試験）..48
図 2.7.2-14　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はフルコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（上図：普通軸、下図：片対数軸）（019 試験）.....52
図 2.7.2-15　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はフルコナゾールと併用投与したときの平均血小板数の推移（019 試験）.....54
図 2.7.2-16　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はイトラコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（上図：普通軸、下図：片対数軸）（019 試験）.....55
図 2.7.2-17　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はイトラコナゾールと併用投与したときの平均血小板数の推移（019 試験）.....57
図 2.7.2-18　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はリファンピシンと併用投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（上図：普通軸、下図：片対数軸）（019 試験）.....58
図 2.7.2-19　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はリファンピシンと併用投与したときの平均血小板数の推移（019 試験）.....60
図 2.7.2-20　アバトロンボパグ 100 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=46）（001 試験）.....62
図 2.7.2-21　アバトロンボパグ血漿中濃度に対する ΔΔQTcF（001 試験）.....63
図 2.7.2-22　母集団 PK/PD 解析に用いた Life-span モデル.....76
図 2.7.2-23　体重 50 kg 及び 100 kg の慢性肝疾患患者に 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの予測血漿中濃度推移と予測血小板数推移のシミュレーション.....77
図 2.7.2-24　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与したときのアルブミン濃度の違いによる予測血小板数推移のシミュレーション.....77
図 2.7.2-25　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与したときの TPO 濃度の違いによる予測血小板数推移のシミュレーション.....77
図 2.7.2-26　ヒトでのアバトロンボパグの代謝及び排泄経路.....80
図 2.7.2-27　民族ごとの見かけのクリアランス（CL/F）のボックスプロット（最終母集団薬物動態解析）.....84
図 2.7.2-28　処置日での血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロット、ベースライン血小板数：40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満（Full Analysis Set）.....85

図 2.7.2-29　処置日での血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロット、ベースライン血小板数：40×10^9/L 未満（Full Analysis Set）.....86
図 2.7.2-30　アバトロンボパグの経口クリアランス（CL/F）と肝機能障害の程度の関係.....88
図 2.7.2-31　アバトロンボパグの CL/F と腎機能障害の程度の関係.....90
図 2.7.2-32　慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグ初回投与時からの時間に対するΔΔQTcF 測定値（202、204、310、及び 311 試験）.....93
図 2.7.2-33　慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグ濃度と ΔΔQTcF の関係（202、204、310、及び 311 試験）.....94
図 2.7.2-34　ベースライン血小板数に応じて、アバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき予測平均血小板数推移.....96

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
1G	1st generation	第 1 世代
2G	2nd generation	第 2 世代
3G	3rd generation	第 3 世代
ALAG	lag time in absorption	吸収のラグタイム
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-72)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours	0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-inf)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of the last measurable concentration	0 時間から最終濃度定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	area undere the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	area under the effect curve for platelet count	血小板数に対する効果曲線下面積
$AUEC_{(0-28d)}$	area under the effect curve for platelet count from time zero to Day 28	時間 0 から Day 28 までの血小板数に対する効果曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistant protein	－
BCS	biopharmaceutics classification system	－
BSEP	bile salt export pump	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CsA	cyclosporine	シクロスポリン
CTP	Child-Turcotte-Pugh	Child-Turcotte-Pugh
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D1	duration of zero-order absorption	0 次吸収時間
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
E_{max}	maximum platelet counts after dosing	投与後の最大血小板数
EPPC	erythrocyte/plasma partition coefficient	赤血球／血漿分配係数
ETR	erythrocyte transfer ratio	赤血球移行比
F1	factor for bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
INR	international normalized ratio	プロトロンビン国際標準化比
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
Kin	zero-order production rate of platelet precursors	血小板前駆体の 0 次産生速度

Kout (KT)	1st-order maturation rate constant of platelet precursors	血小板前駆体の 1 次成熟速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MELD	model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
MRP	multidrug resistance protein	－
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数を補正した QT
QTcF	QTc interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT
SLOP	avatrombopag plasma concentration related to the increase in production of platelet precursors through a linear proportionality constant	アバトロンボパグの血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TE_{max}	observed time of maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing in each treatment period	血小板数の最大増加到達時間
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
$\%\Delta E_{max}$	percent maximum change from Baseline in platelet count	血小板数のベースラインからの最大変化率
ΔE_{max}	maximum change from Baseline in platelet count	血小板数のベースラインからの最大変化量
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　アバトロンボパグの臨床薬理試験

アバトロンボパグの臨床薬理試験は、消失経路を明らかにすること、臨床的に重要な薬物相互作用（DDI）を評価すること、また、薬物動態に及ぼす内因性（付録 3）及び外因性要因（付録 4）の影響を明らかにすることによる、薬物動態特性の評価を目的に計画した。さらに、薬物動態と有効性及び安全性に関連する薬力学的作用の関係を評価することも目的とした。アバトロンボパグの臨床薬理は、健康被験者、及び血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に実施した臨床試験に基づいて評価した。

主な臨床薬理学的な特徴を以下に要約する。

- アバトロンボパグの第 2 世代（2G）製剤（市販予定製剤）を経口投与したときの血漿中濃度推移は、吸収時のラグタイムが短く、投与後 6～8 時間（食後投与）で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した（2.7.2.2.2.2 項）。
- アバトロンボパグの薬物動態は、2G 製剤を用いた最高用量である 80 mg までほぼ線形であった（2.7.2.2.2.1 項）。2G 製剤は市販予定製剤であり、2 つの第 3 相臨床試験で 1 日 40 mg 及び 60 mg 投与に使用した。
- アバトロンボパグの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は、用量及び時間（反復投与の前後）に依存せず、平均約 19 時間であり、1 日 1 回（QD）投与を支持する（2.7.2.2.1.4 項、2.7.2.2.2.1 項）。
- 母集団薬物動態解析から推定されたアバトロンボパグの見かけの分布容積（V/F）は大きく、広く細胞内に分布すると考えられた（2.7.2.2.6.2 項）。
- アバトロンボパグ及びその代謝物は主に糞中に排泄され、投与量の約 88%を占めた（2.7.2.2.1.3 項）。
  - アバトロンボパグの主要代謝物である 4-ヒドロキシ体は、糞中にのみ検出され、投与量の約 44%であった。
  - 血漿中にアバトロンボパグの代謝物は検出されなかった。
- アバトロンボパグの代謝はチトクローム P450（CYP）3A4/5 及び CYP2C9 を介する。中等度から強い CYP3A4 及び／または CYP2C9 に対する阻害薬／誘導薬を用いた薬物相互作用試験成績から、CYP2C9 はアバトロンボパグの酸化的代謝に対して CYP3A4 よりも主要な役割を果たすことが示された（2.7.2.2.4.2 項、2.7.2.3.3 項）。
  - アバトロンボパグを CYP3A4/5 及び CYP2C9 の二重阻害薬、又は、強い CYP3A4/5 阻害薬と併用した場合、アバトロンボパグの曝露量は増大した。しかし、血小板数に臨床的に意味のある影響を与えないと予想され、併用する場合の用量調節は必要ないと考えられる。
  - アバトロンボパグを CYP3A4/5 及び CYP2C9 の二重誘導薬と併用した場合、アバトロンボパグの曝露量が低下した。曝露量の低下により、血小板数への効果

が低減する可能性が考えられるが、併用する場合の用量調節は必要ないと考えられる。

- アバトロンボパグは P-糖蛋白質（P-gp）の基質である。ベラパミルやシクロスポリン（CsA）などの強い P-gp 阻害薬はアバトロンボパグの全身曝露量に対して軽度の影響を与えたが、その影響は臨床的に意味のあるものではなく、用量調節は必要ないと考えられる（2.7.2.2.4.1 項）。
- 母集団薬物動態解析の結果から、アバトロンボパグの薬物動態は線形であり、年齢（連続変数として又はカテゴリー別として）、性別、人種、クレアチニンクリアランス（連続変数として又はカテゴリー別として）、肝機能［Child- Turcotte-Pugh（CTP）スコア及び末期肝疾患モデル（MELD）スコア］、プロトロンビン国際標準化比（INR）、又は制酸剤、プロトンポンプ阻害剤、若しくはヒスタミン受容体（H2）拮抗薬の併用は、アバトロンボパグの薬物動態に有意な影響を与えないことが示唆された（2.7.2.2.6.2 項）。
- 母集団薬物動態解析の結果から、体重及び慢性肝疾患（CLD）患者であることはアバトロンボパグの V/F に影響を与えたが、見かけのクリアランス（CL/F）には影響を与えなかった。また、母集団薬物動態／薬力学（PK/PD）シミュレーションから、体重は血漿中薬物曝露量及び血小板反応のいずれにも臨床的に意味のある影響を与えないことが示された（2.7.2.2.6.2 項）。
- 空腹時にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を投与したとき、健康な日本人被験者と白人被験者の間で、薬物動態及び薬力学パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった。同様に、健康な中国人被験者と白人被験者の間で、臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.2.1 項）。
- 食後（高脂肪食又は低脂肪食）投与は、アバトロンボパグの吸収速度及び吸収量に影響を与えなかった。しかし、食事の種類に関わらず、摂食はアバトロンボパグの薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動を有意に低減させ、その低下は最大で約 50%であった（2.7.2.2.3.4 項、2.7.2.2.3.5 項）。
- アバトロンボパグの血漿中曝露量は、その後の血小板数の変化と関連があることが示された。Semi-mechanistic な life span モデルを用いた母集団 PK/PD 解析の結果から、これらの PK/PD 関係に対してアルブミン濃度及びトロンボポエチン（TPO）濃度が影響することが示唆されたが、その影響は小さく、臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.2.2.6.2 項）。
- 母集団 PK/PD 解析の結果、年齢、性別、MELD スコア、CTP スコア、慢性肝疾患の原因、肝細胞癌（HCC）、脾腫、又はステロイド併用は、薬力学パラメータに対して統計的に有意な影響を示さず、これらの要因を理由とした用量調節の必要はないと考えられた（2.7.2.2.6.2 項）。
- Thorough QT 試験にて、Fridericia 式により補正した QT（QTc：心拍数を補正した QT）（QTcF）を用いて評価した結果、アバトロンボパグは用量 40 mg（1G 製剤とし

て）に相当する血漿中曝露量まで、QTc 間隔に対して影響を与えないことが確認された（2.7.2.2.5 項）。Thorough QT 試験の結果を、第 2 相及び第 3 相試験の統合データを用いた母集団曝露－QT 反応解析によって補完し、QTc 間隔とアバトロンボパグ曝露量の間に有意な関係がないことを示した（2.7.2.3.7.2 項）。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の詳細は 2.6.4 項及び 2.6.5 項に要約し、簡潔な概要を本項に記載する。In vitro 代謝の検討には、^{14}C-標識アバトロンボパグ（[^{14}C] アバトロンボパグ）を使用し、肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた。CYP 分子種に対するアバトロンボパグの誘導能及び阻害能を、それぞれヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いて評価した。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遺伝子発現細胞又は膜小胞を用いて、アバトロンボパグがトランスポーターの基質となり得る可能性及びトランスポーターに対する阻害能を評価した。

In vitro でのアバトロンボパグのヒト血漿蛋白結合率は、薬物濃度に依存せず 96.3%～96.6%であった。ヒト血清成分蛋白であるヒト血清アルブミン、α1-酸性糖蛋白及び γ-グロブリンへの蛋白結合率は、いずれも 98.9%以上であった。In vitro での［^{14}C］アバトロンボパグのヒト血液／血漿中濃度比は薬物濃度に依存せず 0.57～0.58 であった［2.6.4.4.2 項］。

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［2.6.4.9 項］。

アバトロンボパグは、P-gp の基質であり、breast cancer resistance protein（BCRP）、bile salt export pump （BSEP）、multidrug resistance protein（MRP）2、organic anion transporting polypeptide（OATP）1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 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、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対して弱い阻害作用を示した［2.6.4.9 項］。

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。

2.7.2.1.3　臨床薬理試験の概要

アバトロンボパグの臨床薬理は、第 1 相の 15 試験、第 2 相の 2 試験、及び第 3 相の 2 試験の合計 19 試験に基づいて評価した。第 1 相試験の要約を表 2.7.2-1 に示す。

第 1 相試験では、アバトロンボパグ 1.0 mg～100 mg を健康な男女被験者（18～64 歳）に投与した。第 2 相試験では、アバトロンボパグ 10 mg～100 mg を血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に投与した。

アバトロンボパグの開発初期には複数の製剤を使用した。製剤の詳細と各製剤を使用したときのアバトロンボパグの相対的バイオアベイラビリティを 2.7.1.1.2 項及び 2.7.1.3.1 項に示す。慢性肝疾患患者を対象とした後期第 2 相試験及び第 3 相の 2 試験には、市販予定製剤である 2G 製剤を使用した。

健康な日本人、中国人、及び白人被験者を対象に、内因性要因の一つである民族がアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響について検討する試験、アバトロンボパグの薬物動態、薬物曝露量、及びバイオアベイラビリティ（BA）に対する食事の影響を検討する試験、アバトロンボパグと P-gp 阻害薬又は CYP（CYP2C9 及び CYP3A）阻害薬又は誘導薬との相互作用を評価する試験、更に、QTc 間隔に対するアバトロンボパグの影響を調べる thorough QT 試験も実施した。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約

Study Type	Study Number	Study Description
Single Dose Studies	477-CL-001（CL-001 試験）	Single ascending dose safety PK and PD study in healthy subjects
	E5501-J081-015（015 試験）	Single dose PK and PD study of avatrombopag in healthy Japanese male subjects (completed in Japan)
	501-PK-901（901 試験）	^{14}C-ADME study in healthy male subjects (mass balance study)
Multiple Dose Study	477-CL-002（CL-002 試験）	Multiple ascending dose safety, PK and PD study in healthy subjects
Effect of Intrinsic Factors on PK and PD	E5501-A001-006（006 試験）	Japanese and Chinese PK, PD and safety bridging study of 10, 40, and 80 mg avatrombopag (fasted) in healthy subjects (completed in US)
	E5501-A001-018（018 試験）	Confirmatory Japanese PK and PD bridging study of 40 and 60 mg avatrombopag (fed) in healthy subjects (completed in US)
Bioavailability and Food Effect	501-PK-902（902 試験）	Relative BA study of 1G tablet versus oral suspension formulation and food effect assessment for 1G tablet
	E5501-A001-005（005 試験）	Relative BA study of 2G tablet versus 1G tablet and food effect assessment for 2G tablet
	E5501-A001-007（007 試験）	Relative BA study for estimation of intra- and inter-subject PK variability for 2 manufacturing lots of 40-mg 2G tablet under fasted state
	E5501-G000-010（010 試験）	Food effect study to evaluate effect of high-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag
	E5501-A001-017（017 試験）	Food effect study to evaluate effect of low-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag
	E5501-G000-012（012 試験）	Relative BA study of 3G prototype formulations versus 2G tablet
Drug-Drug Interaction Studies	E5501-G000-008（008 試験）	Drug-drug interaction study with strong P-gp inhibitors, verapamil and CsA
	E5501-A001-019（019 試験）	Drug-drug interaction study with CYP2C9 and CYP3A modulators, fluconazole, rifampin, and itraconazole
Thorough QT	E5501-A001-001（001 試験）	Thorough QT study of 100 mg avatrombopag (1G tablet) in healthy subjects

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation, ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion, BA = bioavailability, CsA = cyclosporine, CYP = cytochrome P450, PD = pharmacodynamic, P-gp = P-glycoprotein, PK = pharmacokinetic.

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項には、薬物動態及び薬力学的作用を評価した個々の臨床薬理試験の結果、並びに母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析の結果を示す。アバトロンボパグ製剤のバイオアベイラビリティ及びバイオアベイラビリティに対する食事の影響に関する生物薬剤学試験の要約及び考察は、2.7.1.2.1 項及び 2.7.1.2.2 項に示し、簡単な要約を 2.7.2.2.3 項に示す。これらの試験の結果は、2.7.2.3 項に示す全試験を通しての結果の比較と解析にも記載し、生物薬剤学試験の試験概要とパラメータ推定値は、付録 1 及び付録 2 にも示す。

付録 1 に記載する臨床薬理試験に加えて、一部の第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）及び第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）にて得られた薬物動態データも利用して、母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析を行った。母集団解析は 2.7.2.2.6 項に、更に、母集団解析を利

用した考察は 2.7.2.3 項に記載する。表 2.7.2-24 に、個々の臨床試験に使用したアバトロンボパグ製剤を示す。

2.7.2.2.1　健康成人での薬物動態及び薬力学的評価

2.7.2.2.1.1　単回投与試験（CL-001 試験）

添付資料 5.3.3.1-1

試験の目的

- アバトロンボパグを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態を評価する。
- 血小板数及びその他の血液学的パラメータの変化を指標としてアバトロンボパグの薬力学的作用を評価する。

方法

本試験は健康な男女被験者 63 名を対象に実施した、単施設、二重盲検、用量漸増試験である。各用量群は 9 名で構成し、ランダムにプラセボ（3 名）又は実薬（6 名）に割り付け、経口懸濁液として単回投与した。開始用量は 1 mg とし、続く用量群には 3、10、20、50、75、又は 100 mg を単回投与した。薬力学的な限界用量（PD 用量）に到達するか、用量制限毒性が認められた場合、増量を中止する計画とした。

スクリーニング時、ベースライン、並びに投与期間中の Day 1、2、3、及び 7 に、血小板数及び平均血小板容積を評価した。100 mg 群では、スクリーニング時、ベースライン、及び投与後の Day 28 まで薬力学的評価を実施した。

結果

アバトロンボパグ懸濁液を単回投与したときの C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線化面積（AUC）は、用量 75 mg までは用量に比例して増大し、用量 100 mg での薬物曝露量は 75 mg と同程度であった（表 2.7.2-2）。アバトロンボパグの血漿中濃度は、用量 1 mg を除いて全被験者で 0.5～1 時間後までに測定可能となり、すべての用量群で吸収時のタイムラグが認められた。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、4.0～6.5 時間であった。$t_{1/2}$ は約 18～24 時間であり、用量に依存しなかった。

アバトロンボパグの薬力学パラメータを表 2.7.2-3 に要約する。10 mg 以上の用量群では、血小板数の増加が認められ、血小板数の増加はアバトロンボパグの用量及び血漿中濃度に相関すると考えられた（図 2.7.2-1）。用量 100 mg では 6 名のうち 5 名がベースラインと比較して 50%以上の血小板数の増加を示した。血小板数の増加はアバトロンボパグ（10～100 mg）投与後 3～5 日に明確となり、最大変化は投与後 6～10 日に認められた。血小板反応（ベースラインからの増加）の変動は比較的小さく、10～100 mg の用量群の変動係数（CV）は約 30%～60%であった。

表 2.7.2-2 単回投与時のアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（CL-001 試験）

Parameter	Dose Cohort						
	1 mg (n=6)	**3 mg (n=6)**	**10 mg (n=5)**	**20 mg (n=6)**	**50 mg (n=6)**	**75 mg (n=5)**	**100 mg (n=6)**
C_{max} (ng/mL)[a]	5.67 (28.8)	17.1 (25.3)	69.1 (50.9)	169 (53.5)	312 (38.8)	474 (37.3)	388 (47.0)
t_{max} (h)[b]	6.5 (4.0 – 8.0)	5.0 (4.0 – 10.0)	5.0 (4.0 – 6.0)	4.5 (4.0 – 8.0)	4.0 (3.5 – 8.0)	6.0 (4.0 – 8.1)	6.5 (4.0 – 8.1)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)[a]	130 (26.6)	401 (22.0)	1650 (62.2)	3600 (52.4)	6880 (39.9)	10,800 (41.6)	10,900 (59.7)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)[a]	183 (21.5)	534 (20.0)	2380 (92.1)	4440 (54.5)	8480 (42.1)	13,500 (43.6)	11,100 (61.0)
$t_{1/2}$ (h)[a]	21.5 (17.5)	23.6 (38.6)	21.8 (44.3)	18.9 (18.0)	19.0 (11.9)	18.8 (19.5)	18.0 (17.8)

$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, n = number of observations used in the analysis, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, tmax = time at which highest observed plasma concentration occurs.

a) C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, and $t_{1/2}$ values include arithmetic mean (% coefficient of variation).

b) t_{max} values include median (min – max).

Source: Module 5.3.3.1-1, Study CL-001 CSR, Table 11.1.

表 2.7.2-3　アバトロンボパグを単回投与したときの薬力学パラメータ（血小板数のベースラインからの変化）の要約（CL-001 試験）

Parameter	Dose Cohort							
	Placebo (n=21)	**1 mg (n=6)**	**3 mg (n=6)**	**10 mg (n=6)**	**20 mg (n=6)**	**50 mg (n=6)**	**75 mg (n=6)**	**100 mg (n=6)**
C_{pmax} (10^9/L)[a]	41.3 (78%)	18.8 (58%)	37.2 (52%)	60.5 (34%)	85.0 (39%)	125 (59%)	158 (38%)	135 (45%)
t_{max} (h)[b]	216.2 (4.3 - 1079.8)	48.3 (4.3 - 144.6)	96.1 (4.3 - 312.7)	144.9 (24.3 – 312.0)	255.4 (144.3 - 312.5)	173.6 (144.4 - 312.5)	206.5 (194.2 – 225.0)	192.7 (144.6 - 218.9)
AUC_p (10^9•h/L)[a]	13,900 (202%)	1,330 (126%)	2,780 (119%)	14,500 (80%)	21,600 (92%)	46,200 (100%)	47,700 (37%)	38,800 (50%)
$\%C_{pmax}$ (10^9/L)[a]	117 (10.5)	108 (3.93)	116 (6.6)	126 (6.8)	138 (12.4)	157 (22.8)	181 (11.4)	170 (20.7)
$\%AUC_p$ (10^9•h/L)[a]	47,300 (92.7)	17,700 (41.1)	22,000 (76.2)	41,600 (53.8)	61,700 (53.8)	84,700 (73.5)	93,700 (38.3)	86,300 (11.1)

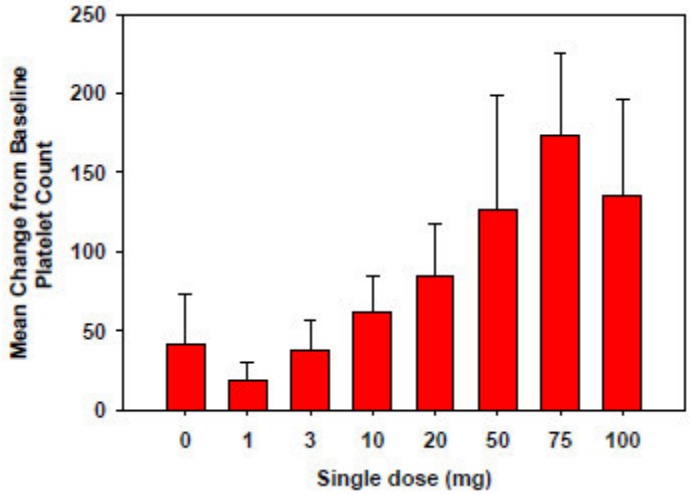
AUC_p = AUC for change from Baseline in platelet counts, C_{pmax} = maximum change from Baseline in platelet counts, max = maximum, min = minimum, n = number of observations used in the analysis, t_{max} = time at which maximum change from Baseline in platelet counts occurs.

a) C_{pmax}, AUC_p, $\%C_{pmax}$, and $\%AUC_p$ values are presented as arithmetic mean (% coefficient of variation).

b) t_{max} values are presented as median (min – max).

Source: Module 5.3.3.1-1, Study CL-001 CSR, Table 11.2.

図 2.7.2-1　用量群別のベースラインからの平均血小板数変化量（算術平均±標準偏差）（CL-001 試験）



Source: Module 5.3.3.1-1, Study CL-001 CSR, Figure 14.2.4.17.

2.7.2.2.1.2　日本人での単回投与試験（015 試験）

添付資料 5.3.3.1-4

試験の目的

- 日本人健康成人男性にアバトロンボパグ 5、20、40、及び 60 mg を食後単回経口投与したときの薬物動態を評価する。
- 食後投与したときの薬物動態の個体内及び個体間変動を評価する。
- 食後投与したときの薬物動態パラメータ［C_{max}、0 時間から最終濃度定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線化面積（$AUC_{(0-t)}$）、及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線化面積（$AUC_{(0-inf)}$）］の用量比例性を評価する。
- アバトロンボパグ 5、20、40、及び 60 mg を単回経口投与したときの薬力学的作用（血小板数の推移）を評価する。
- アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学パラメータを食後投与と空腹時投与で比較することにより、食事の影響を評価する。

方法

本試験は、単施設、ランダム化、非盲検クロスオーバー試験であり、5 つの投与期で構成した。投与期 1～3 では 15 名の被験者を、用量 5 mg（5 mg 錠 1 錠）、20 mg（5 mg 錠 4 錠）、及び 40 mg（5 mg 錠 8 錠）を異なる順で食後投与する 3 種の投与順にランダムに割り付けた。投与期 4 ではすべての被験者に 5 mg（5 mg 錠 1 錠）の治験薬を空腹時投与し、投与期 5 では

60 mg（20 mg 錠 3 錠）を食後投与した。投与期 1 と 2、投与期 2 と 3、投与期 3 と 4 及び投与期 4 と 5 の治験薬投与の間には、それぞれ 27 日以上の休薬期間を設けた。

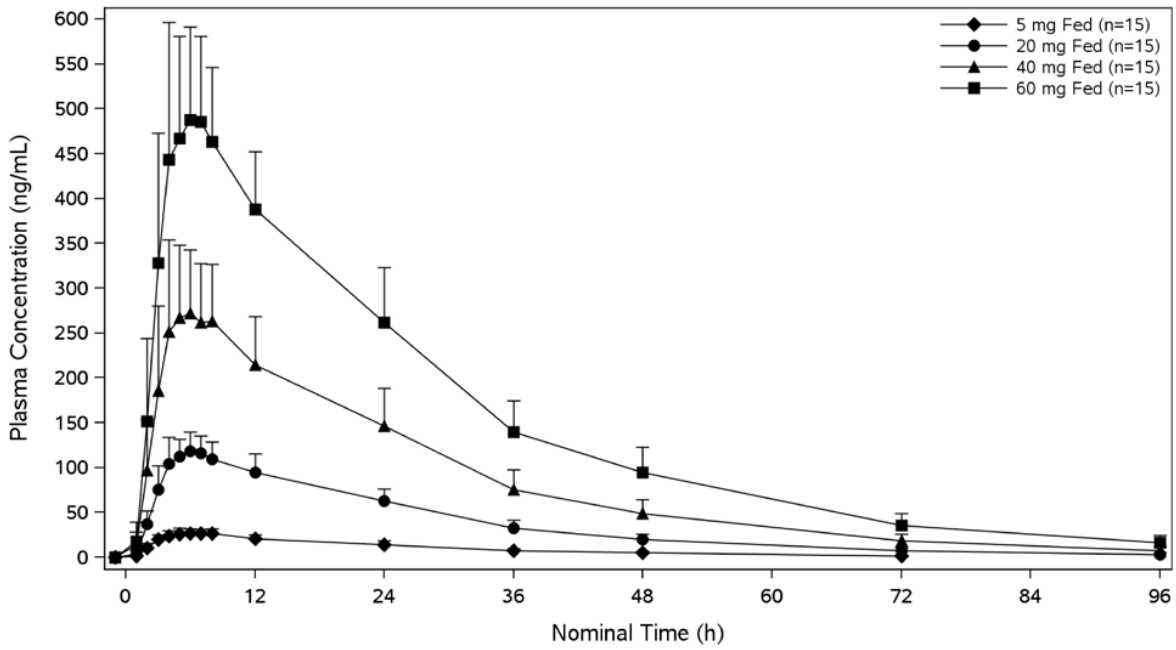
本試験から得られた食事の影響に関する成績は、2.7.1.2.2.6 項に要約する。

結果

アバトロンボパグ（2G 製剤）を食後単回投与したときの血漿中濃度推移から、吸収速度が遅いことが示唆され、最高血漿中濃度には投与後 4～8 時間、中央値として 6 時間で到達した（図 2.7.2-2）。$t_{1/2}$ は約 17 時間であり、検討した用量範囲で用量に依存せず同程度であった。用量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$に基づいて評価すると、5 mg 及び 20 mg では、用量に比例した曝露量の増加が認められたが、用量 40 mg 及び 60 mg では用量比例性を超える曝露量の増加を示し、CL/F は用量の増加に伴って減少した（表 2.7.2-4）。

本試験の主要評価項目は薬物動態であり、試験デザインで設定された休薬期間は薬力学的作用の評価には十分でないことから、薬力学的評価に関しては本概要に含めなかった。

図 2.7.2-2　アバトロンボパグを食後単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（015 試験）



Pharmacokinetic Analysis Set: N=15.
n= total number of subjects in sample group.
Source: Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Figure 3.

表 2.7.2-4　アバトロンボパグを食後単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（015 試験）

PK Parameter	Avatrombopag Single Dose			
	5 mg Fed (n=15)	20 mg Fed (n=15)	40 mg Fed (n=15)	60 mg Fed (n=15)
C_{max} (ng/mL)[a]	28.3 (19.6)	121 (16.6)	289 (28.6)	501 (19.1)
$AUC_{(0-72)}$ (ng•h/mL)[a]	707 (24.7)	3060 (22.0)	7060 (29.4)	13,000 (22.6)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)[a]	709 (28.5)	3170 (22.6)	7330 (30.1)	13,600 (23.4)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)[a]	748 (26.3)	3250 (23.4)	7510 (30.8)	13,900 (24.5)
t_{max} (h)[b]	6.0 (4.0 – 8.0)	6.0 (4.0 – 8.0)	6.0 (4.0 – 8.0)	6.0 (4.0 – 8.0)
$t_{1/2}$ (h)[c]	16.5 (2.51)	16.8 (2.20)	17.0 (1.75)	17.6 (2.12)
CL/F (L/h)[c]	6.90 (1.92)	6.31 (1.44)	5.56 (1.80)	4.42 (1.07)
V_z/F (L)[c]	160 (34.3)	150 (28.4)	133 (34.6)	110 (18.4)
DN C_{max} ([ng/mL]/mg)[c]	5.77 (1.16)	6.13 (0.997)	7.48 (1.97)	8.49 (1.67)
DN $AUC_{(0-inf)}$ ([ng•h/mL]/mg)[c]	154 (37.5)	167 (38.3)	196 (55.3)	239 (56.7)

PK Analysis Set: N=15.
Last sampling time point was 96 hours after administration.
$AUC_{(0-72)}$ = AUC from time zero to 72 hours after administration, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from time zero to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from time 0 to time of last measurable concentration, CL/F = apparent total clearance, DN $AUC_{(0-inf)}$ = dose normalized $AUC_{(0-inf)}$, DN C_{max} = dose normalized C_{max}, PK = pharmacokinetic, N = total number of subjects in sample group, n = number of observations used in the analysis, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time at which the highest concentration occurs, V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase.

a) Geometric mean (% coefficient of variation).
b) Median (min-max).
c) Arithmetic mean (SD).
Source: Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 12.

2.7.2.2.1.3　マスバランス試験（901 試験）

添付資料 5.3.3.1-3、添付資料 5.3.1.4-1

試験の目的

- 健康男性被験者でのアバトロンボパグの代謝及び排泄の経路並びにその程度を評価する。
- ヒト血漿中、尿中、及び糞中のアバトロンボパグの代謝プロファイルを明らかにする。

方法

男性被験者 6 名に 20 mg の［^{14}C］アバトロンボパグ懸濁液を投与した。入院は Day 10（ただし、尿中又は糞中の総放射能回収率が総投与量の 90%に達しなかった場合は Day 12）まで

とした。血漿中、全血中、尿中、糞中、及び呼気中の総放射能を測定した。投与 4 時間後及び 36 時間後の血液検体から、全血中、血漿中、及び濃縮赤血球中の総放射能を測定し、赤血球移行率を算出した。全血中と血漿中の ^{14}C 放射能濃度を比較し、赤血球移行比（ETR）を算出することにより、赤血球に移行した ^{14}C 放射能の割合を求めた。赤血球／血漿分配係数（EPPC）から、赤血球への放射能移行の程度を求めた。呼気を回収し、標識薬物が $^{14}C\text{-}CO_2$ として排出された割合を測定した。

血漿、尿、及び糞検体を用いて、アバトロンボパグの未変化体及び代謝物を同定し、相対存在量を求めた。Day 10 に ^{14}C 放射能の簡易測定により、尿中又は糞中の放射能が許容レベルを超えていた場合は、回収した総放射能量が投与量の 90%に到達するまで又は Day 12 までのいずれか早い時点まで入院させることとした。

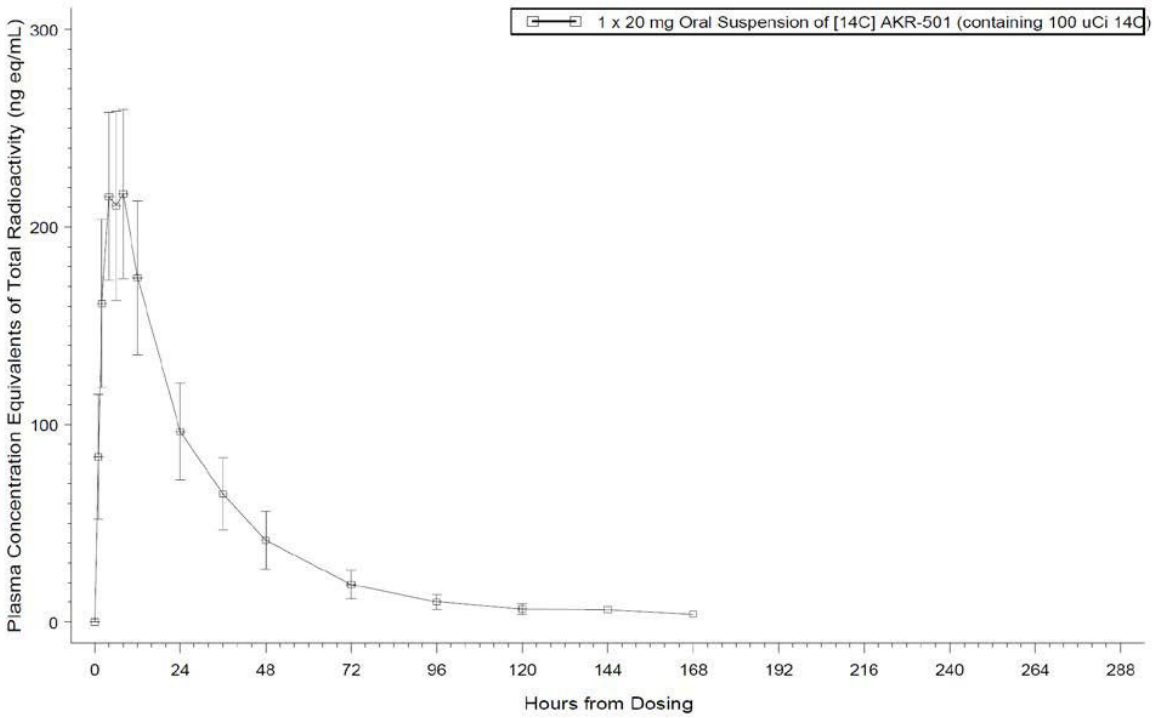
結果

［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの血漿中濃度等量としての総放射能推移を図 2.7.2-3 に示す。平均最高血漿中放射能到達時間は投与後 8 時間で、その後の低下は多相性を示した。すべての被験者で血漿中濃度等量として総放射能は投与後 192 時間までにバックグラウンド値まで低下した。ヒト血漿中には未変化体のみが検出され、代謝物は検出されなかった。

［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示す。排泄された総放射能のマスバランスを表 2.7.2-6 に示す。放射能の回収率は高く、平均総放射能回収率（範囲）は約 95%（94%～97%）で、投与した放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に回収された。呼気中の成分に移行した測定可能な放射能は認められなかった。投与後 4 時間及び 36 時間の平均 ETR はそれぞれ 0.37 及び 0.28 であり、放射能の 1/3 は赤血球、2/3 は血漿中に存在することが示唆された。投与後 4 時間及び 36 時間の EPPC はそれぞれ 0.42 及び 0.50 であり、赤血球中の濃度は血漿中濃度の 50%であることが示唆された。

糞中では、アバトロンボパグ未変化体が投与量の約 33.5%を占めた。3 種類の代謝物が糞中に検出され、その中で 4-ヒドロキシ体が投与量の 43.8%を占める主要代謝物であった。尿中の放射能が低く、尿検体中の代謝物同定は実施できなかった。

図 2.7.2-3　血漿中濃度等量としての平均総放射能推移（算術平均±標準偏差）（901 試験）



AKR-501 = avatrombopag, μCi = microcurie.
Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Figure 11.4.1.1:1.

表 2.7.2-5　血漿中総放射能の薬物動態パラメータの要約（901 試験）

Pharmacokinetic Parameters	**Treatment A – Avatrombopag 20 mg Suspension (Arithmetic Mean ± SD)**
C_{max} (ng eq/mL)[a]	222.01±45.06
t_{max} (h)	6.0 (4.0, 8.0)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00, 0.00)
$AUC_{(0-t)}$ (ng eq•h/mL)	6738.3±1705.1
$AUC_{(0-inf)}$ (ng eq•h/mL)	6926.7±1711.7
$t_{1/2}$ (h)	24.5±2.62
K_{el} (1/h)	0.0286±0.00303
CL/F	3.0378±0.74277

t_{max} and t_{lag} are presented as median (minimum, maximum).
Treatment A = 1 x 20 mg oral suspension of [^{14}C] avatrombopag (containing 100 μCi ^{14}C).
$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, CL/F = apparent total clearance, K_{el} = terminal phase rate constant, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{lag} = absorption lag time, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs.
a) ng eq/mL represents the plasma concentration equivalents of total radioactivity.
Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Table 11.4.1.2:1.

表 2.7.2-6　尿中及び糞中に回収されたアバトロンボパグの投与量に対する割合の要約（901 試験）

	%Ae$_{0\text{-last}}$ in Urine (N=6)	**%Ae$_{0\text{-last}}$ in Feces (N=6)**	**Total (N=6)**
Arithmetic Mean	6.27	88.44	94.71
SD	1.20	1.79	1.13
CV (%)	19.08	2.02	1.19
Minimum	5.03	86.49	93.67
Maximum	7.91	91.49	96.80
Median	5.91	88.34	94.45

%Ae$_{0\text{-last}}$ = Cumulative amount of total radioactivity excreted from time 0 to time of last measurable amount, obtained by adding the amounts excreted over each collection interval, CV = coefficient of variation, N = total number of subjects in sample group.
Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Table 11.4.1.3:1.

2.7.2.2.1.4　反復投与試験（CL-002 試験）

添付資料 5.3.3.1-2

試験の目的

- アバトロンボパグを 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アバトロンボパグを 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態を評価する。
- アバトロンボパグを 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬力学的作用を、血小板数及び平均血小板容積の変化を指標として評価する。

方法

本試験は男女の健康被験者 29 名を対象に単施設で実施した二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。各用量群は 9 名で構成し、プラセボ群（3 名）又は実薬群（6 名）にランダムに割り付け、経口懸濁液として 1 日 1 回 14 日間反復投与した。開始用量は 3 mg とし、続くそれぞれ 9 名の用量群には当初、アバトロンボパグ 10、20、50、又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与する計画であった。

試験開始時には、薬力学上の限界（PD 限界）は、血小板数測定期間を通じて、実薬投与を受けた被験者 6 名のうち計 5 名で、血小板数がベースラインと比較して 50%増加した用量と定義した。10 mg コホート以降、PD 限界値を血小板数が 500,000/μL 以上となる被験者個人に変更した。いずれかの血小板評価時点で PD 限界値に到達した場合、当該被験者に対するその後の投与を中止した。いずれかの用量群で実薬投与を受けた被験者 6 名中 5 名が PD 限界値に到達した場合、本試験ではその後の用量漸増を行わないこととした。

結果

本試験の 3 mg 及び 10 mg 用量群では、アバトロンボパグ懸濁液を 14 日間反復投与した。20 mg コホートでは、すべての被験者が血小板数の PD 限界値（500,000/μL 以上）に到達したため、10 日又は 11 日後にアバトロンボパグ投与を中止した。

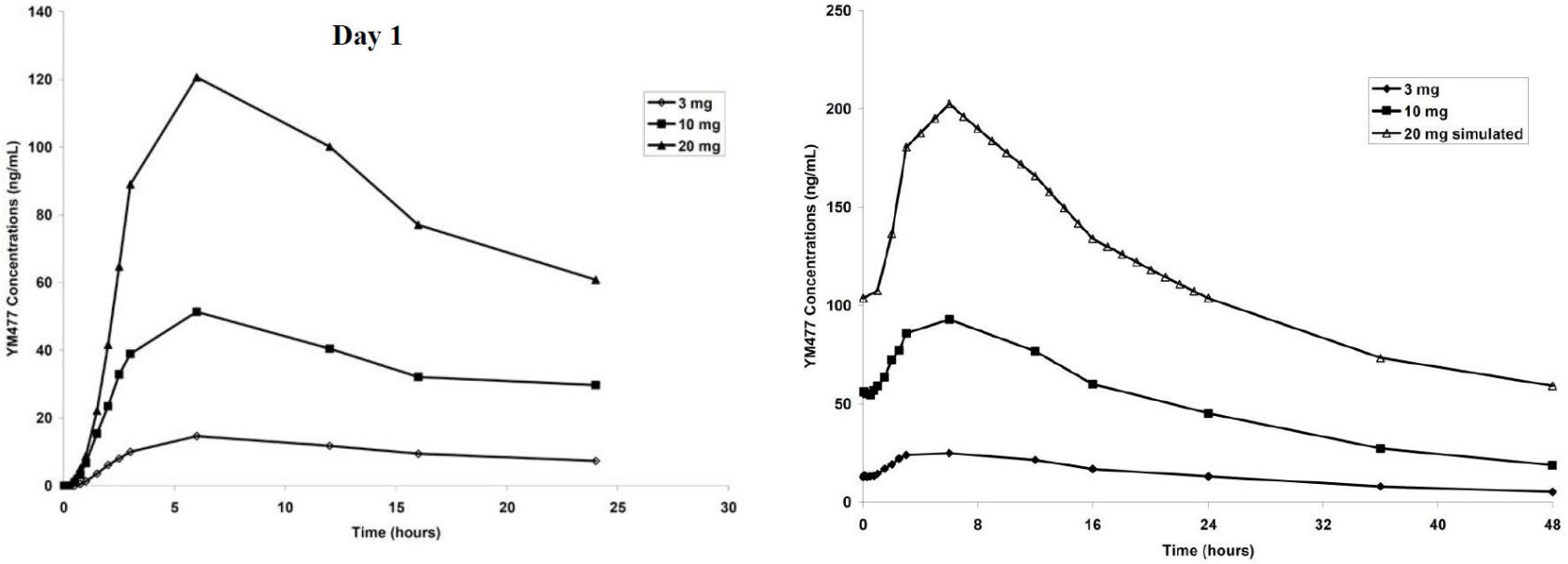
20 mg までの用量で、投与後 0.25～1 時間までに血漿中濃度が測定可能となった。単回投与時及び反復投与時のアバトロンボパグの t_{max} は、中央値として 4.5～6 時間で、すべての用量で同程度であった。アバトロンボパグ濃度は、中程度のバラツキであった。アバトロンボパグの C_{max} 及び AUC は、初回投与後と反復投与後それぞれで用量に比例して増大した。用量群別のアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-7 に、薬力学パラメータの要約を表 2.7.2-8 に示す。20 mg 群の薬物濃度測定用検体は Day 1 のみ採取した。しかし、比較を目的として、20 mg についてはシミュレーションによる反復投与後の予測薬物濃度推移と予測パラメータを解析に含めた。

アバトロンボパグの血漿中濃度は二相性を示して減衰し、α 相は投与後約 5～15 時間に、終末相は投与後約 15 時間以降に認められた（図 2.7.2-4）。アバトロンボパグの $t_{1/2}$ は用量に依存せず、約 18～21 時間と推定された。C_{max} の Day 1 に対する Day 14 の比として算出したアバトロンボパグの蓄積係数は、3 mg 及び 10 mg の用量群でそれぞれ 1.8 及び 2.0 と推定され、本薬の $t_{1/2}$ からの予測と一致した。

血小板数は、アバトロンボパグの用量及び血漿中濃度に依存して増加した。10 mg 及び 20 mg の反復投与後、血小板数の増加は有意であった（図 2.7.2-5）。血小板数の変化は、アバトロンボパグ投与開始後 3～5 日に発現し、最大変化は投与後約 13～16 日に認められた。血小板数のベースラインからの最大変化量（ΔE_{max}）は、用量、濃度、及び投与期間に依存した。平均 ΔE_{max} は 10 mg の 14 日間反復投与で 227×10^9/L、20 mg の 10 日間又は 11 日間反復投与で 372×10^9/L であった。3～20 mg の用量範囲でのベースラインからの平均増加率は 50%～175%であった。血小板数の最大増加率のバラツキは中程度であり、変動係数は 40%以下であった。

図 2.7.2-4　Day 1 及び Day 14 での用量群別のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均）（CL-002 試験）

Day 1　　Day 14



YM477 = avatrombopag.
Source: Module 5.3.3.1-2, Study CL-002 CSR, Figure 14.2.2.1 and Figure 14.2.2.2.

表 2.7.2-7　単回投与及び反復投与時のアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（CL-002 試験）

Parameter	Study Day	Dose Cohort		
		3 mg (n=6)	10 mg (n=6)	20 mg[a] (n=5)
C_{max} (ng/mL)[b]	1	14.8 (23.5%)	53.2 (27.6)	121 (37%)
t_{max} (h)[c]	1	6 (3 – 6)	6 (6 – 6)	6 (3 – 6)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)[b]	1	235 (21.4%)	841 (25.7%)	1960 (37.8%)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[b]	14	25.6 (13.7%)	94.1 (15.8%)	205 (44.7%)
$t_{max,ss}$ (h)[c]	14	6 (3 – 12)	4.5 (2.5 – 6)	6 (3 – 6)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)[b]	14	659 (19.4%)	2360 (18.5%)	3610 (51.7%)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)[b]	14	804 (24.5%)	2870 (21.6%)	7150 (76.9%)
$t_{1/2}$ (h)[b]	14	18.2 (21.6%)	18.1 (10.8%)	20.8 (34.5%)

$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, $C_{max,ss}$ = Cmax at steady state, n = number of observations used in the analysis, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs, $t_{max,ss}$ = time at which highest observed plasma concentration occurs at steady state.

a) Simulated data was used for 20 mg at steady-state.
b) Arithmetic mean (% coefficient of variation).
c) Median (range).
Source: Module 5.3.3.1-2, Study CL-002 CSR, Table 11.1.

表 2.7.2-8　単回投与及び反復投与時の薬力学パラメータ（血小板数のベースラインからの変化量）の要約（CL-002 試験）

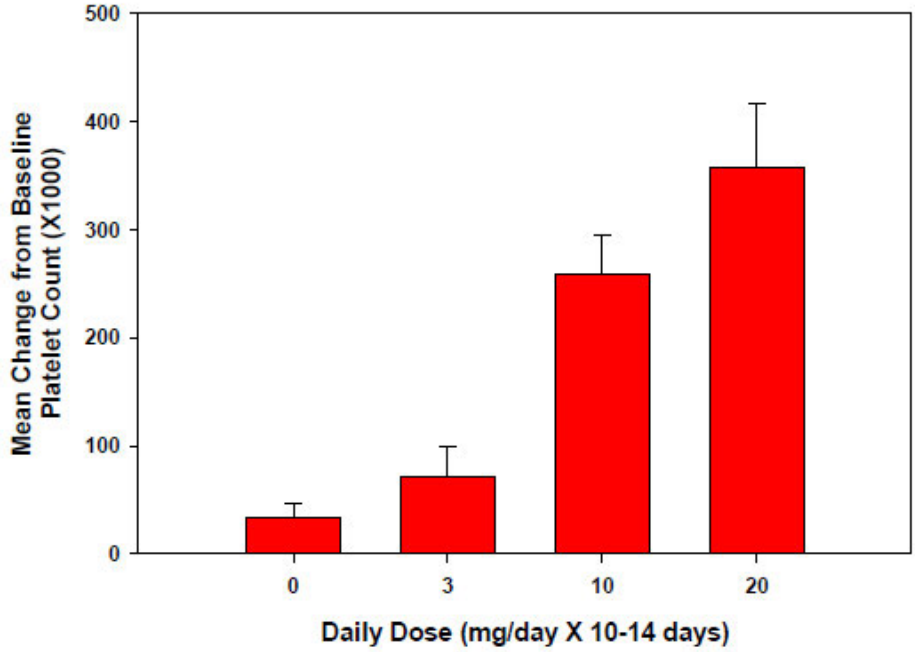
Parameter	Dose Cohort			
	Placebo (n=10)	3 mg (n=6)	10 mg (n=6)	20 mg (n=5)
C_{pmax} (10^9/L)[a]	33.6 (37.8%)	71.5 (38.1%)	227 (39.0%)	372 (17.0%)
t_{max} (h)[b]	215.4 (4.5 – 480.4)	312.1 (312.1 – 480.8)	360.5 (24.4 – 362.7)	287.9 (239.3 – 359.8)
$AUC_{p0\text{-}last}$ (10^9•h/L)	5160 (98.2%)	20,900 (48.5%)	78,500 (48.1%)	111,000 (19.4%)
$\%C_{pmax}$ (10^9/L)[c]	114 (4.8%)	134 (13.0%)	210 (22.9%)	276 (19.7%)
$\%AUC_{p0\text{-}last}$ (10^9•h/L)[d]	48,300 (33.9%)	67,700 (22.4%)	106,000 (45.6%)	119,000 (14.7%)

$AUC_{p0\text{-}last}$ = AUC for change from Baseline in platelet counts, C_{pmax} = maximum change from Baseline in platelet counts, n = number of observations used in the analysis, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs.

a) Arithmetic mean (% coefficient of variation).
b) Median (range).
c) Maximum percent of baseline in platelet counts.
d) Area under the curve for percent of baseline in platelet counts.

Source: Module 5.3.3.1-2, Study CL-002 CSR, Table 11.2, Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4, Table 14.2.3.5, and Table 14.2.3.6.

図 2.7.2-5　用量群別のベースラインからの血小板数の平均変化量（算術平均±標準偏差）（CL-002 試験）



Source: Module 5.3.3.1-2, Study CL-002 CSR, Figure 14.2.4.8.

2.7.2.2.2　内因性要因を検討した試験

2.7.2.2.2.1　日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（006 試験）

添付資料 5.3.3.3-1

試験の目的

- 健康な日本人被験者及び中国人被験者を対象に、3 用量のアバトロンボパグ（10、40、及び 80 mg）を単回投与したときの薬物動態を健康な白人被験者と比較する。
- 健康な日本人被験者及び中国人被験者を対象に、アバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態での薬物動態を健康な白人被験者と比較する。
- 健康な日本人被験者及び中国人被験者を対象に、アバトロンボパグを反復投与したときの血小板数を指標とする薬力学的作用を、健康な白人被験者と比較する。
- 健康な日本人、中国人、及び白人被験者を対象に、アバトロンボパグを単回投与及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康な日本人、中国人、及び白人被験者を対象に、アバトロンボパグ 10、40、及び 80 mg を単回投与したときの用量線形性を評価する。
- 健康な日本人、中国人、及び白人被験者を対象に、アバトロンボパグ 10、40、及び 80 mg で反復投与したときの線形性についてのシミュレーションを行う（シミュレーションモデリング）。
- 健康な日本人、中国人、及び白人被験者を対象に、アバトロンボパグ曝露量と血小板数反応の PK/PD 関係を明らかにする。

方法

本試験は、健康な男女の日本人、中国人、及び白人被験者 36 名を対象に、アバトロンボパグ（2G 製剤）10、40、及び 80 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態、薬力学、安全性、及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験である。単回投与期では、各民族群 12 名の被験者を、各投与期にアバトロンボパグ 10、40、若しくは 80 mg 又は対応するプラセボの単回投与群にランダムに割り付けた。各被験者にはいずれかの投与順を割り当て、3 期すべてでプラセボを投与、若しくは 3 期に 3 種の用量を投与した。反復投与期では、各民族群から 12 名の被験者を実薬（用量は単回投与期の結果から決定）又はプラセボに 3：1 の比でランダムに割り付け、1 日 1 回 7 日間反復投与した。

各単回投与期の Day 1 の投与後 96 時間まで、反復投与期の Day 1 の投与後 24 時間まで（24 時間目の採血は Day 2 の投与前に実施）、及び反復投与期の Day 7 の投与後 96 時間まで、アバトロンボパグの血漿中濃度測定のための採血を行った。また、反復投与期の Day 5 及び Day 6 に投与前採血を行った。血液検体採取計画は、定常状態に到達すると考えられ、かつ血小板数が投与中止規定とした PD 限界値に到達する前の時点で、反復投与時の薬物動態パラメータを評価できるよう設定した。

反復投与期のいずれかの血小板数測定時に、予め規定した PD 限界値（血小板数 500×10^9/L 以上）に到達した被験者がいた場合、この被験者に対するその後の投与は中止することとした。反復投与期にいずれかの民族群で実薬投与を受けた被験者 9 名中 7 名が PD 限界値に到達した場合、該当する民族群に対するその後の投与は行わないこととした。

結果

アバトロンボパグ 10、40、及び 80 mg を単回経口投与したときの民族別及び全被験者での平均（標準偏差）血漿中濃度推移を、それぞれ図 2.7.2-6、図 2.7.2-7、及び図 2.7.2-8 に示す。すべての民族で、血漿中濃度は用量に依存して増加した。すべての民族及び用量で、アバトロンボパグの血漿中動態は類似しており、吸収速度は遅く、投与後約 6 時間で平均最高血漿中濃度に到達した。その後、緩やかに低下し、$t_{1/2}$ は約 18 時間で、これまでの臨床試験の結果と一致した。

民族別及び全被験者の単回投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 に要約する。アバトロンボパグ単回投与時の薬物曝露は、10 mg 及び 40 mg 投与では民族間で概ね類似していたが、80 mg 投与では日本人の平均曝露量が白人と比較して約 42%低値であった。アバトロンボパグ単回投与時の薬物曝露は、中国人及び白人で概ね用量に比例したが、日本人では用量比例性を下回る増加を示した（表 2.7.2-10）。

アバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の平均血漿中濃度推移を、民族別及び全被験者について図 2.7.2-9 に示す。定常状態への到達を評価するために、Day 5、6、7、及び 8 の投与前のアバトロンボパグ血漿中濃度を、民族別及び全被験者について評価した。すべての民族を統合した場合、並びに中国人及び日本人について、傾きはおよそ 0（ゼロ）、白人では 0.1 であった。したがって、7 日間の投与で定常状態に到達したと結論した。すべての民族でアバトロンボパグの AUC について、中程度の蓄積が認められ、定常状態では曝露量が Day 1 の約 2 倍に増大した。アバトロンボパグの平均血漿中濃度に対する最低及び最高血漿中濃度の変動は、すべての民族群で同程度であり、投与間隔（24 時間）での fluctuation index は約 100%であった。

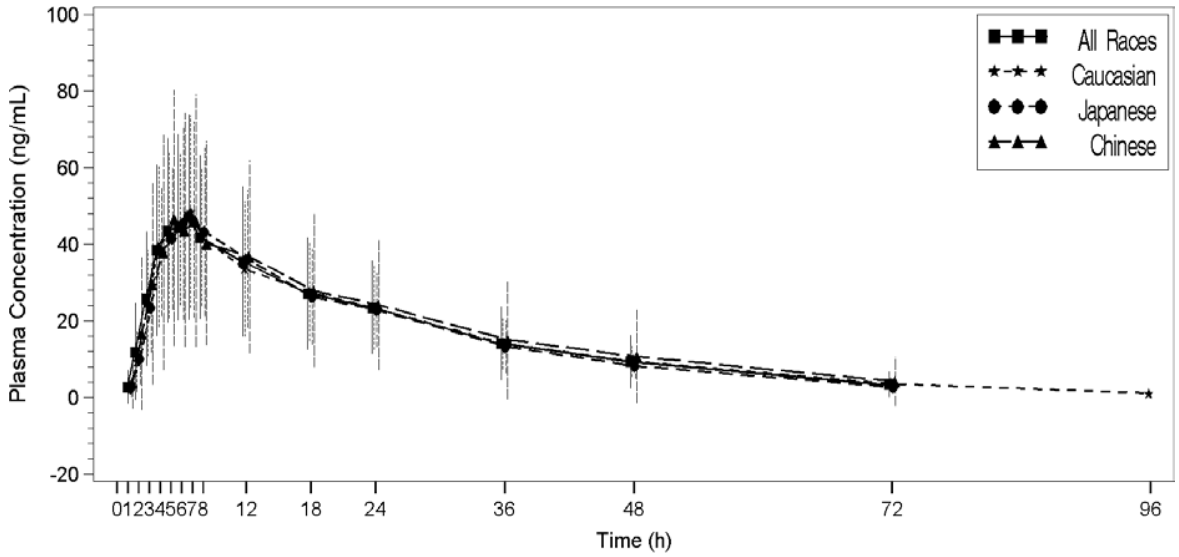
反復投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に要約する。反復投与では中程度の蓄積が認められることから、各民族及び全被験者で Day 7 の血漿中薬物濃度推移は Day 1 よりも高値であった。定常状態でのアバトロンボパグの薬物動態は、日本人と白人で類似しており、中国人の平均曝露量［定常状態での AUC（AUC_{SS}）］は白人よりも約 24%低値であった。定常状態での曝露量は日本人と白人で同程度であった。

全体として、アバトロンボパグを空腹時投与したときの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）のバラツキは大きく（変動係数 70%超）、すべての民族で同程度であった。反復投与では、用量 10 mg での AUC 及び C_{max} の変動係数はそれぞれ約 14%及び 30%減少した。薬力学的作用のバラツキは概して大きく、すべての民族で同程度であった。アバトロンボパグ 10 mg を 7 日間反復投与した場合、血小板数のベースラインからの変化量はすべての被験者の平均値として

Day 11 までに 368×10^9/L 増加した。全体的に血小板反応には大きなバラツキが認められたが、薬物動態のバラツキと比較すると小さかった。日本人と白人及び中国人と白人の平均値の比の95%信頼区間（CI）は 1 を含み、民族間で有意な差がないことが示唆された。ただし、中国人での平均薬力学的作用［投与後の最大血小板数（E_{max}）］は、白人よりも約 11%低かった。同様の結果が血小板数に対する効果曲線下面積（AUEC）についても認められ、中国人では白人と比較して平均薬力学的作用が約 25%低かった。

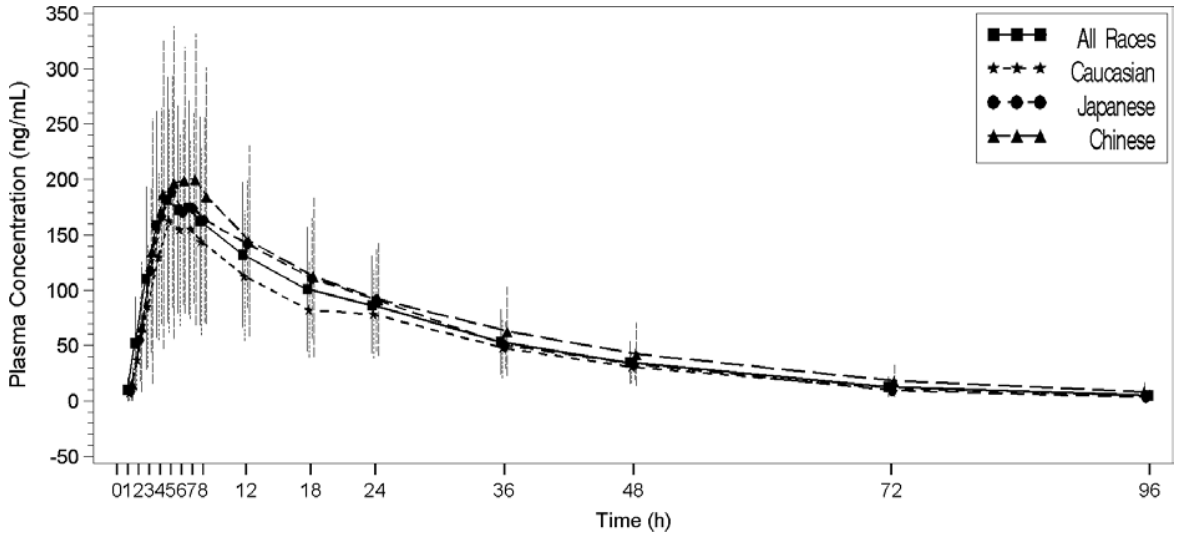
アバトロンボパグは健康な中国人、日本人、及び白人被験者に単回及び反復投与した場合、概して安全で忍容性は良好であった。本試験の主要評価項目は薬物動態であり、試験デザインで設定された休薬期間は薬力学的評価には十分でないことから、単回投与期については、薬力学的評価項目である血小板数に関する解析は本概要に含めなかった。

図 2.7.2-6　アバトロンボパグ 10 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=26）（006 試験）



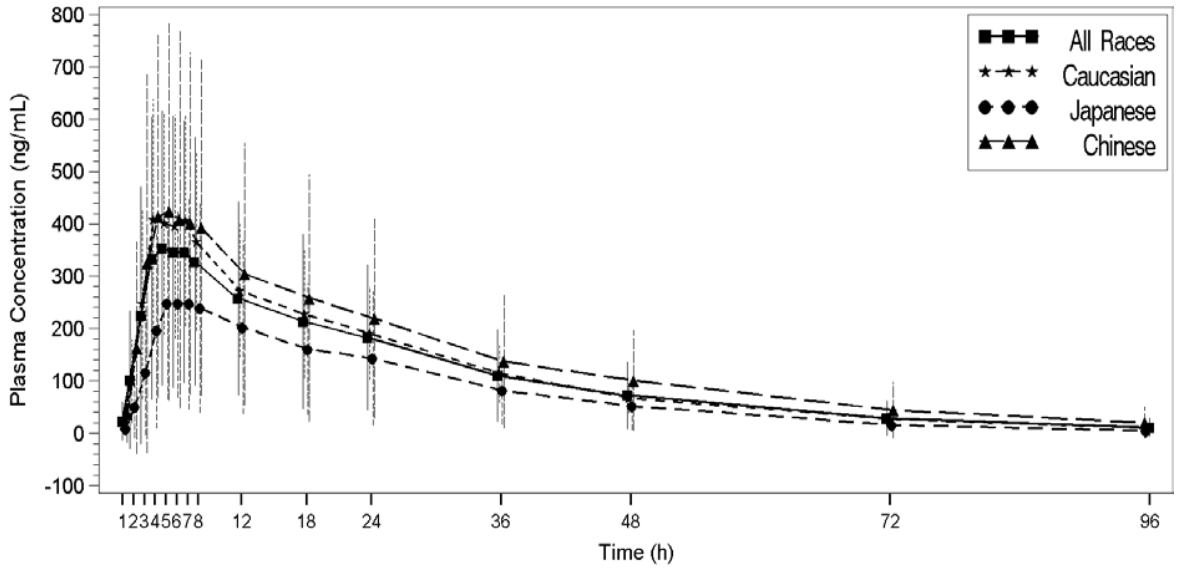
N = total number of subjects in sample group
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 2.

図 2.7.2-7　アバトロンボパグ 40 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=25）（006 試験）



N = total number of subjects in sample group
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 3.

図 2.7.2-8　アバトロンボパグ 80 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=25）（006 試験）



N = total number of subjects in sample group
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 4.

表 2.7.2-9　アバトロンボパグ単回投与時の薬物動態パラメータの要約（006 試験）

Dose	Race	C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)[a]	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)[a]	$t_{1/2}$ (h)[c]
10 mg	Caucasian (N=9)	45.1 (61.8)	7.0 (4.0 – 7.0)	1129 (58.6)	1194 (54.6)	19.0 (3.50)
	Chinese (N=8)	37.3 (106.8)	5.0 (4.0 – 7.0)	905 (117.8)	1252 (88.3)	18.8 (4.65)
	Japanese (N=9)	44.5 (55.7)	6.0 (4.0 – 8.0)	1101 (45.2)	1160 (42.4)	16.7 (2.45)
	Overall (N=26)	42.3 (71.3)	6.0 (4.0 – 8.0)	1046 (70.9)	1195 (56.2)	18.1 (3.49)
40 mg	Caucasian (N=9)	140.2 (112.2)	5.0 (4.0 – 8.0)	3419 (117.4)	3588 (109.0)	18.5 (2.66)
	Chinese (N=7)	172.2 (97.6)	6.0 (4.0 – 8.0)	4533 (91.9)	4724 (93.7)	19.6 (5.54)
	Japanese (N=9)	190.0 (49.0)	5.0 (4.0 – 12.0)	4397 (56.0)	4480 (55.3)	15.6 (2.03)
	Overall (N=25)	165.7 (83.5)	5.0 (4.0 – 12.0)	4051 (85.6)	4198 (82.9)	17.7 (3.79)
80 mg	Caucasian (N=8)	381.5 (93.6)	5.5 (4.0 – 7.0)	9005 (84.0)	9278 (83.7)	18.0 (4.03)
	Chinese (N=8)	333.9 (115.4)	5.5 (3.0 – 12.0)	8745 (117.2)	9149 (119.2)	19.6 (3.90)
	Japanese (N=9)	205.6 (105.8)	6.0 (4.0 – 8.0)	5206 (113.0)	5322 (111.4)	15.4 (1.15)
	Overall (N=25)	292.6 (106.4)	6.0 (3.0 – 12.0)	7324 (105.8)	7562 (106.1)	17.6 (3.58)

$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, max = maximum, min = minimum, N = total number of subjects in sample group, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs.

a) Geometric mean (% coefficient of variation).

b) Median (min - max).

c) Arithmetic mean (SD).

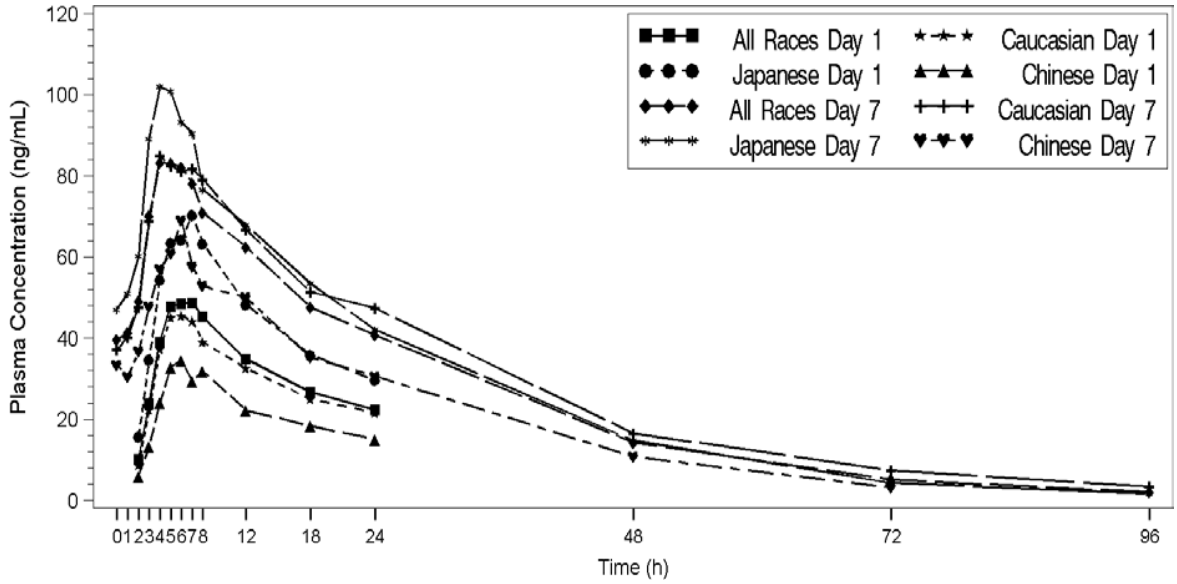
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 10.

表 2.7.2-10　民族別及び全被験者のアバトロンボパグの用量比例性に関する統計解析（006 試験）

Race Category	Parameter	Single Dose Avatrombopag	
		Slope	(90% CI of Slope)
Caucasian	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	0.95	(0.81, 1.08)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	0.96	(0.82, 1.10)
	C_{max} (ng/mL)	0.98	(0.83, 1.13)
Chinese	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	0.91	(0.70, 1.12)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1.04	(0.81, 1.28)
	C_{max} (ng/mL)	1.02	(0.79, 1.25)
Japanese	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	0.77	(0.57, 0.96)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	0.78	(0.58, 0.98)
	C_{max} (ng/mL)	0.78	(0.57, 0.99)
Overall	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	0.88	(0.77, 0.98)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	0.92	(0.81, 1.03)
	C_{max} (ng/mL)	0.92	(0.80, 1.03)

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration.
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 12.

図 2.7.2-9　アバトロンボパグ 10 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 7 での平均血漿中濃度推移（算術平均）（N=26）（006 試験）



N = total number of subjects in sample group
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 10.

表 2.7.2-11　民族別及び全被験者のアバトロンボパグ 10 mg 反復投与時の薬物動態パラメータの要約（006 試験）

Parameter	Caucasian (N=9)	Chinese (N=8)	Japanese (N=9)	Overall (N=26)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[a]	88.6 (35.9)	70.7 (17.9)	100.7 (54.5)	87.1 (41.0)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)[a]	34.1 (42.7)	23.5 (40.4)	35.2 (42.5)	31.1 (44.5)
$C_{av,ss}$ (ng/mL)[a]	57.4 (42.8)	43.6 (17.2)	59.0 (52.3)	53.7 (41.9)
$t_{max,ss}$ (h)[b]	5.0 (4.0 – 8.0)	6.0 (5.0 – 6.0)	5.0 (3.0 – 8.0)	5.0 (3.0 – 8.0)
$AUC_{(0-24),\ Day\ 1}$ (ng•h/mL)[a]	621 (50.2)	436 (53.2)	808 (86.7)	610 (68.6)
$AUC_{ss,\ Day\ 7}$ (ng•h/mL)[a]	1377 (42.8)	1046 (17.1)	1416 (52.3)	1288 (41.9)
FI[a]	93.8 (19.4)	105 (21.4)	109 (26.1)	102 (22.6)
R_{ac} (AUC)[a]	2.2 (57.3)	2.3 (68.7)	1.8 (64.9)	2.1 (61.7)
$t_{1/2}$ (h)[c]	18.9 (3.70)	15.5 (1.72)	15.3 (2.86)	16.7 (3.32)

$AUC_{(0-24)}$ = AUC from Time 0 (predose) to 24 hours, AUC_{ss} = AUC at steady state, $C_{av,ss}$ = average observed concentration at steady state, $C_{max,ss}$ = C_{max} at steady state, $C_{min,ss}$ = minimum observed concentration at steady state, FI = fluctuation index (calculated as $[C_{max}-C_{min}]/C_{av}$), max = maximum, min = minimum, N = total number of subjects in sample group, R_{ac} = accumulation ratios, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, $t_{max,ss}$ = time at which highest observed plasma concentration occurs at steady state.

a) Geometric mean (% coefficient of variation).
b) Median (min - max).
c) Arithmetic mean (SD).
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 13.

2.7.2.2.2.2　日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（018 試験）

添付資料 5.3.3.3-2

試験の目的

- アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を食後及び空腹時に単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用の類似性を健康な日本人被験者と白人被験者の間で評価する。
- 健康な日本人被験者と白人被験者にアバトロンボパグ 20、40、又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物曝露の用量比例性を評価する。
- アバトロンボパグ 20、40、又は 60 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用に対する CYP2C9 遺伝子多型の影響を探索する。

方法

本試験は、健康な日本人被験者及び白人被験者を対象に、アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg（2G 製剤）を食後及び空腹時に、又は 20 mg を食後に単回投与したときのアバトロンボパグ

の薬物動態及び薬力学的作用を評価する、ランダム化、非盲検、5 投与期試験である。食事の影響の評価には標準的な高脂肪、高カロリー朝食を用いた。本試験は、第 3 相試験で用いる条件（市販予定製剤である 2G 製剤を用いて用量 40 mg 及び 60 mg を食後に投与）下で、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用を日本人被験者と白人被験者の間で比較する確認試験として実施した。

食後条件での日本人被験者と白人被験者との薬物動態及び薬力学的作用の比較は、用量に関する 2 期クロスオーバーデザインとして実施した投与期 1 及び 2 のデータに基づいて行った。空腹時投与条件での日本人被験者と白人被験者間の薬物動態及び薬力学的作用の比較は、用量に関する 2 期クロスオーバーデザインとして実施した投与期 3 及び 4 のデータに基づいて行った。投与期 5 には、アバトロンボパグ 20 mg を食後単回投与した。この試験で得られた食事の影響に関する結果は、2.7.1.2.2.7 項に要約する。

各投与期に規定した間隔でアバトロンボパグの血漿中濃度測定及び血小板数評価用に経時的に採血した。試験中に血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止することとした。試験を中止した被験者の補充は行わないこととした。

結果

日本人被験者と白人被験者に用量 40 mg 及び 60 mg を食後投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-10 に示す。アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を単回投与したとき、平均血漿中濃度推移は日本人被験者と白人被験者で類似していた。平均最高血漿中濃度も 40 mg と 60 mg の両用量群で日本人被験者と白人被験者とで同程度であり、食後投与の場合、日本人被験者では 6～7 時間後、白人被験者では 7.5～8 時間後に最高血漿中濃度に到達した。アバトロンボパグ濃度は時間とともに低下し、$t_{1/2}$ は日本人被験者では約 16 時間、白人被験者では約 18 時間であった。

食後投与について、ベースライン体重を共変量として組みこまずに各用量群を統合した統計解析から、曝露量は日本人被験者と白人被験者で同程度であることが示された。白人被験者と比較した日本人被験者の C_{max} の幾何平均値の比（%）は 125%であり、90% CI の上限は 130%をわずかに超えた。用量 40 mg 又は 60 mg を食後投与したときの $AUC_{(0-t)}$、時間 0（投与前）から 72 時間までの AUC（$AUC_{(0-72)}$）、及び $AUC_{(0-inf)}$は日本人被験者と白人被験者で同程度であり、幾何平均値の比（%）及び 90% CI は予め規定した 77%～130%の範囲に完全に含まれた（表 2.7.2-12、Combined）。

日本人被験者と白人被験者の体重差が重要な要因である可能性を考慮して、モデルにベースライン体重を共変量として組みこんだ統計解析による民族間の比較も実施した。白人被験者と比較した日本人被験者の C_{max} の幾何平均値の比（%）は約 117%であったが、90% CI の上限は 130%を超えていた。アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を投与したとき、白人被験者と比較した日本人被験者の $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、及び $AUC_{(0-inf)}$の比は同程度（96.6%～100%）であった（表 2.7.2-13）。

アバトロンボパグを空腹時に用量 40 mg 及び 60 mg で単回投与したとき、平均最高血漿中濃度に日本人被験者では 5 時間、白人被験者では 5～6 時間で到達した。アバトロンボパグ濃度は時間とともに低下し、用量 40 mg 及び 60 mg での平均 $t_{1/2}$ は、日本人被験者ではそれぞれ 16.6 時間及び 16.9 時間、白人被験者ではそれぞれ 18.5 時間及び 18.7 時間であった。

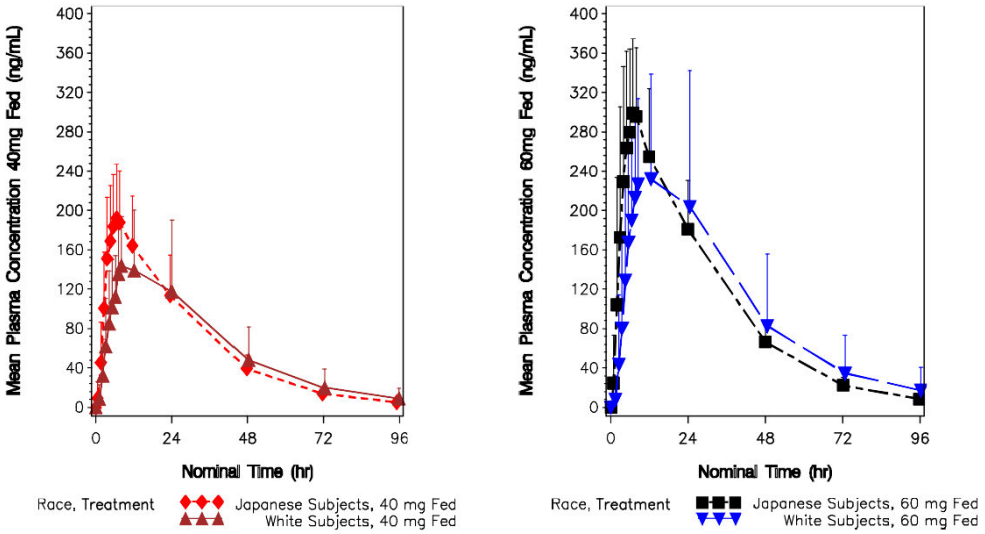
空腹時投与について、ベースライン体重を共変量として組み込まない統計解析では、白人被験者と比較した日本人被験者の C_{max} の幾何平均値の比（%）は 198%、用量 40 mg 又は 60 mg を投与したときの $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、及び $AUC_{(0-inf)}$の比（%）は 184%～189%であった。

日本人被験者及び白人被験者にアバトロンボパグを食後投与したときの C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、及び $AUC_{(0-inf)}$の用量比例性を評価した。日本人被験者及び白人被験者にアバトロンボパグ 20、40、及び 60 mg を食後単回投与したときのアバトロンボパグの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増大した（表 2.7.2-14）。単回投与時の傾きの点推定値はすべて 1.00 に近く、95% CI はいずれも 1.00 を含んだ。

Day 1 の投与前に測定した血小板数をすべての投与期でのベースライン値として用いた。日本人被験者では、20 mg 食後、40 mg 食後、60 mg 食後、40 mg 空腹時、及び 60 mg 空腹時のすべての投与で、平均血小板数のベースラインからの増加が Day 8 に最大となった。血小板数は、各投与期の Day 28 ではベースラインに近い値に回復した（図 2.7.2-11）。白人被験者では、40 mg 食後、60 mg 食後、40 mg 空腹時、及び 60 mg 空腹時の投与で、平均血小板数のベースラインからの増加が、Day 11 に最大となった。20 mg 食後投与では、Day 8 に血小板数が最大となった。血小板数は、各投与期の Day 28 ではベースラインに近い値に回復した（図 2.7.2-11）。空腹時又は食後にアバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を投与したとき、薬力学パラメータに日本人被験者と白人被験者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

アバトロンボパグの薬物動態に対する CYP2C9 遺伝子多型の影響の評価は、症例数及び poor metabolizer が不足していたため実施しなかった。

図 2.7.2-10　日本人被験者及び白人被験者にアバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を食後投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（018 試験）



PK Analysis Set: Japanese: 40 mg fed N = 23, 60 mg fed N = 23; White: 40 mg fed N = 24, 60 mg fed N = 24.
PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Figure 1.

表 2.7.2-12　日本人被験者と白人被験者にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態の比較解析結果（ベースライン体重を共変量として組み込んでいない）（018 試験）

Comparison			n		Geometric LS Means		% Ratio Test/Reference	90% CI of % Ratio
(Test Versus Reference)	Parameter (unit)		Test	Ref	Test	Reference		
Japanese Versus White	C_{max} (ng/mL)	40 mg	23	24	199	155	129	(109.8, 151.1)
		60 mg	23	24	318	263	121	(103.0, 141.7)
		Combined	46	48	252	202	125	(108.5, 143.4)
	$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	40 mg	23	24	5510	5020	110	(91.20, 132.0)
		60 mg	23	24	8900	8120	110	(91.09, 131.9)
		Combined	46	48	7010	6390	110	(92.82, 129.6)
	$AUC_{(0-72)}$ (h•ng/mL)	40 mg	23	24	5320	4780	111	(92.94, 133.3)
		60 mg	23	23	8580	7970	108	(89.88, 129.2)
		Combined	46	47	6750	6170	110	(92.87, 129.2)
	$AUC_{(0-inf)}$ (h•ng/mL)	40 mg	23	24	5630	5210	108	(89.13, 131.3)
		60 mg	23	23	9100	8740	104	(85.74, 126.5)
		Combined	46	47	7160	6740	106	(88.75, 127.0)

40 mg/60 mg: Natural log-transformed parameter fit by mixed model with fixed terms for race, dose (40 or 60 mg), period (1, 2) and sequence as main effects, interaction term for dose by race. Subject included as a random effect.

Combined: As race by dose interaction had $P \geq 0.10$, interaction was dropped from model and race was compared across both doses combined.

$AUC_{(0-t)}$ = AUC from time zero to time of last measurable concentration, $AUC_{(0-72)}$ = AUC from zero time to 72 hour for each treatment, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from time 0 to infinity, n = number of observations used in the analysis, LS = least squares.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 11.

表 2.7.2-13　日本人被験者と白人被験者にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態の比較解析結果（ベースライン体重を共変量として組み込んだ）（018 試験）

Comparison			n		Geometric LS Means		% Ratio	90% CI of % Ratio
(Test Versus Reference)	Parameter (unit)		Test	Ref	Test	Reference	Test/ Reference	
Japanese Versus White	C_{max} (ng/mL)	40 mg	23	24	192	160	120	(102.7, 140.9)
		60 mg	23	24	308	272	113	(96.58, 132.3)
		Combined	46	48	243	209	117	(101.7, 133.7)
	$AUC_{(0-t)}$ (hr•ng/mL)	40 mg	23	24	5250	5260	99.7	(83.41, 119.3)
		60 mg	23	24	8490	8500	99.9	(83.55, 119.4)
		Combined	46	48	6670	6690	99.8	(85.07, 117.1)
	$AUC_{(0-72)}$ (hr•ng/mL)	40 mg	23	24	5070	5000	101	(85.19, 120.7)
		60 mg	23	23	8200	8320	98.6	(82.77, 117.5)
		Combined	46	47	6450	6450	100	(85.36, 117.2)
	$AUC_{(0-inf)}$ (hr•ng/mL)	40 mg	23	24	5360	5460	98.2	(81.33, 118.7)
		60 mg	23	23	8680	9140	95.0	(78.57, 114.8)
		Combined	46	47	6820	7060	96.6	(81.18, 114.9)

40 mg/60 mg: Natural log-transformed parameter fit by mixed model with fixed terms for race, dose (40 or 60 mg), period (1, 2) and sequence as main effects, interaction term for dose by race. Subject included as a random effect.

Combined: As race by dose interaction had $P \geq 0.10$, interaction was dropped from model and race was compared across both doses combined.

$AUC_{(0-t)}$ = AUC from time zero to time of last measurable concentration, $AUC_{(0-72)}$ = AUC from zero time to 72 hour for each treatment, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from time 0 to infinity, n = number of observations used in the analysis, LS = least squares.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 12.

表 2.7.2-14　日本人被験者及び白人被験者にアバトロンボパグ 20、40、及び 60 mg を食後単回投与したときの用量比例性の解析（018 試験）

Race group	Parameter (unit)	n			Slope Estimate	95% CI of Slope	*P* value
		20 mg	40 mg	60 mg			
Japanese	C_{max} (ng/mL)	18	23	23	1.013	(0.8866, 1.140)	0.8308
	$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	18	23	23	0.9850	(0.8476, 1.122)	0.8268
	$AUC_{(0-72)}$ (h•ng/mL)	18	23	23	0.9889	(0.8538, 1.124)	0.8686
	$AUC_{(0-inf)}$ (h•ng/mL)	18	23	23	0.9814	(0.8434, 1.119)	0.7868
White	C_{max} (ng/mL)	18	24	24	0.9992	(0.8673, 1.131)	0.9899
	$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	18	24	24	1.052	(0.9134, 1.192)	0.4506
	$AUC_{(0-72)}$ (h•ng/mL)	18	24	23	1.067	(0.9380, 1.195)	0.3013
	$AUC_{(0-inf)}$ (h•ng/mL)	18	24	23	1.070	(0.9380, 1.201)	0.2918

Separately by race group, natural log-transformed (ln) parameter fit by mixed model with ln dose as covariate and subject included as a random effect.

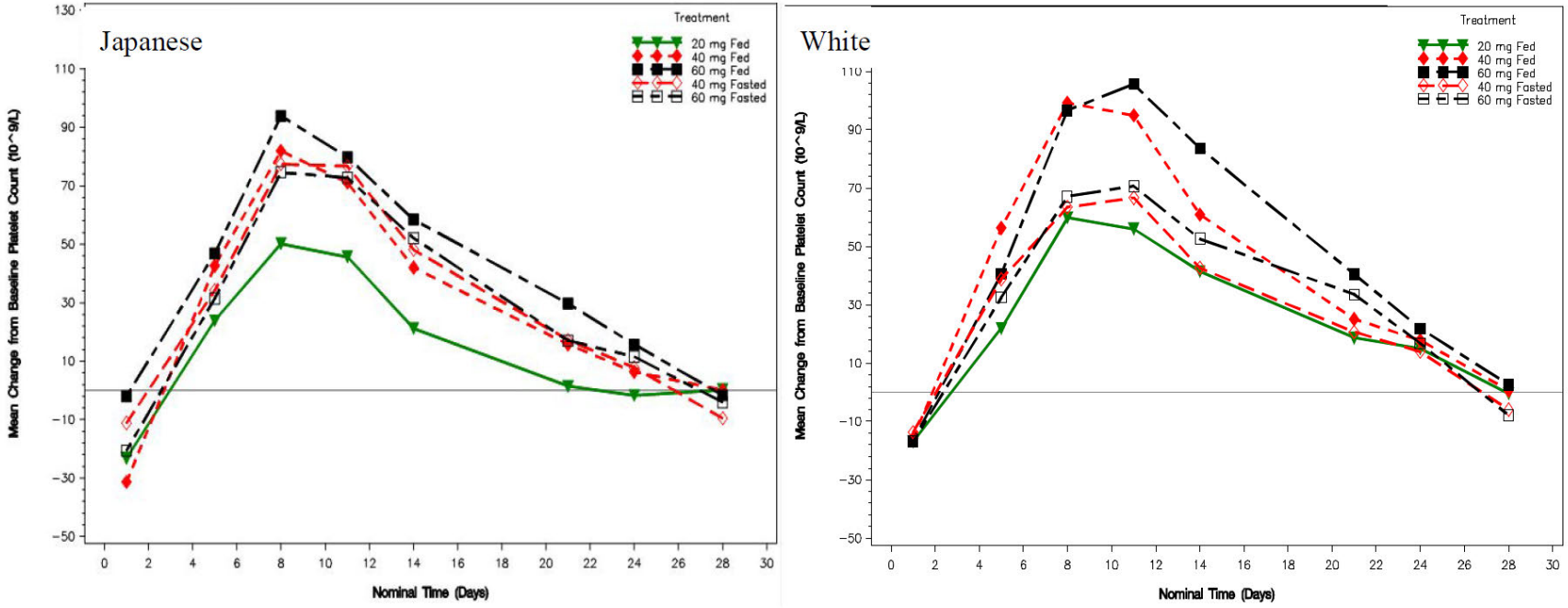
Statistical significance (*P* value) of hypothesis: slope = 1.

If the 95% CI includes 1 then data are consistent with model of proportional dose response.

$AUC_{(0-t)}$ = AUC from time zero to time of last measurable concentration, $AUC_{(0-72)}$ = AUC from zero time to 72 hour for each treatment, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from time 0 to infinity, n = number of observations used in the analysis.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 20.

図 2.7.2-11　日本人被験者（左図）及び白人被験者（右図）にアバトロンボパグを投与したときの血小板数のベースラインからの平均変化量推移（算術平均）（018 試験）



Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Figure 7 and Figure 8.

2.7.2.2.3　バイオアベイラビリティ及び食事の影響

2.7.2.2.3.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験）

添付資料 5.3.1.2-1

本試験は、アバトロンボパグ 10 mg を懸濁液として空腹時経口投与したときを対照として、10 mg の第 1 世代（1G）製剤を空腹時経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較評価する生物薬剤学試験であり、その要約は 2.7.1.2.1.1 項及び 2.7.1.2.2.1 項に示す（付録 1 及び付録 2）。アバトロンボパグを食後投与すると薬物曝露量がわずかに増大するが、t_{max} には影響しないことが示された。高脂肪食摂取後に投与した場合、AUC 及び C_{max} は約 12%～14%高くなった。懸濁液に対する 1G 製剤の相対的バイオアベイラビリティは約 66%～69%であった。

2.7.2.2.3.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs. 1G 製剤）（005 試験）

添付資料 5.3.1.2-6

本試験は、1G 製剤 20 mg 錠 2 錠（用量 40 mg）を投与したときを対照とした 2G 製剤 40 mg 錠 1 錠を投与したときのアバトロンボパグの相対的バイオアベイラビリティを評価し、更に、2G 製剤（40 mg 錠を 1 錠）に対する食事の影響を評価する生物薬剤学試験であり、その要約は 2.7.1.2.1.2 項及び 2.7.1.2.2.2 項に示す（付録 1 及び付録 2）。2G 製剤は 1G 製剤よりも曝露量が平均値として約 2.5 倍増大した。両製剤ともに、空腹時投与では曝露量のバラツキは大きかった。高脂肪食は 2G 製剤の吸収量を約 23%増大させ、C_{max} 及び AUC のバラツキを有意に低減させた。

2.7.2.2.3.3　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤のロット間比較）（007 試験）

添付資料 5.3.1.2-2

本試験は、空腹時投与下で、アバトロンボパグ 40 mg 2G 製剤の Lot [redacted]（対照薬）を対照として、40 mg 2G 製剤の Lot [redacted]（試験薬）の相対的バイオアベイラビリティを比較評価し、薬物動態の個体間及び個体内変動を推定する生物薬剤学試験であり、要約は 2.7.1.2.1.3 項に示す（付録 1 及び付録 2）。空腹時投与で、2G 製剤のアバトロンボパグ血漿中薬物曝露量は、ロット間及びロット内で類似していたが、個体内変動は大きかった。

2.7.2.2.3.4　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験）

添付資料 5.3.1.2-4

本試験は、2 種類のロットのアバトロンボパグ 20 mg 2G 製剤を食後及び空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティを評価する試験であり、要約は 2.7.1.2.2.3 項に示す（付録 1 及び付録 2）。アバトロンボパグを食後（高脂肪食）投与すると、空腹時投与と比較して曝露量の個体内及び個体間変動が有意に低減した。2 つのロット間で曝露量は同程度であったが、生物学的同等性の判定基準はバラツキが小さかった食後投与でのみ満たした。曝露量に対して臨床的に意味のある食事の影響は認められなかったが、t_{max} は食事により約 2 時間遅延した。

2.7.2.2.3.5　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験）

添付資料 5.3.1.2-3

本試験は、アバトロンボパグ 2G 製剤を食後（低脂肪食）に投与したときの曝露量の個体内変動を、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} を指標として評価する生物薬剤学試験であり、要約は 2.7.1.2.2.4 項に示す（付録 1 及び付録 2）。アバトロンボパグの C_{max} 及び AUC の個体内及び個体間変動は、食後投与（低脂肪食）で低減した。アバトロンボパグ 2G 製剤の相対的バイオアベイラビリティは、空腹時投与と比較して低脂肪食の影響を受けなかった。

2.7.2.2.3.6　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験）

添付資料 5.3.1.2-5

本試験は、アバトロンボパグ 2G 製剤を対照として、3 種類のプロトタイプ第 3 世代（3G）製剤のバイオアベイラビリティを比較評価する生物薬剤学試験であり、要約は 2.7.1.2.1.4 項及び 2.7.1.2.2.5 項に示す（付録 1 及び付録 2）。3G 製剤を食後投与したときのアバトロンボパグの薬物曝露量は、空腹時と比較して平均値として約 23%～29%低かった。食後に 3G 製剤を投与したときのアバトロンボパグの個体間変動は、空腹時投与と比較して高かったが、統計的に有意な差ではなかった。

2.7.2.2.4　外因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.4.1　薬物相互作用試験（ベラパミル及びシクロスポリン）（008 試験）

添付資料 5.3.3.4-1

試験の目的

- アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態及び薬力学に対するベラパミル又は CsA 併用投与の影響を評価する。
- アバトロンボパグを単独投与、CsA との併用投与、又はベラパミルとの併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

方法

本試験は、アバトロンボパグの単独投与、ベラパミルとの併用投与、及び CsA との併用投与を評価する単施設、非盲検、1 シーケンス、4 投与期試験である。各被験者でアバトロンボパグ単独投与を 2 回実施し、投与期は、投与期 1（初回のアバトロンボパグ経口投与）、投与期 2（ベラパミルと 2 回目のアバトロンボパグ経口投与）、投与期 3（3 回目のアバトロンボパグ経口投与）、及び投与期 4（CsA と 4 回目のアバトロンボパグ経口投与）の 4 期で構成した。

各投与期でアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学評価用の経時的な採血を実施した。また、ベラパミル（投与期 2 の Day 7）及び CsA（投与期 4 の Day 1）の濃度を確認するための採血も実施した。

血小板数が 400×10^9/L を超えた被験者には、治験担当医師の判断で低用量アスピリンを投与可とした。試験中に血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止することとした。試験を早期に終了又は中止した被験者には、追跡調査／中止時来院に規定した評価を実施した。

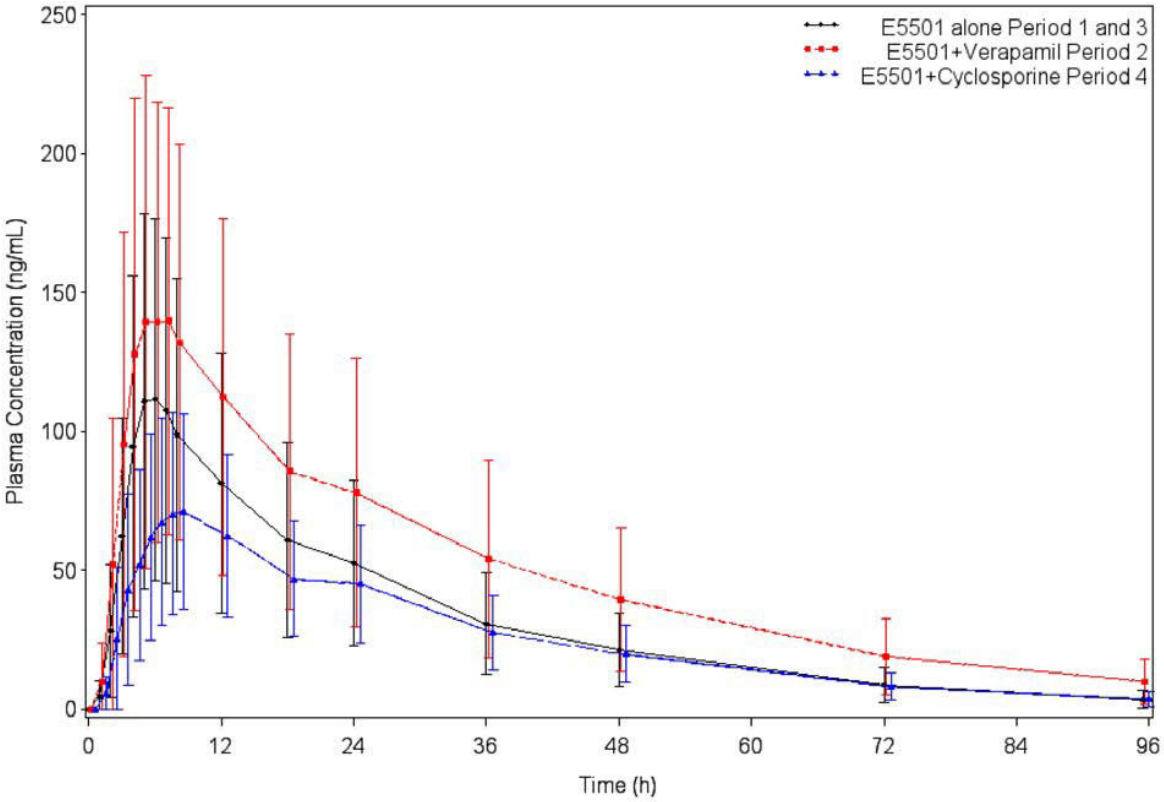
結果

アバトロンボパグの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2-12 及び表 2.7.2-15 に示す。アバトロンボパグの全身曝露量はベラパミルと併用投与した場合に増大した。ベラパミルはアバトロンボパグの $AUC_{(0\text{-}inf)}$に対して C_{max} よりも大きな影響を及ぼし（それぞれ 61%及び 26%増加）、$t_{1/2}$ も有意に（P<0.0001、最小二乗平均として 5.44 時間）延長したことから、ベラパミルは吸収ではなく主にクリアランスに影響することが示唆された。一方、アバトロンボパグの血漿中濃度は CsA と併用投与した場合に低下した（表 2.7.2-15 及び表 2.7.2-16）。C_{max} は 34%低下し、幾何平均値の比の点推定値（試験投与／対照投与）は 0.80～1.25 の範囲外であった。また、C_{max} の 90% CI はあらかじめ規定した範囲（scaled acceptance limit）を超えた。したがって、CsA 併用投与は、C_{max} に対しては相互作用がないと結論付けることはできなかった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は約 18%減少した。幾何平均値の比の点推定値（試験投与／対照投与）は 0.80～1.25 の範囲内であり、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$の 90% CI は、あらかじめ規定した範囲（scaled acceptance limit）内であったことから、AUC に対する相互作用はないと結論した。CsA との併用投与によりアバトロンボパグの $t_{1/2}$ は 18.1 時間から 19.4 時間にわずかに延長したが、統計的に有意な差ではなかった（P=0.1126）。アバトロンボパグを単独投与したときの t_{max} の中央値は 6.0 時間、CsA と併用投与したときは 7.5 時間であった。

薬力学パラメータとして設定した時間 0（投与前）から Day 28 までの血小板数に対する効果曲線下面積（$AUEC_{(0\text{-}28d)}$）及び最大血小板数（E_{max}）は薬物動態パラメータの変化と同様の傾向を示したが、その差は薬物動態パラメータの差ほど大きくなかった。$AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} は、ベラパミルとの併用投与でそれぞれ 25%及び 6%増加した。アバトロンボパグを単独投与した場合と CsA と併用投与した場合の薬力学的作用は類似していた。アバトロンボパグと CsA の併用投与で $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は 11%の減少を、E_{max} は 1%未満の増加を示した。平均血小板数は、すべての投与を通じて Day 8（アバトロンボパグ投与の 7 日後）に最大となった（図 2.7.2-13）。

上記結果から、アバトロンボパグは P-gp 基質であるものの、ベラパミルや CsA などの強い阻害薬によるアバトロンボパグ全身曝露量への影響は比較的小さく、臨床的に意味のある影響ではないと考えられる。

図 2.7.2-12　アバトロンボパグ単独投与時、ベラパミル併用投与時及び CsA 併用投与時のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（008 試験）



Avatrombopag alone Treatment Period 1 and 3, N = 25; avatrombopag + verapamil, N = 27; avatrombopag + CsA, N = 22.
The time points with greater than 50% individual values or mean value below the level of quantification (1.00 ng/mL) were not included.
CsA = cyclosporine, E5501 = avatrombopag.
Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Figure 3.

表 2.7.2-15　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（008 試験）

PK Parameter		Avatrombopag 20 mg Alone			Avatrombopag 20 mg in Combination	
		Treatment Period 1 (N=36)	Treatment Period 3 (N=25)	Treatment Periods 1 & 3 Combined[a] (N=61)	Verapamil 240 mg (N=27)	CsA 400 mg (N=22)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	Geometric mean (%CV)	2240 (90.9)	2650 (64.8)	2400 (80.4)	3810 (77.9)	2120 (52.8)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	Geometric mean (%CV)	2330 (90.2)	2740 (64.8)	2490 (79.9)	4080 (78.9)	2220 (53.3)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (%CV)	87.4 (86.0)	113 (61.0)	97.0 (77.0)	126 (75.9)	69.8 (46.2)
t_{max} (h)	Median (range)	6.0 (4.0, 8.0)	6.0 (4.0, 7.0)	6.0 (4.0, 8.0)	6.0 (3.1, 12.0)	7.5 (5.0, 24.0)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	18.4 (3.81)	17.9 (2.51)	18.2 (3.32)	23.3 (3.78)	19.4 (3.06)
CL/F (L/h)	Geometric mean (%CV)	8.57 (90.2)	7.31 (64.9)	8.03 (79.9)	4.90 (78.9)	8.99 (53.3)
V_z/F (L)	Geometric mean (%CV)	223 (81.4)	187 (61.0)	207 (73.4)	163 (71.5)	248 (43.2)

Last sampling time point was 96 hours after administration.
%CV = sqrt (exp [SD**2 of log transformed data]-1)•100.
Since the study was a replicated design, subjects have multiple observations in the combined column.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC profile from time 0 (dosing) to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC profile from time 0 (dosing) to the last quantifiable concentration, CL/F = apparent total clearance, CsA = cyclosporine, CV = coefficient of variation, N = total number of subjects in sample group, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs, V_z/F = apparent volume of distribution.

a) Combined was all subjects from Treatment Periods 1 and 3.
Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 8.

表 2.7.2-16　アバトロンボパグ単独投与時、ベラパミル併用投与時及び CsA 併用投与時のアバトロンボパグの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）の比較解析（008 試験）

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	n		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	Reference Scaled Acceptance Limits
		Test	Reference	Test	Reference		
Avatrombopag +Verapamil: avatrombopag	C_{max} (ng/mL)	24	48	133.10	105.48	1.26 (0.96, 1.66)	0.60, 1.66
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	24	48	4328.53	2690.24	1.61 (1.21, 2.15)	0.58, 1.73
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	24	48	4029.45	2599.05	1.55 (1.16, 2.06)	0.58, 1.73
Avatrombopag + CsA: avatrombopag	C_{max} (ng/mL)	22	48	69.80	105.48	0.66 (0.54, 0.82)	0.60, 1.66
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	22	48	2222.93	2690.24	0.83 (0.65, 1.04)	0.58, 1.73
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	22	48	2122.83	2599.05	0.82 (0.65, 1.03)	0.58, 1.73

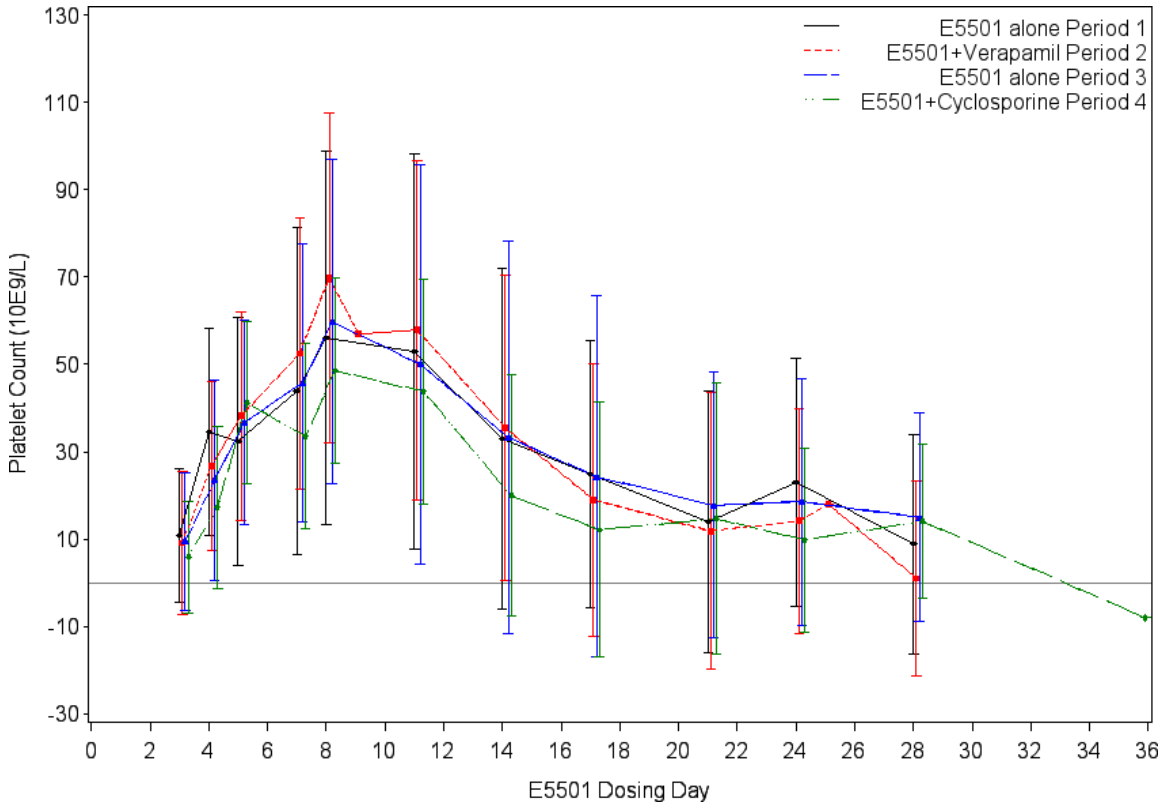
Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model with treatment as a fixed effect and subject as a repeated random effect.

Treatment means, ratio of treatment means and 90% CIs were presented on the back transformed data.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC profile from time 0 (dosing) to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC profile from time 0 (dosing) to the last quantifiable concentration, CsA = cyclosporine, LS = least squares.

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 9.

図 2.7.2-13　アバトロンボパグ単独投与時、ベラパミル併用投与時及び CsA 併用投与時のベースラインからの平均血小板数変化量の推移（算術平均±標準偏差）（008 試験）



Avatrombopag alone, Treatment Period 1, N=36; avatrombopag alone, Treatment Period 3, N=25; avatrombopag + verapamil, N=27; avatrombopag + cyclosporine, N=22.
The pre-avatrombopag platelet counts from Treatment Period 1 were used as baseline.
E5501 = avatrombopag, N = total number of subjects in sample group.
Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Figure 6.

2.7.2.2.4.2　薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）（019 試験）

添付資料 5.3.3.4-2

試験の目的

- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態に対するフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中等度阻害薬）併用投与の影響を明らかにする。
- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態に対するイトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）併用投与の影響を明らかにする。
- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態に対するリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬かつ CYP2C9 の中等度誘導薬）併用投与の影響を明らかにする。

- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬力学的作用を、フルコナゾール、イトラコナゾール、又はリファンピシンと併用投与した場合と単独投与した場合で比較する。
- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単独投与したとき、及びフルコナゾール、イトラコナゾール、又はリファンピシンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

方法

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検、薬物相互作用試験である。試験は 3 つのパートで構成した。パート A では、アバトロンボパグ（2G 製剤）を単回投与したときの薬物動態に対するフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中等度阻害薬）併用投与（フルコナゾール定常状態時）の影響を評価した。パート B では、アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態に対するイトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害薬）併用投与（イトラコナゾール定常状態時）の影響を評価した。パート C では、アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態に対するリファンピシン（強力な CYP3A 誘導薬かつ中等度の CYP2C9 誘導薬）併用投与（リファンピシン定常状態時）の影響を評価した。試験の各パートには 16 名の被験者を組み入れた。

各パートは 2 つの投与期で構成し、投与期 1 では食後にアバトロンボパグ 20 mg を単独単回投与、投与期 2 では食後に各阻害薬又は誘導薬を単独反復投与、及びアバトロンボパグ 20 mg と各阻害薬又は誘導薬（パート A はフルコナゾール、パート B はイトラコナゾール、パート C はリファンピシン）を併用投与した。

パート A：投与期 1 の Day 1 にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与した。投与期 2 の Day 1～16 にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 7 にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与した。アバトロンボパグはいずれも食事開始 30 分後に投与した。

パート B：投与期 1 の Day 1 にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与した。投与期 2 の Day 1 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回、Day 2～16 に 200 mg を 1 日 1 回反復投与した。投与期 2 の Day 7 にアバトロンボパグを単回投与した。アバトロンボパグはいずれも食事開始 30 分後に投与した。

パート C：投与期 1 の Day 1 にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与した。投与期 2 の Day 1～16 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復投与した。リファンピシンに対する食事の影響を排除するため、投与は食事の 1 時間前に行った。投与期 2 の Day 7 に、リファンピシン 600 mg を食事開始 1 時間前に、アバトロンボパグ 20 mg を食事開始 30 分後に投与した。

アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学評価用に経時的に採血した。試験中に血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止することとした。血小板数が 400×10^9/L を超えた被験者には、治験担当医師の判断で低用量アスピリンを投与することとした。試験を中止した被験者の補充を容認した。

結果

パート A

アバトロンボパグの血漿中濃度（図 2.7.2-14）は、投与期 1（アバトロンボパグ単独）では投与後 96 時間まで、投与期 2（フルコナゾール併用）では投与後 216 時間まで定量可能であった。アバトロンボパグ単独投与時の薬物動態は、吸収速度が遅く、投与後約 6.5 時間で最高血漿中濃度に到達し、$t_{1/2}$ は約 19.7 時間で単相性の血漿中濃度の減衰を示した（表 2.7.2-17）。フルコナゾールと併用投与した場合、アバトロンボパグの C_{max} は若干高く（幾何平均値として 1.17 倍）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$は幾何平均値として約 2.2 倍増大した。フルコナゾールとの併用投与は、平均 $t_{1/2}$ を約 20 時間延長させた（アバトロンボパグ単独で 19.7 時間、フルコナゾール併用で 39.9 時間）のに対して、t_{max} は同程度であった。上記結果から、フルコナゾールをアバトロンボパグと併用投与すると、アバトロンボパグの薬物動態に対して中程度の薬物相互作用を示した。

フルコナゾールとの併用投与では、薬物動態に対する相互作用と比較して薬力学的作用への影響は小さかった。最小二乗平均 E_{max} はアバトロンボパグ単独投与時で 285×10^9/L、フルコナゾールとの併用投与時で 307×10^9/L であり、各投与期の血小板数の最大増加到達時間（TE_{max}）の中央値は両投与とも 216 時間であった（表 2.7.2-18、図 2.7.2-15）。ΔE_{max} の最小二乗平均は、アバトロンボパグ単独投与時で 70.6×10^9/L、フルコナゾールとの併用投与時で 91.8×10^9/L であった。血小板数のベースラインからの最大変化率（$\%\Delta E_{max}$）の平均は、アバトロンボパグ単独投与時で 33.1%、フルコナゾールとの併用投与時で 43.3%であった。$AUEC_{(0\text{-}28d)}$の最小二乗平均は、アバトロンボパグ単独投与時で 15,800 $h\cdot10^9$/L、フルコナゾールとの併用投与時で 23,300 $h\cdot10^9$/L であった。併用投与による E_{max} 及び ΔE_{max} の最小二乗平均差はそれぞれ 21.19×10^9/L（単独投与時の約 1.1 倍）及び 21.19×10^9/L（単独投与時の約 1.3 倍）であった（表 2.7.2-18）。フルコナゾールとの併用投与により、$AUEC_{(0\text{-}28d)}$は約 1.5 倍大きくなった。

パート B

アバトロンボパグの血漿中濃度（図 2.7.2-16）は、投与期 1（アバトロンボパグ単独）では投与後 96 時間まで、投与期 2（イトラコナゾール併用）では投与後 144 時間まで定量可能であった。イトラコナゾール併用によりアバトロンボパグの C_{max} は統計的に有意ではないが、わずかな増大が認められ（幾何平均値として 1.07 倍）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$も若干高くなった（幾何平均値として 1.37 倍）（表 2.7.2-19）。平均 $t_{1/2}$ は約 8.5 時間延長した（アバトロンボパグ単独では 19.6 時間、イトラコナゾール併用では 28.0 時間）。上記結果から、イトラコナゾールの併用投与は、アバトロンボパグの薬物動態に対して弱い薬物相互作用を示した。

アバトロンボパグ 20 mg を単独投与したときの薬力学パラメータは、イトラコナゾール 200 mg を併用投与したときと同程度であった。最小二乗平均 E_{max} は、アバトロンボパグ単独投与で 314×10^9/L、イトラコナゾールとの併用投与で 308×10^9/L であり、TE_{max} の中央値は両投与ともに 216 時間であった（表 2.7.2-20、図 2.7.2-17）。最小二乗平均 ΔE_{max} は、アバトロンボ

パグ単独投与で 82.4×10^9/L、イトラコナゾールとの併用投与で 78.5×10^9/L であった。平均%ΔE_{max}は、アバトロンボパグ単独投与で 35.3%、イトラコナゾールとの併用投与で 34.4%であった。最小二乗平均 $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は、アバトロンボパグ単独投与で 18,100 h·10^9/L、イトラコナゾールとの併用投与で 24,800 h·10^9/L であった。E_{max}、ΔE_{max}、及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$の最小二乗平均（LS mean）の差（併用投与−単独投与）は、−5.92×10^9/L、−3.86×10^9/L、及び 6,658 h·10^9/L であり、それぞれ 0.98 倍、0.95 倍、及び 1.4 倍であった（表 2.7.2-20）。最小二乗平均 $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は、イトラコナゾールとの併用投与によりわずかに増加傾向を示したが、その範囲はアバトロンボパグ単独投与時と広く重なり合った。

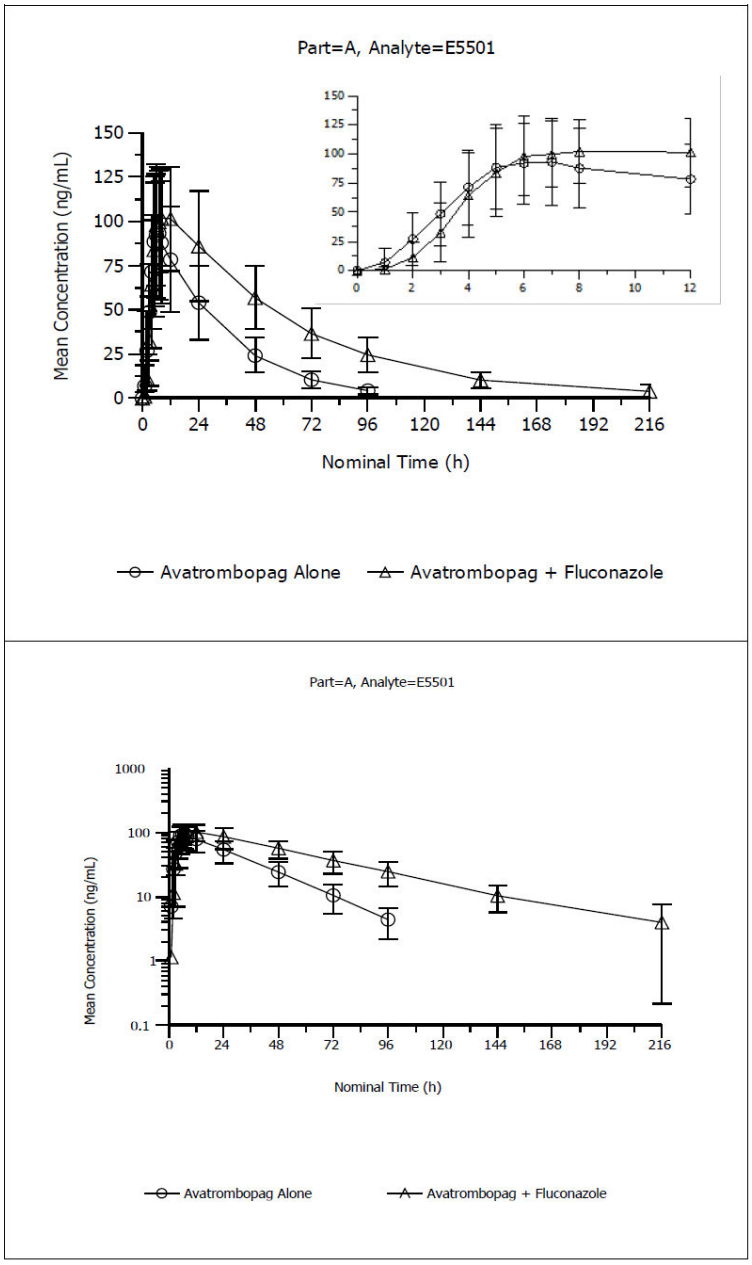
パート C

アバトロンボパグの血漿中濃度（図 2.7.2-18）は、投与期 1（アバトロンボパグ単独）の投与後 96 時間まで、投与期 2（アバトロンボパグ+リファンピシン）の投与後 48 時間まで定量可能であった。アバトロンボパグの C_{max} 及び t_{max} 値に対してリファンピシンとの併用投与は有意な影響を示さなかったが、$AUC_{(0\text{-}inf)}$は約 1/2 に減少し、平均 $t_{1/2}$ は 10.5 時間短縮した（表 2.7.2-21）。

アバトロンボパグの薬力学パラメータについて、最小二乗平均 E_{max} は、アバトロンボパグ単独投与で 317×10^9/L、リファンピシンとの併用投与で 307×10^9/L であり、TE_{max} 中央値はそれぞれ 180 時間及び 144 時間であった（表 2.7.2-22、図 2.7.2-19）。最小二乗平均 ΔE_{max} は、アバトロンボパグ単独投与で 64.8×10^9/L、リファンピシンとの併用投与で 55.4×10^9/L、平均%ΔE_{max}は、アバトロンボパグ単独投与で 25.8%、リファンピシンとの併用投与で 22.1%であった。最小二乗平均 $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は、アバトロンボパグ単独投与で 15,300 h·10^9/L、リファンピシンとの併用投与で 3,300 h·10^9/L であった。リファンピシンとの併用により最大血小板数に変化はなかったが、リファンピシンとの併用投与時の $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は、アバトロンボパグ単独投与時よりも有意に低値であった。E_{max}、ΔE_{max}、及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$の最小二乗平均（LS mean）の差（併用投与−単独投与）は、−9.73×10^9/L、−9.37×10^9/L、及び−12,001 h·10^9/L であり、それぞれ 0.97 倍、0.85 倍、及び 0.22 倍であった（表 2.7.2-22）。

上記の結果から、リファンピシンとの併用投与により、アバトロンボパグのクリアランスが軽度から中程度高くなることが示された。

図 2.7.2-14　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はフルコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（上図：普通軸、下図：片対数軸）（019 試験）



E5501 = avatrombopag.
Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Figure 3

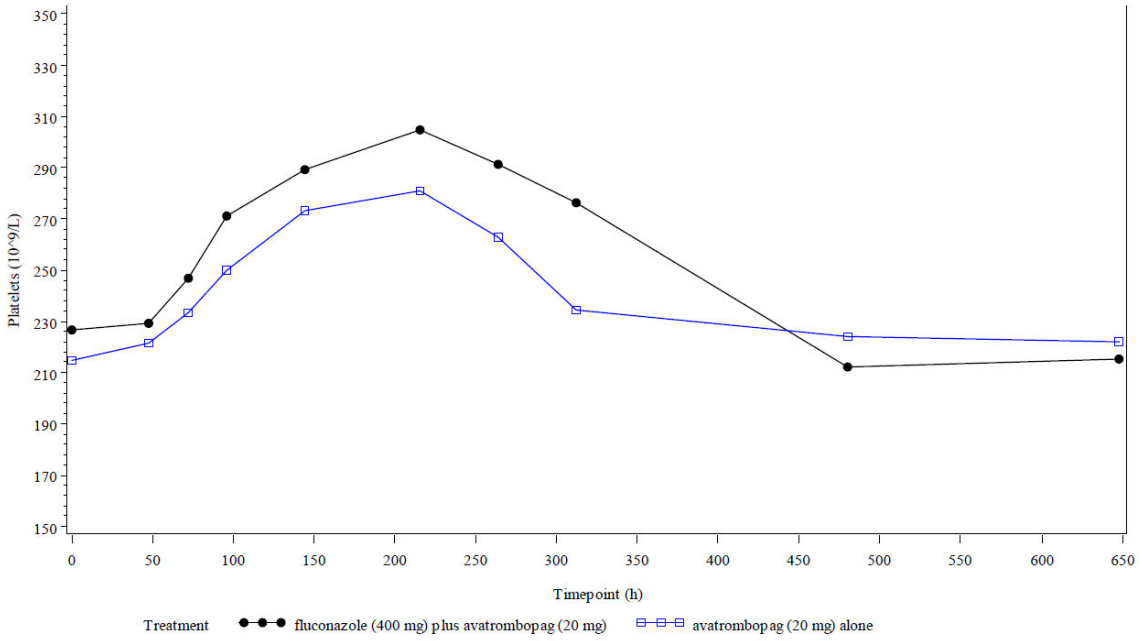
表 2.7.2-17　アバトロンボパグを単独投与又はフルコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグ薬物動態パラメータの要約（019 試験）

Parameter		**Avatrombopag 20 mg Alone (n=16)**	**Avatrombopag 20 mg + Fluconazole 400 mg QD (n=16)**	**LS Mean Ratio, % (90%CI)[a]**
C_{max} (ng/mL)	GeoMean (%CV)	93.9 (41.0)	110 (34.1)	117 (96.4, 142)
t_{max} (h)	Median (range)	6.5 (4.0 – 12.0)	7.0 (5.0 – 24.0)	2.00 (0.50, 3.50)[b] p=0.1385[c]
$AUC_{(0-72)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2680 (41.3)	4520 (35.8)	169 (137, 208)
$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2870 (43.2)	6330 (40.0)	220 (176, 276)
$AUC_{(0-inf)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2950 (42.2)	6380 (40.7)[d]	216 (171, 272)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean (SD)	19.7 (2.44)	39.8 (5.12)[d]	20.2 (18.4, 22.1)[e]
CL/F (L/h)	GeoMean (%CV)	6.77 (42.2)	3.14 (40.7)[d]	-
V_z/F (L/h)	GeoMean (%CV)	191 (41.6)	179 (35.0)[d]	-

$AUC_{(0-72)}$ = AUC from Time 0 (predose) to 72 hours, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, CL/F = apparent total clearance following oral administration, CV = coefficient of variation, calculated as sqrt(exp[SD^2 of log-transformed data]-1)•100; GeoMean = geometric mean, LS = least squares, n = number of observations used in the analysis, QD = once daily, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs, V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase.

a) Estimates from statistical model analysis.
b) Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI).
c) Wilcoxon signed rank test *P* value.
d) n=15.
e) LS mean difference (90% CI).
Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 7 and Table 8.

図 2.7.2-15　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はフルコナゾールと併用投与したときの平均血小板数の推移（019 試験）



Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Figure 6.

表 2.7.2-18　アバトロンボパグを単独投与又はフルコナゾールと併用投与したときの薬力学パラメータの統計解析結果（019 試験）

Treatment (Test:Reference)	Parameter	n		LS Mean		LS Mean Difference (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatrombopag + fluconazole: avatrombopag	$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ ($h \cdot 10^9/L$)	16	16	23,300	15,800	7480 (2400, 12,560)
	E_{max} ($10^9/L$)	16	16	307	285	21.19 (2.89, 39.49)
	ΔE_{max} ($10^9/L$)	16	16	91.8	70.6	21.19 (2.89, 39.49)
	TE_{max} (h)[a]	16	16	216 (144, 264)	216 (144, 264)	-

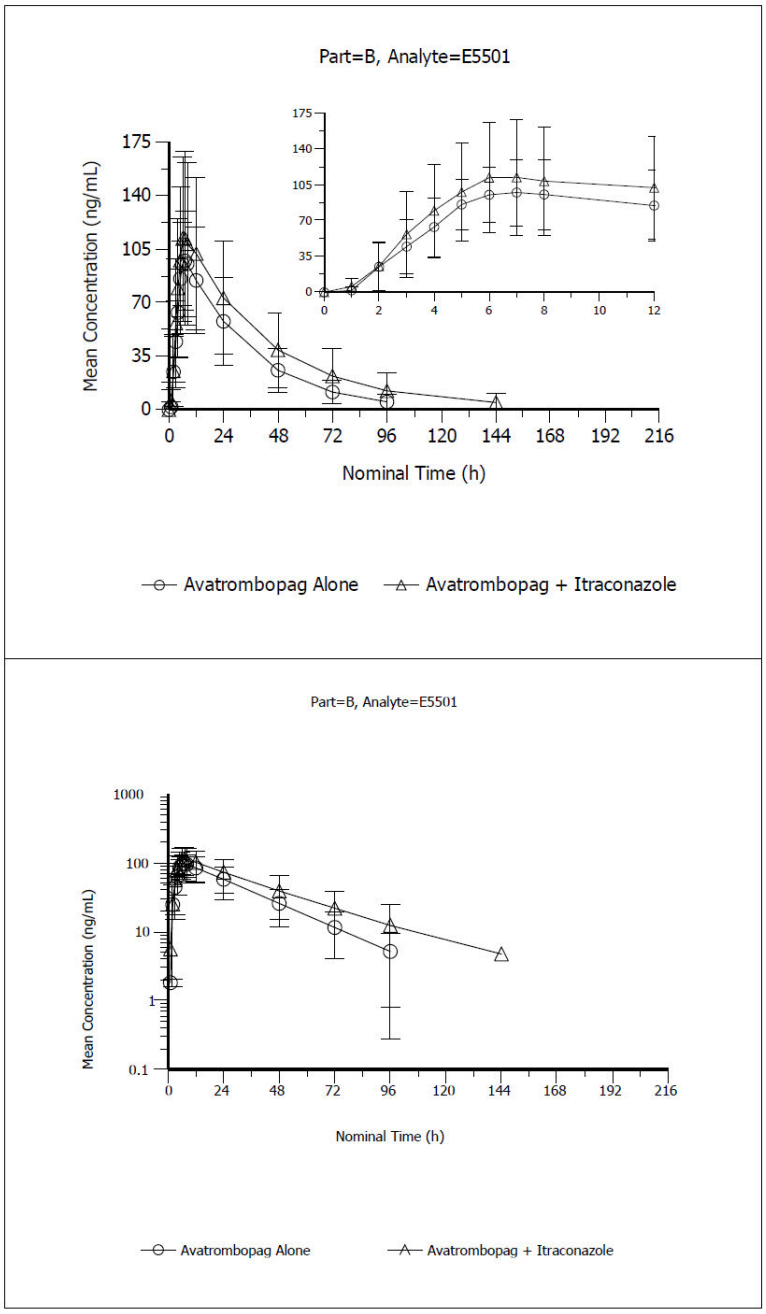
Statistical analysis was performed on untransformed data due to the presence of negative values using a mixed effect model with Period as a fixed effect and Subject as a random effect. Treatment means, difference of treatment means, and 90% CIs were presented on the untransformed data.

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ = area under the effect curve for platelet count from Time 0 (predose) to Day 28, E_{max} = maximum platelet count following avatrombopag dosing observed in each treatment period, ΔE_{max} = maximum change from Baseline in platelet count, LS = least squares, TE_{max} = observed time of maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing in each treatment period.

a) Median (minimum, maximum).

Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 14.

図 2.7.2-16　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はイトラコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（上図：普通軸、下図：片対数軸）（019 試験）



E5501 = avatrombopag
Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Figure 4.

表 2.7.2-19 アバトロンボパグを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（019 試験）

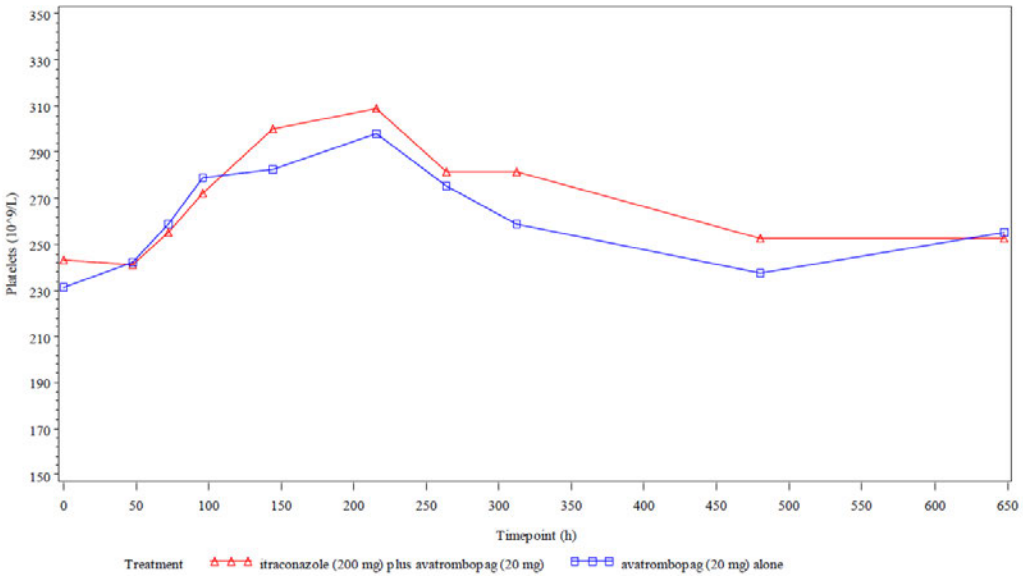
Parameter		**Avatrombopag 20 mg Alone (n=16)**	**Avatrombopag 20 mg + Itraconazole 200 mg QD (n=13)**	**LS Mean Ratio, % (90%CI)[a]**
C_{max} (ng/mL)	GeoMean (%CV)	102 (30.6)	108 (63.7)	107 (85.5, 135)
t_{max} (h)	Median (range)	6.0 (4.0 – 12.0)	6.0 (3.0 – 12.0)	0.02 (–0.50, 1.50)[b] p=0.6641[c]
$AUC_{(0-72)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2760 (48.5)	3430 (69.9)	126 (101, 157)
$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2970 (53.0)	3960 (81.0)	135 (107, 170)
$AUC_{(0-inf)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	3040 (52.4)	4120 (79.1)	137 (110, 172)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean (SD)	19.6 (3.25)	28.0 (9.77)	8.47 (5.25, 11.7)[d]
CL/F (L/h)	GeoMean (%CV)	6.58 (52.4)	4.86 (79.1)	-
V_z/F (L/h)	GeoMean (%CV)	183 (40.6)	187 (58.7)	-

$AUC_{(0-72)}$ = AUC from Time 0 (predose) to 72 hours, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, CL/F = apparent total clearance following oral administration, CV = coefficient of variation, calculated as sqrt(exp[SD^2 of log transformed data]-1)•100; GeoMean = geometric mean, LS = least squares, n = number of observations used in the analysis, QD = once daily, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs, V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase.

a) Estimates from statistical model analysis.
b) Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI).
c) Wilcoxon signed rank test p-value.
d) LS mean difference (90% CI).

Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 9 and Table 10.

図 2.7.2-17　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はイトラコナゾールと併用投与したときの平均血小板数の推移（019 試験）



Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Figure 7.

表 2.7.2-20　アバトロンボパグを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときの薬力学パラメータの統計解析結果（019 試験）

Treatment (Test:Reference)	Parameter	n		LS Mean		LS Mean Difference (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatrombopag + itraconazole: avatrombopag	$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ ($h \cdot 10^9/L$)	12	14	24,800	18,100	6658 (1200, 12,116)
	E_{max} ($10^9/L$)	13	16	308	314	–5.92 (–30.98, 19.14)
	ΔE_{max} ($10^9/L$)	13	16	78.5	82.4	–3.86 (–28.21, 20.50
	TE_{max} (h)[a]	13	16	216 (48, 481)	216 (72, 648)	-

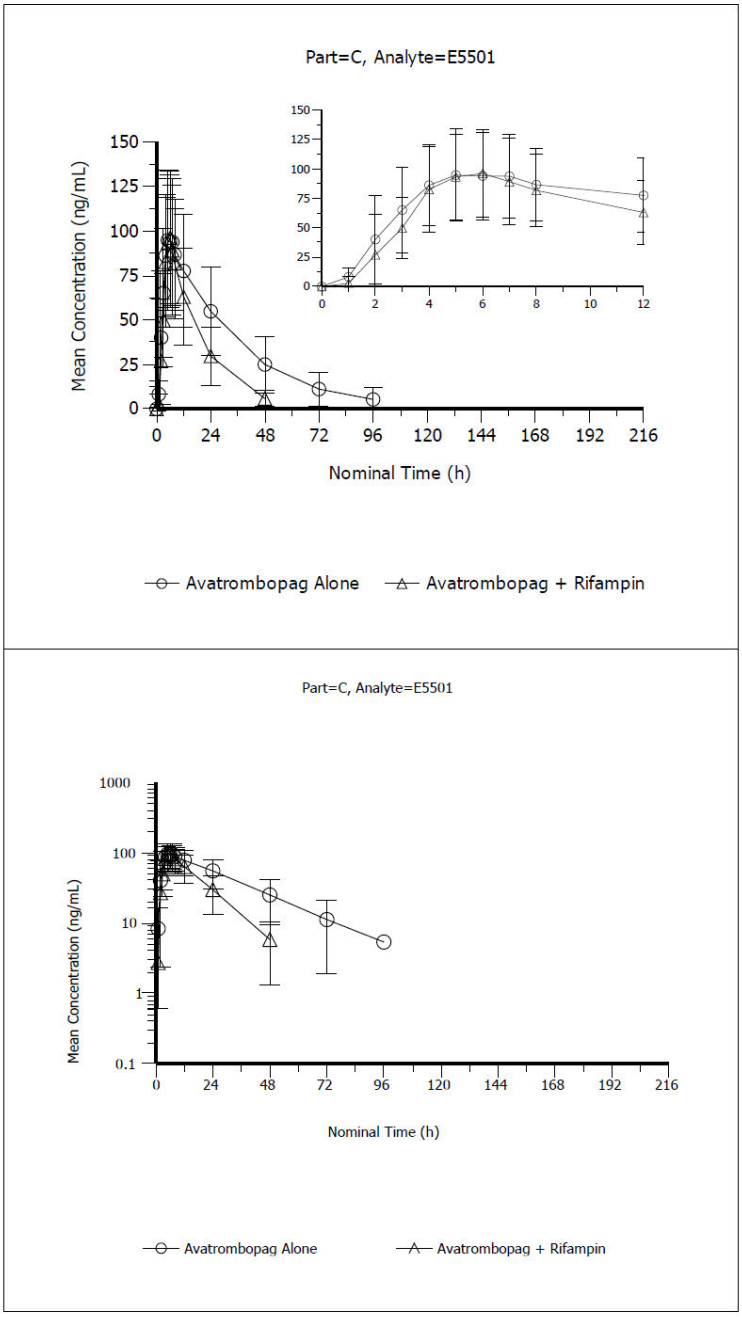
Statistical analysis was performed on untransformed data due to the presence of negative values using a mixed effect model with Period as a fixed effect and Subject as a random effect. Treatment means, difference of treatment means, and 90% CIs were presented on the untransformed data.

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ = area under the effect curve for platelet count following avatrombopag dosing through 28 days after dosing, E_{max} = maximum platelet count following avatrombopag dosing observed in each treatment period, ΔE_{max} = maximum change from Baseline in platelet count, LS = least squares, TE_{max} = observed time of maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing in each treatment period.

a) Median (minimum, maximum).

Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 16.

図 2.7.2-18　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はリファンピシンと併用投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（上図：普通軸、下図：片対数軸）（019 試験）



E5501 = avatrombopag
Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Figure 5.

表 2.7.2-21 アバトロンボパグを単独投与又はリファンピシンと併用投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（019 試験）

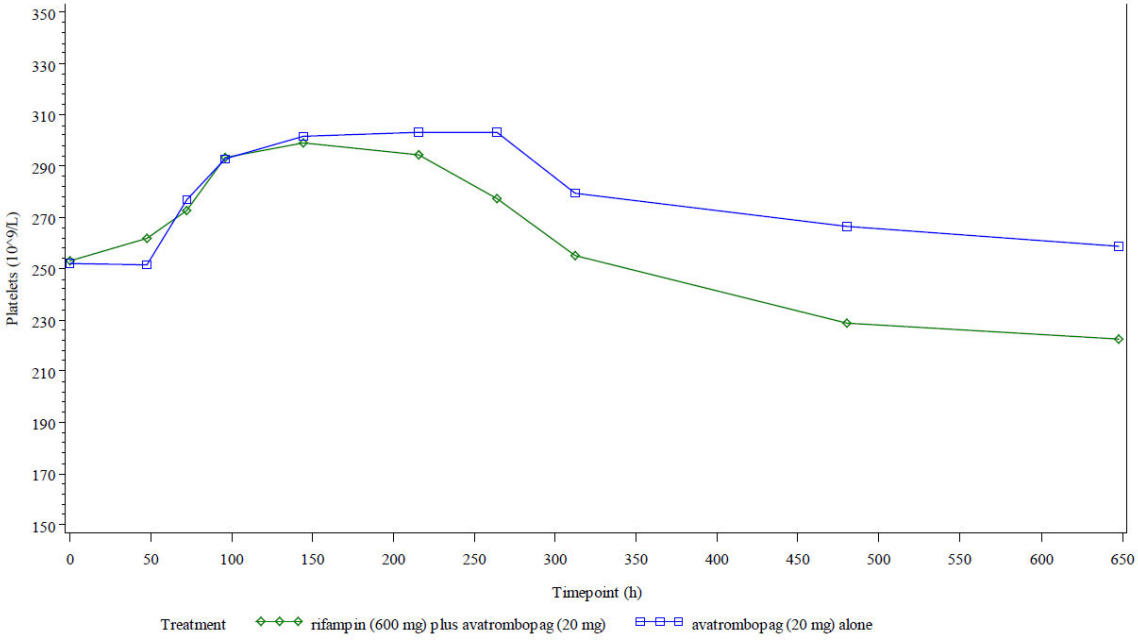
Parameter		Avatrombopag 20 mg Alone (n=16)	Avatrombopag 20 mg + Rifampin 600 mg QD (n=14)	LS Mean Ratio, % (90%CI)[a]
C_{max} (ng/mL)	GeoMean (%CV)	96.1 (39.4)	102 (35.4)	104 (88.2, 123)
t_{max} (h)	Median (range)	5.5 (3.0 – 8.1)	5.0 (2.0 – 12.0)	–0.050 (–1.20, 0.50)[b] p=0.6272[c]
$AUC_{(0-72)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2700 (46.0)	1590 (45.1)	57.8 (50.2, 66.5)
$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2920 (50.9)	1560 (46.6)	52.6 (45.6, 60.6)
$AUC_{(0-inf)}$ (h•ng/mL)	GeoMean (%CV)	2990 (50.5)	1640 (46.7)[d]	56.8 (46.5, 62.3)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean (SD)	20.3 (5.34)	9.77 (1.49)[d]	–10.5 (–12.7, –8.21)[e]
CL/F (L/h)	GeoMean (%CV)	6.69 (50.5)	12.2 (46.7)[d]	-
V_z/F (L/h)	GeoMean (%CV)	191 (40.5)	170 (37.6)[d]	-

$AUC_{(0-72)}$ = AUC from Time 0 (predose) to 72 hours, $AUC_{(0-inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, CL/F = apparent total clearance following oral administration, CV = coefficient of variation, calculated as sqrt(exp[SD^2 log ransformed data]-1)•100, GeoMean = geometric mean, LS = least squares, n = number of observations used in the analysis, QD = once daily, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs, V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase.

a) Estimates from statistical model analysis.
b) Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI).
c) Wilcoxon signed rank test p-value.
d) n=13.
e) LS mean difference (90% CI).

Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 11 and Table 12.

図 2.7.2-19　アバトロンボパグ 20 mg を単独投与、又はリファンピシンと併用投与したときの平均血小板数の推移（019 試験）



Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Figure 8.

表 2.7.2-22　アバトロンボパグを単独投与又はリファンピシンと併用投与したときの薬力学パラメータの統計解析結果（019 試験）

Treatment (Test:Reference)	Parameter	n		LS Mean		LS Mean Difference (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatrombopag + rifampin: avatrombopag	$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ ($h \cdot 10^9/L$)	14	15	3300	15,300	–12,001 (–14,905, –9096)
	E_{max} ($10^9/L$)	14	16	307	317	–9.73 (–19.50, 0.05)
	ΔE_{max} ($10^9/L$)	14	16	55.4	64.8	–9.37 (–18.85, 0.11)
	TE_{max} (h)[a]	14	16	144 (96, 264)	180 (96, 649)	-

Statistical analysis was performed on untransformed data due to the presence of negative values using a mixed effect model with Period as a fixed effect and Subject as a random effect. Treatment means, difference of treatment means, and 90% CIs were presented on the untransformed data.

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ = area under the effect curve for platelet count following avatrombopag dosing through 28 days after dosing, E_{max} = maximum platelet count following avatrombopag dosing observed in each treatment period, ΔE_{max} = maximum change from Baseline in platelet count, LS = least squares, TE_{max} = observed time of maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing in each treatment period.

a) Median (minimum, maximum).

Source: 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 18.

2.7.2.2.5　Thorough QT 試験（001 試験）

添付資料 5.3.4.1-1

試験の目的

- QTc 間隔に対するアバトロンボパグ 100 mg 単回経口投与の影響を明らかにする。
- 健康被験者でのアバトロンボパグの安全性を評価する。
- アバトロンボパグの血漿中濃度と QTc 間隔の関係を評価する。

方法

本試験は、健康な成人男女被験者を対象とした単施設、二重盲検、ランダム化、単回投与、3 投与のクロスオーバー試験である。試験の目的は、アバトロンボパグ（1G 製剤）100 mg を単回経口投与したときの心室再分極に対する影響をプラセボと比較することである。試験感度の評価のため、モキシフロキサシン塩酸塩 400 mg の単回投与を用いた。

試験は、ランダム化前期間とランダム化期間の 2 期間で実施した。ランダム化前期間はスクリーニング期と 1 期のベースライン期で構成した。ランダム化期間は 3 つの投与期と 2 つのベースライン期で構成した。ランダム化前期間に被験者を 6 つの投与群（投与順が異なる）のいずれか 1 つにランダムに割り付けた。心電図は H-12 心電図連続デジタル記録計を用いて取得した。心電図評価を行う中央検査機関のスタッフは投与群に対して盲検性を維持した。被験者は投与から約 24 時間後に退院し、投与後 96 時間まで追加の薬物動態用の検体採取のために来院した。各投与の間には 7 日間の休薬期間を設けた。

結果

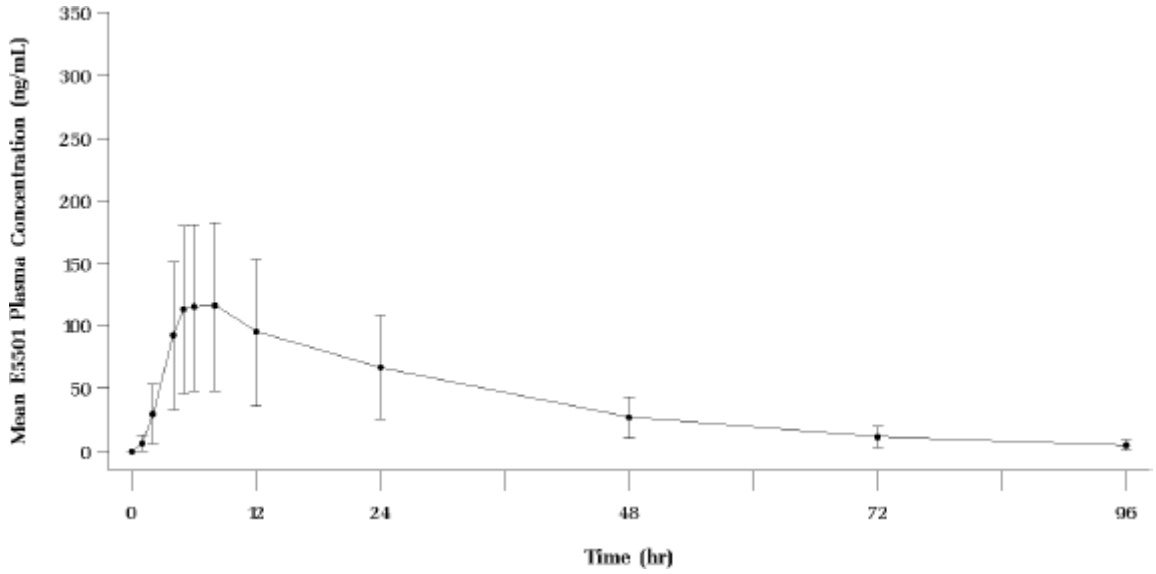
45 名の健康被験者が試験を完了した。アバトロンボパグは、投与後約 6 時間で最高血漿中濃度に達し、$t_{1/2}$ は 20 時間であった（図 2.7.2-20）。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、CL-001 試験（2.7.2.2.1.1 項）から得られた 100 mg 用量群と同程度であり、アバトロンボパグの血漿中薬物動態が類似することが示されたが、CL-001 試験の用量 100 mg の方が、平均 C_{max} は約 3.1 倍、AUC は約 2.9 倍高値であった。これらの差は、CL-001 試験の被験者にみられた血漿中アバトロンボパグの大きなバラツキと症例数の少なさ（N=6）にのみ起因するものではなく、使用した製剤が試験によって異なることに起因している。CL-001 試験を実施した時点ではアバトロンボパグに固形製剤がなかったため懸濁剤を使用し、本試験では 1G 製剤を使用した。

QTcF 間隔延長に対するモキシフロキサシンの影響は、投与後のすべての時点で明確に認められ、同時点のプラセボとの平均値の差は+5 から+14 msec であった。投与後 2、4、及び 5 時間で、モキシフロキサシンとプラセボの間の最小二乗平均の差の 95% CI の下限値は 5 msec を超え（表 2.7.2-23）、試験の感度が確認された。一方で、すべての測定時点で、アバトロンボパグ 100 mg とプラセボの間で識別可能な差は認められなかった。アバトロンボパグとプラセボの間の最小二乗平均の差の 95% CI の上限値はすべての時点で 3.3 msec 以下であり、用量 100 mg では QTcF 間隔に影響しないことが示唆された。個々の被験者の QTcF 間隔データを評

価したところ、試験中にアバトロンボパグ 100 mg 又はプラセボを単回投与した後に QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者はいなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与後に、1 名（2.2%）で QTcF 間隔が 450 msec を超えた。試験中のいずれかの投与後に、QTcF 間隔が 500 msec 又は 480 msec を超えた被験者、また、QTcF 間隔の延長が 60 msec 又は 30 msec を超えた被験者はいなかった。

図 2.7.2-21 に示すとおり、アバトロンボパグ血漿中濃度とプラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の間に、相関は認められなかった。

図 2.7.2-20　アバトロンボパグ 100 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）（N=46）（001 試験）



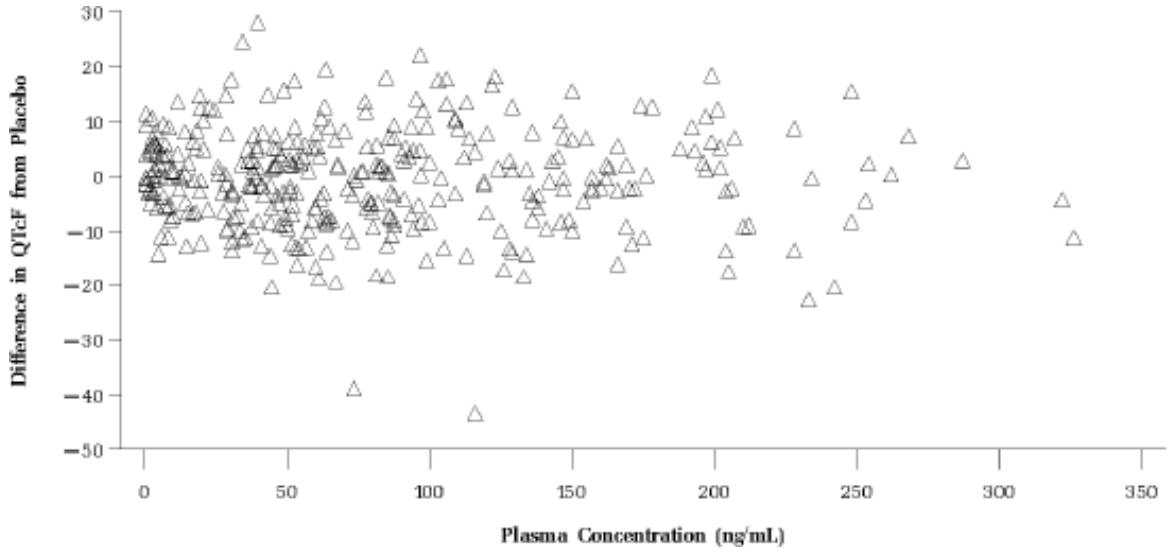
E5501 = avatrombopag.
Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Figure 2.

表 2.7.2-23　アバトロンボパグ 100 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの ΔΔQTcF の解析（001 試験）

Time (h)	Avatrombopag		Moxifloxacin	
	LS Mean Difference From Placebo (msec)	Upper Bound 95% CI	LS Mean Difference From Placebo (msec)	Lower Bound 95% CI
1	1.23	3.22	-	-
2	-0.48	1.49	13.36	11.39
4	0.27	2.64	13.68	11.30
5	-1.00	2.07	8.93	5.85
6	-2.44	0.67	7.69	4.56
8	-1.28	1.34	-	-
12	0.49	2.92	-	-
23.5	0.85	3.33	-	-

LS = least squares, QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula where QTcF = QT/(RR)$^{1/3}$.
Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Table 7.

図 2.7.2-21　アバトロンボパグ血漿中濃度に対する ΔΔQTcF（001 試験）



QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula where QTcF = QT/(RR)$^{1/3}$.
Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Figure 4.

2.7.2.2.6　母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析

開発中に二度の母集団薬物動態及び PK/PD 解析を実施した。一つ目の解析（2.7.2.2.6.1 項）は第 2 相試験（202 試験）のデータを用いて実施し、解析結果は、第 3 相試験の用法・用量の選択に用いた。最終解析とした二つ目の解析（2.7.2.2.6.2 項）では、母集団薬物動態解析は、健康被験者を対象とした第 1 相の 10 試験、並びに血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第 2 相の 2 試験（202 試験及び 204 試験）及び第 3 相の 2 試験（310 試験及び 311 試験）の統合データで実施し、母集団 PK/PD 解析は 202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験の

統合データで実施した。表 2.7.2-24 に最終母集団薬物動態及び PK/PD 解析に含めた臨床試験を示し、2.7.2.2.6.2 項で解析概要を説明する。

表 2.7.2-24　母集団薬物動態及び PK/PD 解析に含めた試験の要約

Study Number	Study Phase	Formulation	Study Description	No. of Subjects in Population PK
Phase 1 Studies				
477-CL-001	1	Suspension	Single ascending dose safety PK and PD study in healthy subjects	36
477-CL-002	1	Suspension	Multiple ascending dose safety, PK and PD study in healthy subjects	19
501-PK-902	1	Suspension and 1G tablet	Relative BA study of 1G tablet versus oral suspension formulation and food effect assessment for 1G tablet	17
E5501-A001-001	1	1G tablet	Thorough QT study of 100 mg avatrombopag (1G tablet) in healthy subjects	46
E5501-A001-005	1	1G and 2G tablets	Relative BA study of 2G tablet versus 1G tablet and food effect assessment for 2G tablet	16
E5501-A001-006	1	2G tablet	Japanese and Chinese PK, PD and safety bridging study of 10, 40, and 80 mg avatrombopag (fasted) in healthy subjects (completed in US)	41
E5501-A001-007	1	2G tablet	Relative BA study for estimation of intra- and inter-subject PK variability for 2 manufacturing lots of 40-mg 2G tablet under fasted state	42
E5501-G000-010	1	2G tablet	Food effect study to evaluate effect of high-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag	84
E5501-A001-017	1	2G tablet	Food effect study to evaluate effect of low-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag	36
E5501-A001-018	1	2G tablet	Confirmatory Japanese PK and PD bridging study of 40 and 60 mg avatrombopag (fed) in healthy subjects (completed in US)	48
Phase 2 and 3 Studies				
E5501-G000-202	2	1G and 2G Tablets	Efficacy, safety, and population PK of 1G and 2G tablets of avatrombopag in subjects with chronic liver diseases and thrombocytopenia prior to scheduled surgical or diagnostic procedures	93
E5501-J081-204	2	2G Tablets	Efficacy, safety, and PK of 2G tablets of avatrombopag in Japanese subjects with chronic liver disease and thrombocytopenia	28
E5501-G000-310	3	2G Tablets	Efficacy and safety of 2G tablets of avatrombopag for the treatment of adults with thrombocytopenia associated with liver disease prior to scheduled procedures	147
E5501-G000-311	3	2G Tablets	Efficacy and safety of 2G tablets of avatrombopag for the treatment of adults with thrombocytopenia associated with liver disease prior to scheduled procedures	128

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, BA = bioavailability, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 6-1.

2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態及び PK/PD 解析 1（CPMS-E5501-001R-v3.0）

添付資料 5.3.3.5-1

本解析結果は、最終母集団薬物動態及び PK/PD 解析（2.7.2.2.6.2 項）により更新されていることから、推定した母集団 PK/PD パラメータのみを表 2.7.2-25 及び表 2.7.2-26 に示す。

表 2.7.2-25　母集団薬物動態パラメータ（母集団薬物動態及び PK/PD 解析 1）

Parameter	**Estimate (95% CI)**	**%RSE[a]**
CL/F (L/h)	19.9 (16.6 – 23.2)	8.39
V/F (L)	843 (692 – 994)	9.16
Effect of albumin on V/F (power function)	–1.15 (-1.57 – -0.727)	18.8
Ka (1/h)	0.192 (0.145 – 0.239)	12.4
F1 – BA for 2G formulation relative to 1G formulation	1.67 (1.23 – 2.11)	13.3
Inter-subject variability in CL/F (%CV)[b]	59.6	14.5
Inter-subject variability in V/F (%CV)[b]	58.9	16.0
Covariance $_{\omega CL/F\text{-}\omega V/F}$	0.323	14.8
Inter-subject variability in Ka (%CV)[b]	71.7	35.4
Proportional residual variability in avatrombopag concentration(%CV)[b]	21.4	12.5

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, BA = bioavailability, CL/F = apparent total clearance, CV = coefficient of variation, F1 = factor for bioavailability, Ka = absorption rate constant, PK = pharmacokinetic, RSE = relative standard error, V/F = apparent volume of distribution.

a) %RSE was calculated as the standard error divided by the parameter estimate ×100.

b) %CV for both inter-subject and proportional residual variability is an approximation taken as the square root of the variance ×100. The approximation is due to the expansion of the exponential function only to 1st-order.

Source: Module 5.3.3.5-1, CPMS-E5501-001R-v3.0, Table 8-8.

表 2.7.2-26　母集団 PK/PD パラメータ（母集団薬物動態及び PK/PD 解析 1）

Parameter	Estimate (95% CI)	%RSE[a]
SLOP – responders (mL/ng)	0.0155 (0.0131 – 0.0179)	8.00
– non-responders (mL/ng)	–0.00139 (–0.00193 – 0.000853)	19.7
Kin (10^9/L/h)	0.859 (0.610 – 1.11)	14.8
KT (1/h)	0.0192 (0.0170 – 0.0214)	5.73
Effect of aetiology of chronic liver disease on KT (power function)	0.794 (0.659 – 0.929)	8.66
Percentage of responders[b]	96.8 (92.2 – 101)	2.41
Inter-subject variability in *SLOP* (%CV)[c]	26.9	75.0
Inter-subject variability in KT (%CV)[c]	23.2	40.7
Covariance ω_{SLOP}-ω_{KT}	–0.0617	54.3
Inter-subject variability in BASE (%CV)[c]	16.8	35.0
Proportional residual variability in platelet count (%CV)[c]	13.4	12.2

BASE = baseline platelet count, CV = coefficient of variation, Kin = zero-order production rate of platelet precursors, KT = 1st-order maturation rate constant of platelet precursors, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, RSE = relative standard error, *SLOP* = avatrombopag plasma concentration related to the increase in production of platelet precursors through a linear proportionality constant, ω = the population estimate of the standard deviation of the individual Bayes *posthoc* parameter.

a) %RSE was calculated as the standard error divided by the parameter estimate ×100.
b) Percentage of responders where *SLOP* is greater than 0.
c) %CV for both inter-subject and proportional residual variability is an approximation taken as the square root of the variance ×100. The approximation is due to the expansion of the exponential function only to 1st-order.
Source: Modeul 5.3.3.5-1, CPMS-E5501-001R-v3.0, Table 8-15.

2.7.2.2.6.2　最終母集団薬物動態及び PK/PD 解析（CPMS-E5501-005R-v1.0）

添付資料 5.3.3.5-2

母集団薬物動態解析の目的

- 血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグの薬物動態特性を明らかにし、健康被験者と比較する。
- 人口統計学的特性、臨床検査値、及び併用薬など、アバトロンボパグの薬物動態の個体間変動を説明する内因性要因及び外因性要因を特定する。

PK/PD 解析の目的

- 血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグ濃度と血小板数の関係を明らかにする。
- ベースラインの血小板数、人口統計学的特性、及び併用薬など、薬物曝露量と血小板数の PK/PD 関係に影響する内因性要因及び外因性要因を特定する。
- アバトロンボパグの曝露量と来院及び試験ごとの ΔΔQTcF との関係を明らかにする。

方法

母集団薬物動態解析は、健康被験者を対象とする第 1 相の 10 試験、並びに血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とする第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 2 試験（202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験）（表 2.7.2-24）で得られたデータを統合して実施した。血小板数及びΔΔQTcF に対する母集団曝露－反応解析は、202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験で得られたデータを統合して実施した。

モデル解析として、アバトロンボパグの母集団薬物動態モデル解析と、血小板数に対する PK/PD 解析を実施した。解析は、非線形混合効果モデル解析ソフトウェア NONMEM 7.3 を用いて実施した。モデル構築及び共変量の探索は、標準的な方法により実施した。最終薬物動態及び PK/PD モデルは、ΔΔQTcF に対する PK/PD モデルを除いて、診断プロット及び visual predictive check を用いて適格性を確認し、ノンパラメトリックブートストラップ法により検証した。

結果

(1)　母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析データセットには、787 名から得られた合計 15,515 点の濃度－時間記録を用い、このうち 1414 点が 202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験の慢性肝疾患患者 396 名から得られた。15,515 点の濃度－時間記録のうち、1461 点は懸濁液投与、1491 点は 1G 製剤投与、12,563 点は 2G 製剤投与で得られたものである。787 名の被験者のうちの 391 名は健康被験者、396 名は慢性肝疾患患者であった。ベースライン共変量の要約を表 2.7.2-27（連続変数）及び表 2.7.2-28（カテゴリー変数）に示す。

薬物動態モデルとしては、1 次及び 0 次の吸収を有する 1-コンパートメントモデルを用い、CL/F、V/F、1 次の吸収速度定数（Ka）、0 次吸収時間（D1）、吸収のラグタイム（ALAG）、並びに懸濁液と比較した 1G 製剤及び 2G 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（F1）を推定パラメータとした (図 2.7.2-22)。CL/F、V/F、Ka、D1、及び F1（1G 製剤及び 2G 製剤別々に）について個体間変動（IIV）を設定した。また、1G 製剤及び 2G 製剤の F1 には時期間変動を設定した。最終母集団薬物動態モデルから得られたパラメータ推定値を表 2.7.2-29 に示す。

アバトロンボパグ濃度に対する比例残差変動は、投与から 4 時間より後では小さく（16.9%）、投与から 4 時間以前については大きかった（56.3%）。1G 製剤及び 2G 製剤の F1 は懸濁剤の 74.5%、1G 製剤の Lot No. [redacted] の F1 は懸濁剤の 21.3%であった。1G 製剤及び 2G 製剤の Ka は懸濁液剤の 25.8%であった。

体重及び CLD（慢性肝疾患患者であるか否か）はアバトロンボパグの V/F に対して有意な共変量であった。年齢（連続的又はカテゴリー別）、人種、性別、腎機能（連続的又はカテゴリー別）、肝機能、INR、又は制酸剤、プロトンポンプ阻害剤、若しくは H2 遮断薬の併用投与は有意な共変量では無かった。

(2)　母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD 解析のデータセットとしては、202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験にてアバトロンボパグの投与を受けた 394 名の被験者から得られた合計 1877 の血小板数ー時間記録を用いた。ベースライン共変量の要約を表 2.7.2-30（連続変数）及び表 2.7.2-31（カテゴリー変数）に示す。

PK/PD モデルは 6-コンパートメントの life-span モデルを用い、2 つの薬物動態コンパートメント及び 4 つの薬力学コンパートメントで構成し、血小板数産生に対するアバトロンボパグの効果について線形モデルを設定した（図 2.7.2-22）。薬力学コンパートメントは、1 つの前駆体産生コンパートメント、2 つの成熟コンパートメント、及び 1 つの血小板（血液）コンパートメントで構成した。最終母集団薬物動態モデルに基づいて推定した被験者個人ごとの事後推定値を薬物動態曝露量として PK/PD モデルに用いた。ベースライン血小板数、線形関係として薬物効果を表す *SLOP*、血小板前駆体の一次の成熟速度定数（Kout）、及び血小板前駆体の 0 次産生速度（Kin）を推定パラメータとし、すべてのパラメータに対し指数誤差モデルとして個体間変動（IIV）を、血小板数の残差（個体内変動）に対し混合誤差モデルを選択した。

最終 PK/PD モデルには、*SLOP* に対する東アジア人（日本人、中国人、及び韓国人であること）、血漿 TPO、並びにアルブミンの影響を含めた。最終 PK/PD モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-32 に示す。東アジア人被験者では他の集団と比較して、有効性を示すパラメータである *SLOP* が中央値として 32%小さかった。しかし、2.7.2.3.5.1 項で考察するように、その差は待機的処置を予定する期間での血小板数のベースラインからの変化量に影響を与えず、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。年齢、性別、MELD スコア、CTP スコア、CLD の原因、HCC、脾腫、又はステロイド併用投与はいずれも PK/PD パラメータに対して統計的に有意な影響を示さなかった。

(3)　PK/PD モデルを用いたシミュレーション

母集団薬物動態モデルパラメータに対する有意な共変量であった体重、及び母集団 PK/PD モデルパラメータに対する有意な共変量であったアルブミン濃度及び TPO 濃度の血小板数推移に与える影響について、最終 PK/PD モデルを用いて、シミュレーションによる検討を行った。民族（東アジア人であるか否か）については、2.7.2.3.5.1 項で考察する。

最終 PK/PD モデルを用いて、ベースライン血小板数を 40×10^9/L とし、アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した場合のアバトロンボパグ曝露量及び血小板数に対する体重（50 kg 対 100 kg）の影響をシミュレーション（N=500）した（図 2.7.2-23）。予測曝露量及び血小板数が大きく重複したことから、曝露量及び血小板数に対する体重の影響は小さいと考えられる。

最終 PK/PD モデル用いて、アルブミン濃度を 202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験を参考に 30、35、及び 40 g/L と想定し、血小板数に対するアルブミン濃度の影響をシミュレーションにより評価した（図 2.7.2-24）。慢性肝疾患患者（東アジア人以外）に対して、ベース

ライン血小板数 20～40×10^9/L の被験者にはアバトロンボパグ 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき（左図）、及びベースライン血小板数 40～50×10^9/L の被験者には 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの（右図）シミュレーション（N=500）を行った。何れの用量でも、アルブミン濃度間でアバトロンボパグ投与後の血小板数推移の 90%予測区間（PI）は同程度の増加を示し、血小板数増加に対するアルブミン濃度の影響は小さく、臨床的に重要ではないと考えられる。

最終 PK/PD モデルを用いて、TPO 濃度を 202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験を参考に 75、100、及び 125 ng/L と想定し、血小板数に対する TPO 濃度の影響をシミュレーションにより評価した（図 2.7.2-25）。慢性肝疾患患者（東アジア人以外）に対して、ベースライン血小板数 20～40×10^9/L の被験者にはアバトロンボパグ 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき（左図）、及びベースライン血小板数 40～50×10^9/L の被験者には 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの（右図）シミュレーションを行った。何れの用量でも、TPO 濃度間でアバトロンボパグ投与後の血小板数推移の 90% PI は同程度の増加を示し、血小板数の増加に対する TPO 濃度の影響は小さく、臨床的に重要ではないと考えられる。

ΔΔQTcF に対する PK/PD 解析の結果は、2.7.2.3.7.2 項に示す。

表 2.7.2-27　母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者特性（連続変数）

Variable	N	Mean	SD	Min	Median	Max	%CV
Age (years)	787	45.1	16.1	18.0	47.0	86.0	35.7
Body weight (kg)	787	77.0	17.2	38.5	75.3	175	22.3
ALP (U/L)	787	109.2	97.6	19.0	81.0	1589	89.4
AST (U/L)	786	44.4	39.2	9.0	29.0	377	88.3
ALT (U/L)	786	35.2	31.1	6.0	25.0	304	88.5
CRCL (mL/min)	783	118.6	41.8	25.6	115.4	509	35.2
Bilirubin (μmol/L)	786	22.2	19.3	3.0	15.7	176	86.8
Albumin (g/L)	784	39.7	7.2	18.0	41.5	53.0	18.0
Prothrombin International Normalization Ratio (INR)	604	1.2	0.3	0.9	1.1	3.4	20.8
eGFR (mL/min)	783	97.2	25.9	29.9	95.8	208	26.7

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, CRCL = creatinine clearance, CV = coefficient of variation, eGFR = estimated glomerular filtration rate, Max = maximum, Min = minimum.

Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-2.

表 2.7.2-28　母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者特性（カテゴリー変数）

Covariate	Number of Subjects
Sex	
Male	524
Female	263
Race	
White	522
Black/African American	59
Asian other than Chinese and Japanese	29
Japanese	74
Chinese	34
Korean	29
Other Asian	13
American Indian/Alaskan Native	1
Other	21
Missing	5
Formulation[a]	
Suspension	77
1st Generation tablet	17
1st Generation table Lot No. [redacted]	113
2nd Generation tablet	612
Fed Status	
Fasted	273
Fed	421
Unknown	93
Presence of CYP2C9 Inducer, CYP2C9 Inhibitor or CYP3A4 Inducer During Treatment	
Yes	0
No	787
Presence of CYP3A4 Inhibitor during treatment	
Yes	12
No	775
Presence of proton pump inhibitor therapy during treatment	
Yes	173
No	614
Presence of H2 blocker therapy during treatment	
Yes	18
No	769
Presence of antacid therapy during treatment	
Yes	10
No	777
Presence of P-glycoprotein therapy during treatment	
Yes	25
No	762

表 2.7.2-28　母集団薬物動態解析に用いた被験者の被験者特性（カテゴリー変数）（続き）

Covariate	Number of Subjects
Population	
Healthy	391
Patients	396
Child-Turcotte-Pugh scores (CTP)	
0	391
5	99
6	113
7	79
8	52
9	20
10	22
11	6
12	3
Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores	
Healthy subjects	391
4	1
6	11
7	29
8	37
9	48
10	49
11	54
12	34
13	36
14	26
15	17
16	15
17	9
18	10
19	9
20-23	10
Etiology of chronic liver disease	
None (healthy subjects from Phase 1)	391
Viral hepatitis	242
Non-alcoholic steatohepatitis	45
Alcoholic liver disease	49
Other	59

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, CYP = cytochrome P450, H2 = a class of histamine receptors.

a) Subjects in Study 501-PK-902 received both suspension and 1G tablet and subjects in Study E5501-A001-005 received both 1G and 2G tablet.

Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-3.

表 2.7.2-29　アバトロンボパグの最終母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Estimate (95% CI)	%RSE[a]
CL/F (L/h)	6.89 (6.64 – 7.14)	1.89
V/F (L)	180 (173 – 187)	2.08
Effect of CLD subjects on V/F (ratio)	1.65 (1.52 – 1.78)	4.13
Effect of body weight on V/F (power function)	0.371 (0.226 – 0.5160)	19.9
First-order absorption rate constant for suspension - Ka (1/h)	5.50	Fixed
Effect of 1G & 2G tablets on Ka	0.258	Fixed
Zero-order absorption duration - D1 (h)	4.08	Fixed
Lag time in absorption - ALAG (h)	0.389	Fixed
F1 – Bioavailability for 1G and 2G tablet relative to suspension	0.745	Fixed
F1 - Bioavailability for 1G tablet (Lot No. [redacted]) relative to suspension	0.213	Fixed
Inter-subject variability in CL/F (%CV)[b]	28.8	9.19
Inter-subject variability in V/F (%CV)[b]	25.0	11.0
Inter-subject variability in Ka (%CV)[b]	137.0	7.22
Inter-subject variability in D1 (%CV)[b]	21.7	13.1
Inter-subject variability in F1 for 1G and 2G tablet (%CV)[b]	35.9	13.2
Inter-subject variability in F1 for 1G (Lot No. [redacted]) (%CV)[b]	67.7	16.8
Inter-occasion variability for F1 for 1G and 2G tablet (%CV)[b]	41.1	Fixed
Proportional residual variability in avatrombopag concentrations (%CV)[b]	16.9	0.380
Additive residual variability in avatrombopag concentrations (SD in ng/mL)	0.395	7.18
Proportional residual variability in avatrombopag concentrations for TAD ≤4 h (%CV)[b]	56.3	1.73
Additive residual variability in avatrombopag concentrations for TAD ≤4 h (SD in ng/mL)	0.338	8.77

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, CLD = chronic liver disease, CL/F = apparent total clearance, CV = coefficient of variation, D1 = duration of zero-order absorption, F1 = factor for bioavailability, Ka = absorption rate constant, RSE = relative standard error, TAD = time after dose, V/F = apparent volume of distribution.

a) %RSE was calculated as the SE divided by the parameter estimate ×100.

b) %CV for both inter-subject/patient and proportional residual variability is an approximation taken as the square root of the variance ×100.　The approximation is due to the expansion of the exponential function only to 1st-order.

Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-12.

表 2.7.2-30　母集団 PK/PD 解析に用いた被験者の被験者特性（連続変数）

Variable	N	Mean	SD	Min	Median	Max	%CV
Age (years)	394	57.2	10.3	19.0	58.0	86.0	18.0
Body weight (kg)	394	80.4	20.1	38.5	78.7	175.4	24.9
Albumin (g/L)	391	34.0	5.3	18.0	34.0	49.0	15.6
Baseline platelets (10^9/L)	394	37.8	9.3	10.0	39.0	107.0	24.6
Baseline TPO (ng/L)	389	108.1	76.8	31.0	100.0	894.7	71.1

CV = coefficient ofvariation, Max = maximum, Min = minimum, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, TPO = thrombopoietin.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-4.

表 2.7.2-31　母集団 PK/PD 解析に用いた被験者の被験者特性（カテゴリー変数）

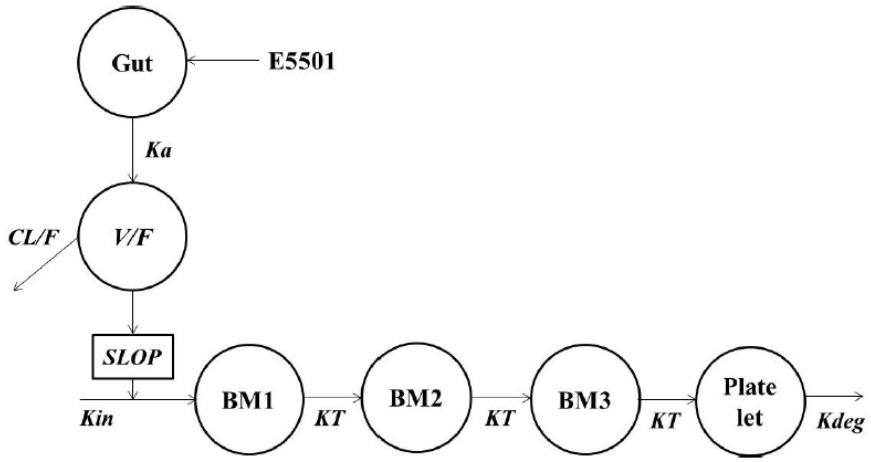
Covariate	Number of Subjects
Sex	
Male	264
Female	130
Race	
White	239
Black/African American	15
Asian other than Chinese and Japanese	3
Japanese	61
Chinese	17
Korean	29
Other Asian	13
Other	12
Presence of anti-platelet therapy	
Yes	2
No	392
Baseline Platelet count	
$<30\times10^9$/L	69
$\geq30<40\times10^9$/L	148
$\geq40\times10^9$/L	177
Etiology of chronic liver disease	
Viral hepatitis	241
Non-alcoholic steatohepatitis	44
Alcoholic liver disease	49
Other	59

表 2.7.2-31　母集団 PK/PD 解析に用いた被験者の被験者特性（カテゴリー変数）（続き）

Covariate	Number of Subjects
Child-Turcotte-Pugh scores (CTP)	
5	99
6	112
7	79
8	52
9	20
10	21
11	6
12	3
Hepatocellular carcinoma	
Yes	86
No	308
Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores	
4	1
6	11
7	29
8	37
9	48
10	49
11	54
12	34
13	36
14	26
15	17
16	15
17	8
18	9
19	9
20-23	10
Splenomegaly	
Yes	190
No	204
Steroids	
Yes	13
No	381

PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-5.

図 2.7.2-22　母集団 PK/PD 解析に用いた Life-span モデル



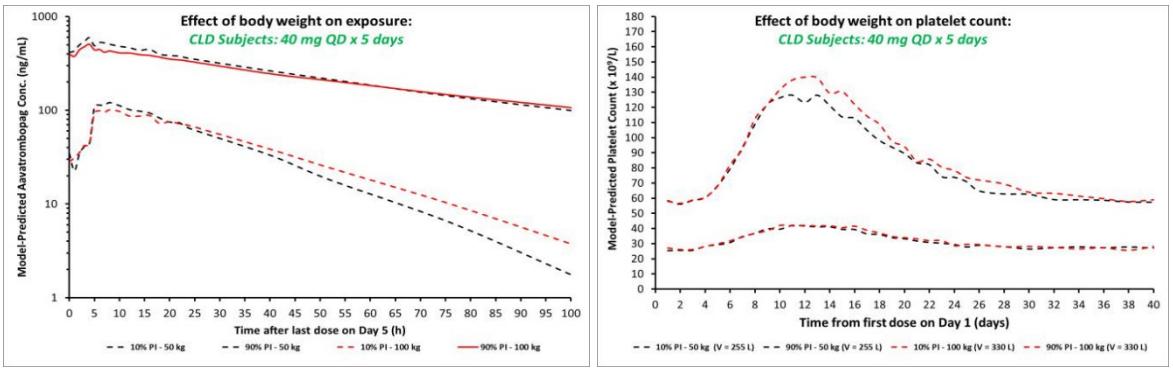
Kin = zero-order production rate of platelet precursors, Kout (KT) = 1st-order maturation rate constant of platelet precursors, Kdeg = 1st-order degradation rate constant of platelets (estimated as Kin/PLT_0), *SLOP* = linear drug effect, CL/F = apparent total clearance, V/F = apparent volume of distribution, BM1/BM2/BM3 = precursor/transit/maturation compartments.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 6-1.

表 2.7.2-32　アバトロンボパグの最終母集団 PK/PD パラメータ

Parameter	**Estimate (95% CI)**	**%RSE[a]**
SLOP (mL/ng)	0.0117 (0.0110 – 0.0124)	3.01
Effect of Japanese, Chinese, Korean race (East Asian) on *SLOP*	0.678 (0.554 – 0.802)	9.35
Effect of TPO on *SLOP*	-0.445 (-0.606 – -0.284)	18.4
Effect of albumin on *SLOP*	-0.938 (-1.23 – -0.644)	16.0
Kin (10^9/L/h)	1.40 (1.29 – 1.51)	4.11
Kout (h^{-1})	0.0160 (0.0153 – 0.0167)]	2.09
Inter-subject variability in baseline (%CV)[b]	15.3	6.72
Inter-subject variability in *SLOP* (%CV)[b]	60.2	6.58
Inter-subject variability in Kin (%CV)[b]	101	19.2
Inter-subject variability in Kout (%CV)[b]	21.2	13.3
Proportional residual variability (%CV)[b]	14.0	4.28
Additive residual variability ($\times 10^9$/L)	3.38	8.95

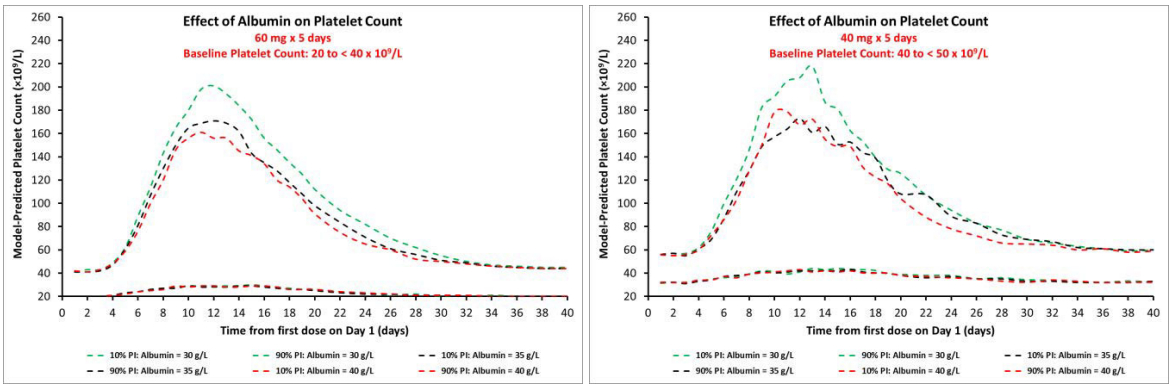
CV = coefficient of variation, Kin = zero-order production rate of platelet precursors, Kout = 1st order maturation rate constant of platelet precursors, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, RSE = relative standard error.
a) %RSE was calculated as the SE divided by the parameter estimate ×100.
b) %CV for both inter-subject and proportional residual variability is an approximation taken as the square root of the variance ×100.　The approximation is due to the expansion of the exponential function only to 1st-order.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-21.

図 2.7.2-23　体重 50 kg 及び 100 kg の慢性肝疾患患者に 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの予測血漿中濃度推移と予測血小板数推移のシミュレーション



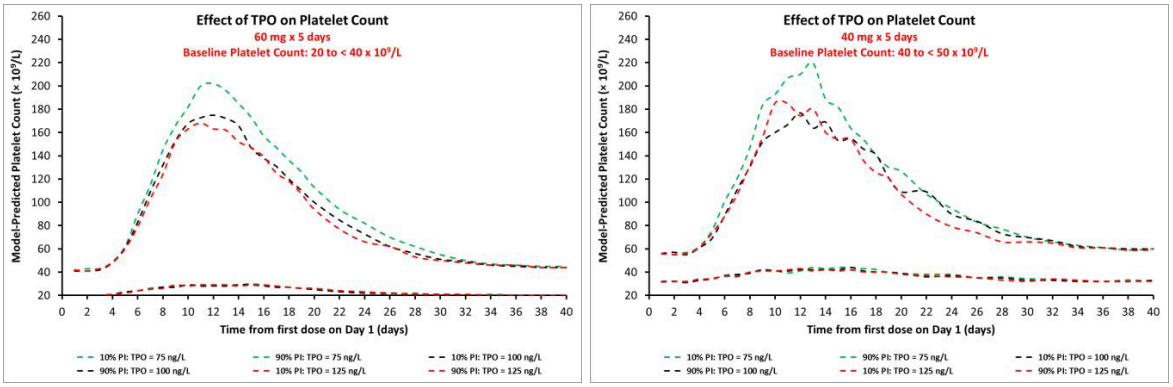
CLD = chronic liver disease, PI = prediction interval, QD = once daily.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-12.

図 2.7.2-24　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与したときのアルブミン濃度の違いによる予測血小板数推移のシミュレーション



PI = prediction interval.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-13.

図 2.7.2-25　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与したときの TPO 濃度の違いによる予測血小板数推移のシミュレーション



PI = prediction interval, TPO = thrombopoietin.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-14.

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　吸収

アバトロンボパグマレイン酸塩は、FDA ガイダンスに基づくと Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス IV（低溶解度／低膜透過性）に分類される。アバトロンボパグマレイン酸塩の水溶性は低く、pH 1～9 の範囲ではほとんど溶けない。また、in vitro 試験で、アバトロンボパグは P-gp の基質であることが示され［2.6.4.8.1 項］、低膜透過性に寄与していると考えられる。アバトロンボパグの膜透過性は、基底膜側から頂端膜側方向の方が頂端膜側から基底膜側方向の透過性よりも高かった。強い P-gp 阻害薬である elacridar を添加した場合、ほぼすべての濃度でアバトロンボパグの基底膜側から頂端膜側への輸送が減少する一方、頂端膜側から基底膜側への輸送が増加した。一方で、P-gp 以外では、in vitro 試験で BCRP、BSEP、及び MRP2 を含む他のトランスポーターの基質ではないことが示された［2.6.4.8.1 項］。

018 試験では、日本人健康被験者に、食後にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC が空腹時投与と同程度であり、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに与える食事の影響が小さいことが示唆された。一方で、個体間変動は、日本人被験者でも白人被験者でも食後投与（高脂肪食）で低減し、日本人健康被験者では、C_{max} 及び AUC に対する変動係数が、空腹時投与で 46%～53%に対し、食後投与では 25%～31%であった（2.7.2.2.2.2 項）。

ヒトに経口投与したときのアバトロンボパグの絶対バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していない。マスバランス試験（2.7.2.2.1.3 項）では、投与した［^{14}C］アバトロンボパグの約 44%がヒドロキシ体として糞中に回収されたため、投与したアバトロンボパグの少なくとも 44%が吸収されることが示唆された。

バイオアベイラビリティ試験の結果及び曝露量に対する食事の影響については、2.7.1.3.1 項及び 2.7.1.3.3 項で詳細に考察する。

2.7.2.3.2　分布

アバトロンボパグの in vitro での血漿蛋白結合率は 0.05～50 μg/mL の範囲で濃度に依存せず 96.3%～96.6%であった［2.6.4.4.2.1 項］。［^{14}C］アバトロンボパグのヒトの全血中／血漿中濃度比は 50～5000 ng/mL で 0.57～0.58 であり、濃度依存性は認められなかった［2.6.4.4.2.3 項］。

マスバランス試験（2.7.2.2.1.3 項）にて、全血と血漿中の ^{14}C 放射能濃度を比較することにより、アバトロンボパグの血球移行率を評価したところ、投与後 4 時間及び 36 時間の平均赤血球移行比（ETR）はそれぞれ 0.37 及び 0.28 であり、放射能の 1/3 は赤血球、2/3 は血漿中に存在することが示唆された。

母集団薬物動態解析で推定したアバトロンボパグの V/F は 180 L であった（2.7.2.2.6.2 項）。

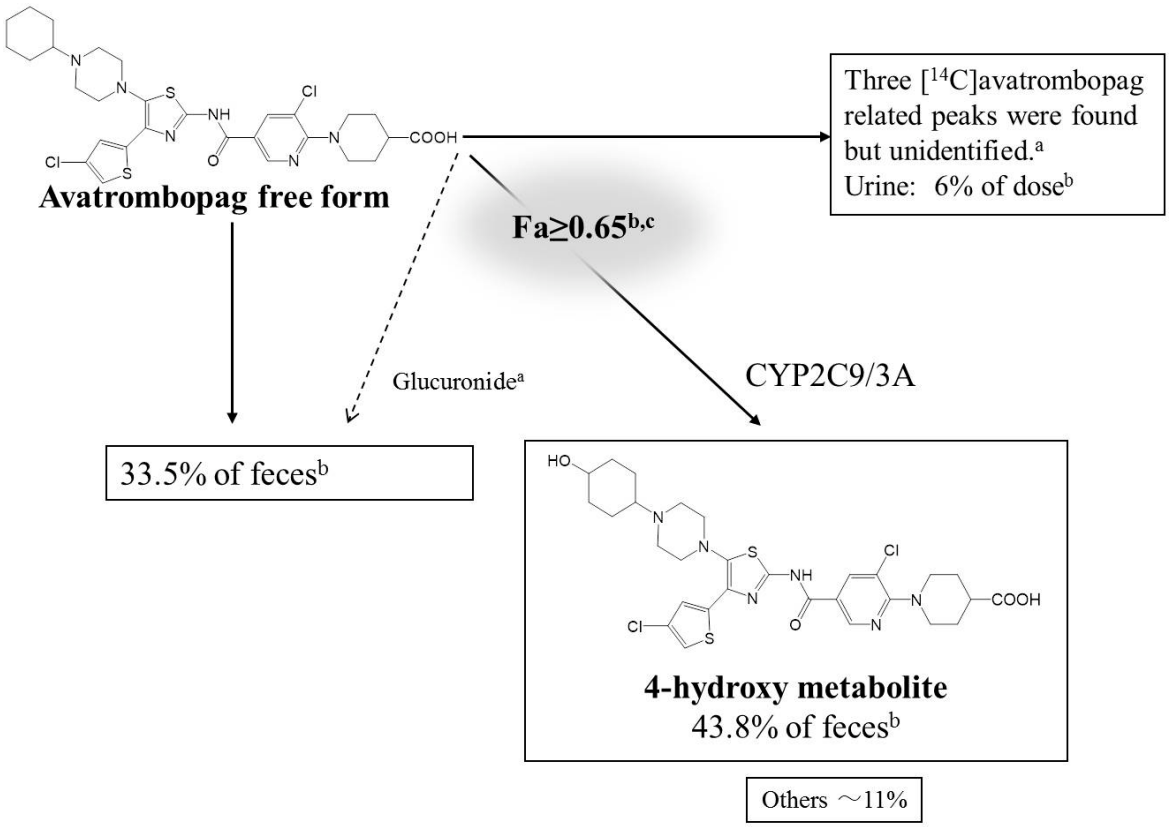
2.7.2.3.3　代謝及び排泄

ヒトマスバランス試験の結果、投与した放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に排泄され、糞中排泄が主要な排泄経路であった。糞中に排泄された放射能は、投与量の 77.3%を未変化体（33.5%）及び 4-ヒドロキシ体（43.8%）が占めた（2.7.2.2.1.3 項）。

主要な CYP 分子種（CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、及び CYP2C8）のうち、CYP3A4 及び CYP2C9 がアバトロンボパグの肝臓での酸化的代謝を担う主要分子種であった［2.6.4.5.1 項］。評価した 2 つの CYP 分子種のうち、CYP2C9（相対的寄与率 76.2%）がアバトロンボパグのシス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する主要な CYP 分子種であった［2.6.4.5.1 項］。CYP3A4（相対的寄与率 82.9%）はトランス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する主要な分子種であった。これらの in vitro 試験から CYP2C9 と CYP3A4 は 4-ヒドロキシ体の生成に対して概ね同程度に寄与することが示されたが、CYP2C9 及び CYP3A4 の中等度から強い阻害薬または誘導薬を用いた薬物相互作用試験（019 試験）の結果は、CYP2C9 がアバトロンボパグの代謝クリアランスに関与する主要な酵素であり CYP3A4 の役割は小さいことを示唆している。2.7.2.3.12 項に要約するとおり、CYP 阻害薬または誘導薬と併用する場合にアバトロンボパグの用量調節は必要ないと考えられる。

図 2.7.2-26 に、ヒトでのアバトロンボパグの代謝及び排泄経路を示す。

図 2.7.2-26　ヒトでのアバトロンボパグの代謝及び排泄経路



Fa is assumed to be more than 0.65 from the human mass balance study, Study 501-PK-901. The dotted line represents an uncertain pathway.
CYP = cytochrome P450, Fa = fraction of administered dose that is absorbed.
a) 2.6.4.5.2 項.
b) Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR.
c) Module 5.3.3.5-3, CPMS-E5501-006R.

2.7.2.3.4　基本的薬物動態特性

2.7.2.3.4.1　単回投与（健康成人）

018 試験（2.7.2.2.2.2 項）にて、日本人健康成人男性に、20、40、又は 60 mg（2G 製剤）を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-33 に示す。C_{max}、AUC はいずれも投与量に比例して増大し、$t_{1/2}$ は投与量に依存しなかった。

表 2.7.2-33　日本人健康被験者にアバトロンボパグ 20、40 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態パラメータ（018 試験）

Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)[a]	$t_{1/2}$ (/hr)[a]
20	18	109 (26.9)	7.00 (3.12, 12.0)	3220 (831)	16.4 (2.09)
40	23	208 (54.1)	6.02 (3.00, 12.0)	5870 (1790)	16.1 (1.96)
60	23	332 (93.3)	7.00 (3.00, 24.0)	9400 (2240)	16.0 (1.54)

a) Arithmetic mean (standard deviation)
b) Median (minimum – maximum)
Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 9.

2.7.2.3.4.2　反復投与（血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者）

母集団薬物動態解析（2.7.2.2.6.2 項）に基づいて、310 試験及び 311 試験での慢性肝疾患患者を対象に推定した被験者個人ごとの事後薬物動態パラメータ（CL/F、V/F、AUC、C_{max}、及び t_{max}）推定値の要約を表 2.7.2-34 に示す。慢性肝疾患患者での CL/F 及び V/F の値は用量 40 mg と 60 mg で類似しており、それぞれ 5.5～16.1 L/h 及び 143～403 L であった。モデルから求めたアバトロンボパグの AUC 及び C_{max} は、用量 40 mg と 60 mg の間でほぼ用量に比例して増加した。

表 2.7.2-34　慢性肝疾患患者での用量別にみたアバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約（310 試験及び 311 試験）

	Dose (mg)	N	Geometric Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric %CV
CL/F (L/h)	40	115	7.24	1.13	5.58	7.05	12.8	15.6
V/F		115	292.1	37.8	198	297.0	401	13.0
AUC (ng•h/mL)		115	3717	2318	726.1	3864	11,064	62.4
C_{max} (ng/mL)		115	214.3	100.5	77.7	207.6	730.8	42.6
t_{max} (h)		115	-	-	4	7	16	-
CL/F (L/h)	60	160	7.46	1.46	5.51	7.36	16.1	19.6
V/F		160	293.9	39.7	143	293.3	403	13.5
AUC (ng•h/mL)		160	4820	4101	788	4932	27,242	85.1
C_{max} (ng/mL)		160	352.2	194.8	122.9	346.4	1281	47.3
T_{max} (h)		160	-	-	4	6	20	-

CL/F = apparent total clearance, CV = coefficient of variation, max = maximum, min = minimum, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs, V/F = apparent volume of distribution.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-14.

2.7.2.3.4.3　個体内及び個体間変動

アバトロンボパグ（2G 製剤）は空腹時投与した場合、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する個体間及び個体内変動は大きく、食後投与では個体間及び個体内変動ともに約 50%減少した。2G 製剤を用いて空腹時及び食後に投与した場合の個体内及び個体間変動を表 2.7.2-35 に要約する。食後投与で、個体内及び個体間変動が小さいことから、食後投与が推奨される。

表 2.7.2-35　健康被験者にアバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動の要約

Study	Avatrombopag Dose as 2G Tablet	Food Status	Parameter	Intra-subject Variability[a] (%CV)	Inter-subject Variability[a] (%CV)
E5501-A001-007	1×40 mg	Fasted	C_{max}	62.9 – 73.1	64.3 – 72.7
			$AUC_{(0\text{-}inf)}$	60.0 – 67.7	59.9 – 67.1
E5501-G000-010	1×40 mg	Fasted	C_{max}	71.9	45.7 – 59.1
			$AUC_{(0\text{-}inf)}$	74.5	55.6 – 58.4
		Fed (High-fat meal)	C_{max}	33.4	28.3 – 31.1
			$AUC_{(0\text{-}inf)}$	36.9	35.7 – 35.1
E5501-A001-017	2×20 mg	Fasted	C_{max}	-	79.3
			$AUC_{(0\text{-}inf)}$	-	80.9
		Fed (Low-fat meal)	C_{max}	20.9	39.9
			$AUC_{(0\text{-}inf)}$	32.2	45.5

2G = 2nd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, %CV = percent coefficient of variation.

a) Within the study, range of variabilities is shown in some cases in which variability was estimated for 2 different manufacturing lots within the study.

Sources: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 8 and Table 10, Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 9 and Table 10, and Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 6 and Table 7.

2.7.2.3.5　内因性要因

2.7.2.3.5.1　民族

アバトロンボパグの薬物動態に対する民族の影響は、第 1 相試験（006 試験、018 試験）及び母集団薬物動態解析で評価した。018 試験は日本人に注目した民族の影響について確認する第 1 相試験として実施した。

018 試験では、健康日本人被験者及び白人被験者を対象に、アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg（2G 製剤）を食後及び空腹時に、又は 20 mg を食後に単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学を評価した（2.7.2.2.2.2 項）。

ベースライン体重を共変量として組み込まずに各用量群を統合した統計解析では、白人被験者と比較した日本人被験者の C_{max} の幾何平均値の比（%）は 125%であり、90% CI の上限は 130%をわずかに超えた。しかしながら、40 mg 又は 60 mg を食後投与したときの AUC（$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}72)}$、及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$）は日本人被験者と白人被験者で同程度であり、幾何平均値の比及

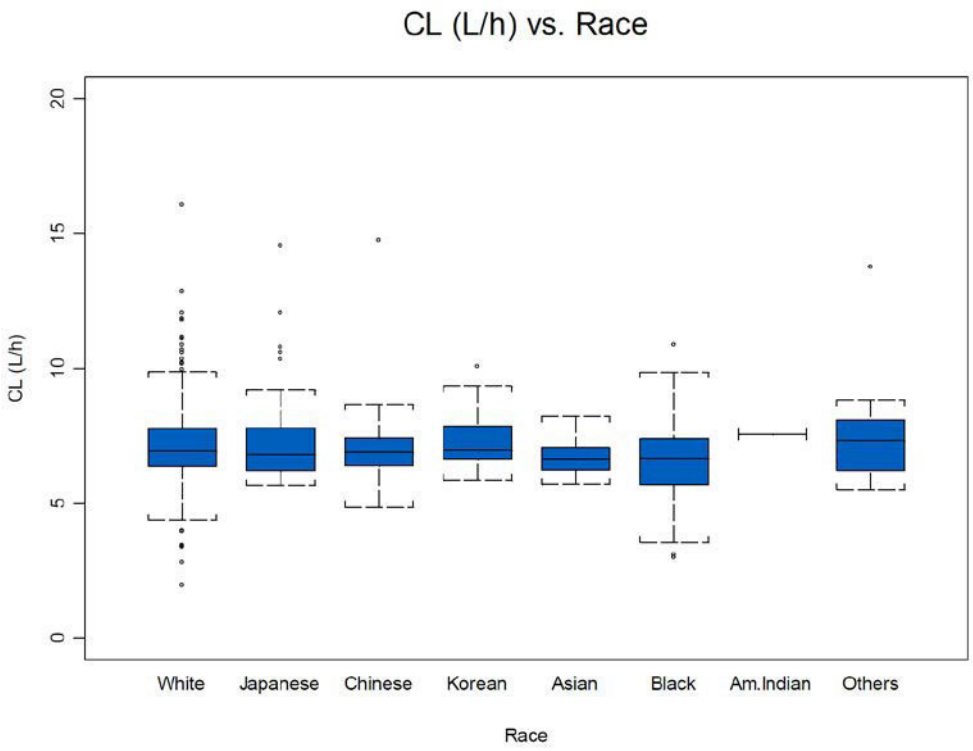
び 90% CI は予め規定した 77%～130%の範囲内に含まれた（表 2.7.2-12、Combined）。日本人被験者と白人被験者では体重に差があるため、モデルにベースライン体重を共変量として組み込んで、民族間の比較をする統計解析も実施した。白人被験者と比較した日本人被験者での C_{max} の幾何平均値の比は約 117%であったが、90% CI の上限は 130%超を超えた。40 mg 又は 60 mg を投与した場合、白人被験者と比較した日本人被験者の $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、及び $AUC_{(0-inf)}$の比は同程度（96.6%～100%）であった。同様に、日本人被験者と白人被験者の間で薬力学的作用に臨床的に重要な差はなかった。

以上の結果から、日本人被験者と白人被験者とで、アバトロンボパグの血漿中曝露量及び薬力学パラメータに臨床的に意味のある差はなく、日本人被験者に対し、民族を理由とした用量調節が不要であることが示唆された。

民族の影響は、母集団薬物動態及び PK/PD 解析を用いて評価した。母集団薬物動態解析に利用したデータには 787 名の被験者が含まれ、内訳は白人 522 名、黒人／アフリカ系アメリカ人 59 名、中国人、日本人、及び韓国人を除くアジア人 13 名、日本人 74 名、中国人 34 名、韓国人 29 名、アメリカ先住民 1 名、及びその他の人種 21 名であった（2.7.2.2.6.2 項）。解析結果は、018 試験の結果と一致し、人種／民族はアバトロンボパグの CL/F に対する、統計的に有意な共変量ではないことが示された（2.7.2.2.6.2 項、図 2.7.2-27）。

したがって、民族間で血漿曝露量に臨床的に意味のある差はないと考えられ、日本人に対して、民族間での薬物動態の違いを理由とした用量調節は不要と判断した。

図 2.7.2-27　民族ごとの見かけのクリアランス（CL/F）のボックスプロット（最終母集団薬物動態解析）

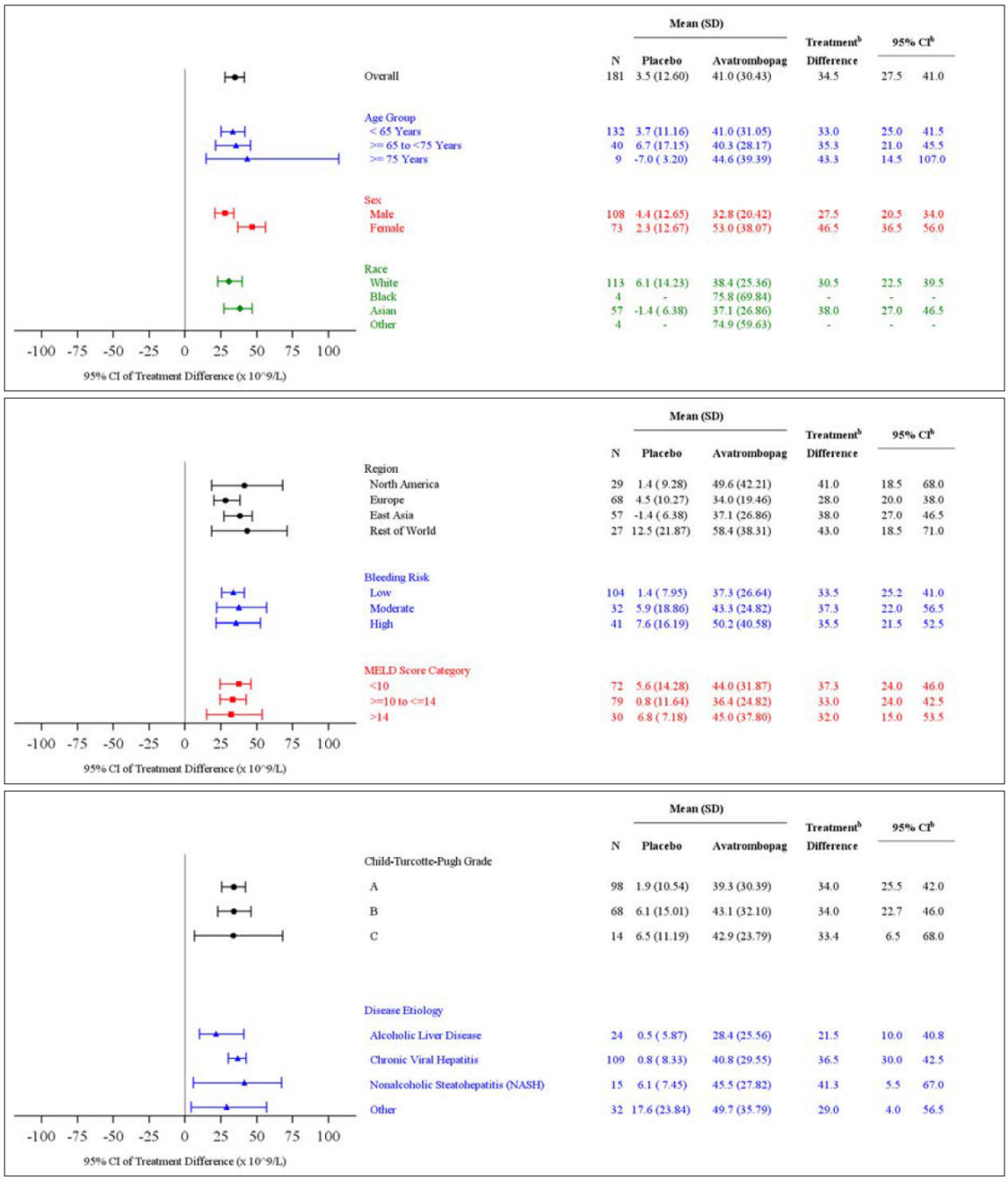


Am = American, CL = total clearance (CL/F).
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-3.

母集団 PK/PD 解析では、効果を示すパラメータである *SLOP* について、東アジア人（日本人、中国人、及び韓国人）では他の民族と比較して中央値にして 32%小さかった。第 3 相試験の統合有効性解析では、民族別に解析したところ、処置日での血小板数のベースラインからの平均変化量は、フォレストプロット（図 2.7.2-28、図 2.7.2-29）に示すとおり、白人被験者と東アジア人被験者の間で同程度であり、民族の違いによる有意な影響は認められなかった。

以上より、母集団 PK/PD 解析では、東アジア人被験者で *SLOP* が小さく推定されたものの、第 3 相試験では、処置日の血小板数反応に臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、日本人（東アジア人）に対して、民族を理由とした用量調節は不要と考えられる。

図 2.7.2-28　処置日での血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロット、ベースライン血小板数：40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満（Full Analysis Set）



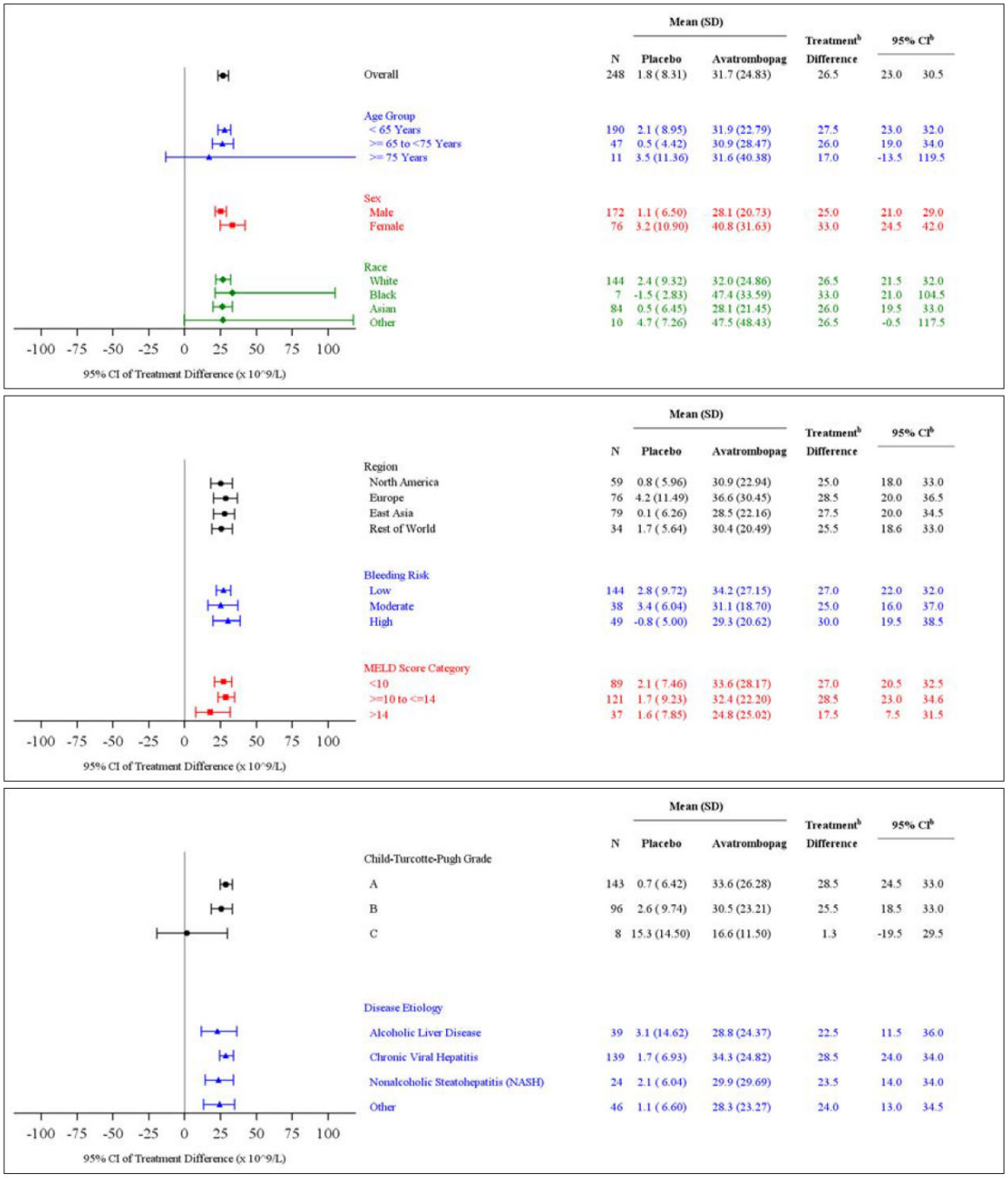
CI = confidence interval, MELD = model for end-stage liver disease.

a) Last-observation-carried-forward is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.

b) Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag versus placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmmann estimation; 95% CI is the asymptotic (Moses) CI.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 25.

図 2.7.2-29　処置日での血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロット、ベースライン血小板数：40×10^9/L 未満（Full Analysis Set）



CI = confidence interval, MELD = model for end-stage liver disease.

a) Last-observation-carried-forward is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.

b) Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag versus placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmmann estimation; 95% CI is the asymptotic (Moses) CI.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 24.

2.7.2.3.5.2　年齢、性別、及び体重

健康被験者及び血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を含む統合データを用いた母集団薬物動態解析を行い、年齢、性別、体重、人種/民族、肝機能障害、及び腎機能障害等の内因性要因の影響を評価した（2.7.2.2.6.2 項）。体重と慢性肝疾患であること（65%高値）は、アバトロンボパグの V/F の統計的に有意な共変量であった。ただし、シミュレーションの結果、慢性肝疾患患者で体重が 2 倍になった場合でもアバトロンボパグの曝露量及び血小板数に与える影響はわずかであった（図 2.7.2-23）。したがって、アバトロンボパグの薬物動態は、年齢、体重、人種/民族、性別、肝機能障害、及び腎機能障害の意味のある影響を受けないと考えられる。

また、これらのパラメータのうち、アバトロンボパグの PK/PD 関係に影響を与えたものはなかった。したがって、年齢、体重、又は性別に基づく用量調節は不要であると考えられる。

(1)　高齢者

最終母集団薬物動態解析は、787 名の被験者（18 歳から 86 歳）の内 84 名の高齢被験者（65～86 歳）を含むデータを用いて実施した。高齢被験者の薬物動態は、非高齢者と比較して大きな違いは無く、高齢者に対する用量調節の必要はないと考えられる（2.7.2.2.6.2 項）。

(2)　小児

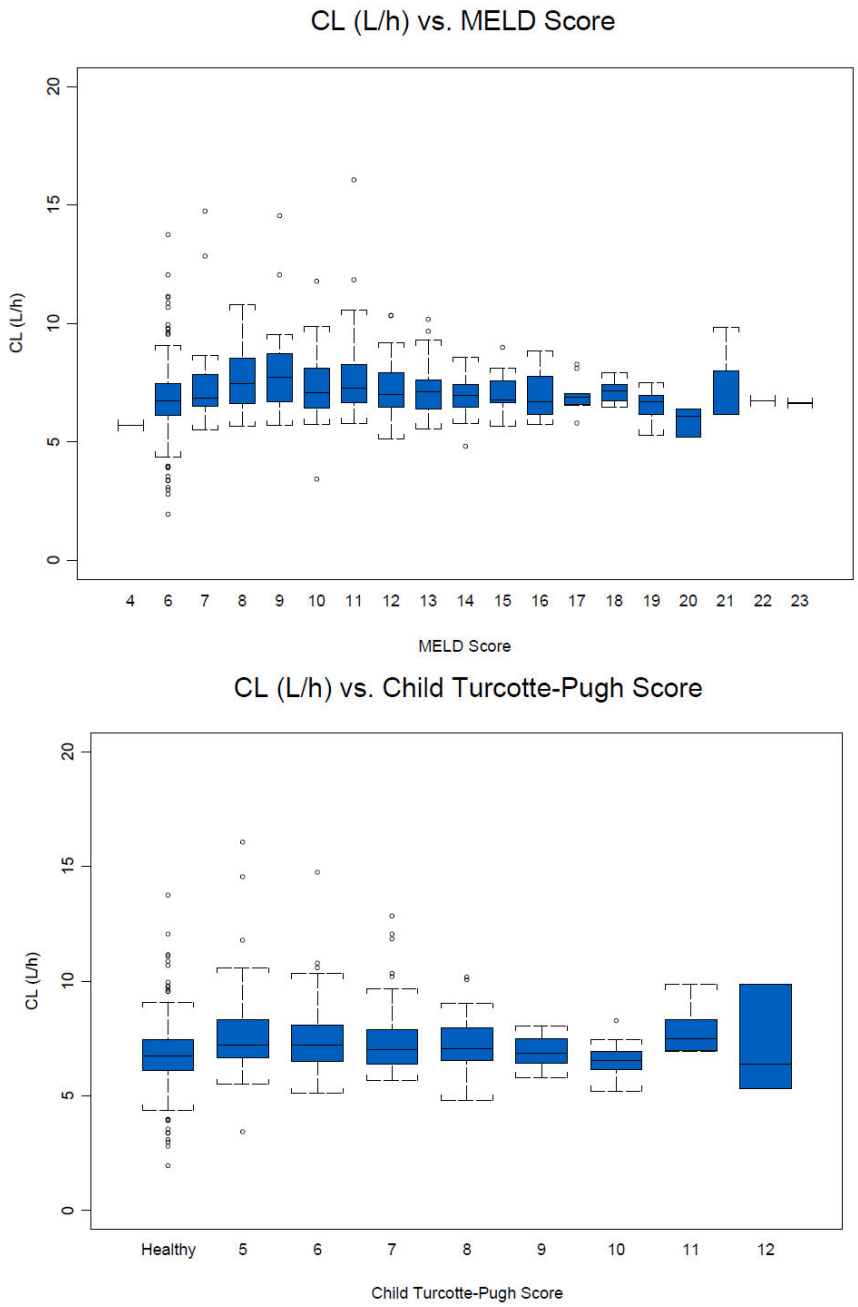
小児を対象とした臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.5.3　肝機能障害

予定している適応症の患者集団は血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者であるため、第 2 相及び第 3 相試験の統合データセットを用いた母集団薬物動態解析にて、アバトロンボパグに対する肝機能障害の影響を評価した。

母集団薬物動態及び PK/PD データセットには CTP スコア 5～12 の被験者 394 名が含まれた。この集団の対応する MELD スコアは 4～23 であった。慢性肝疾患であることは V/F に対する有意な共変量であったが、CL/F の共変量ではなかった。解析結果から慢性肝疾患患者では健康被験者よりも V/F が約 65%高値であることが示された。しかし、CL/F に対しては影響がなく、アバトロンボパグの血漿中曝露量は慢性肝疾患患者と健康被験者で同程度であった。また、アバトロンボパグの CL/F と肝機能障害の程度に相関は認められなかった。図 2.7.2-30 は CTP スコア及び MELD スコアに対するアバトロンボパグの CL/F のボックスプロットを示す。CL/F は肝機能障害が重度である被験者を含む被験者全範囲で同程度であった。したがって、肝機能障害に応じた用量調節は不要であると考えられる（2.7.2.2.6.2 項）。

図 2.7.2-30　アバトロンボパグの経口クリアランス（CL/F）と肝機能障害の程度の関係



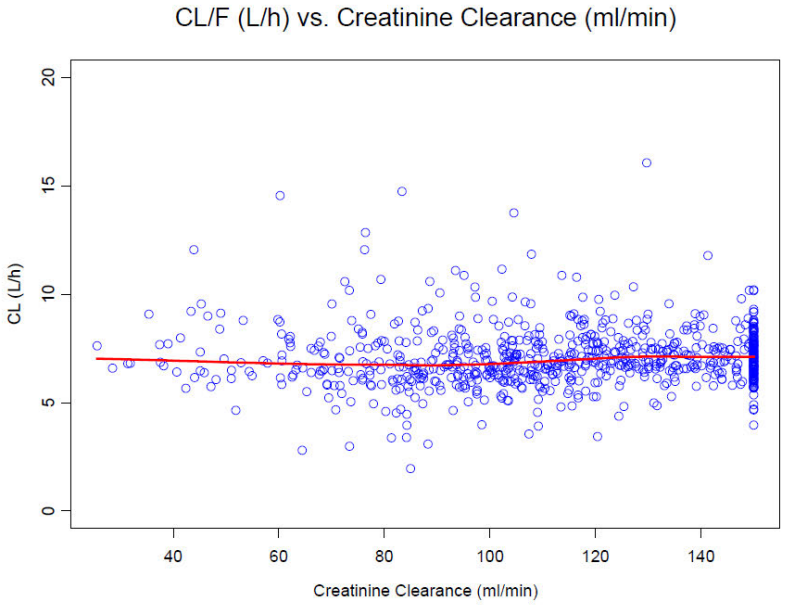
CL = total clearance (CL/F), MELD = model for end-stage liver disease.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-3.

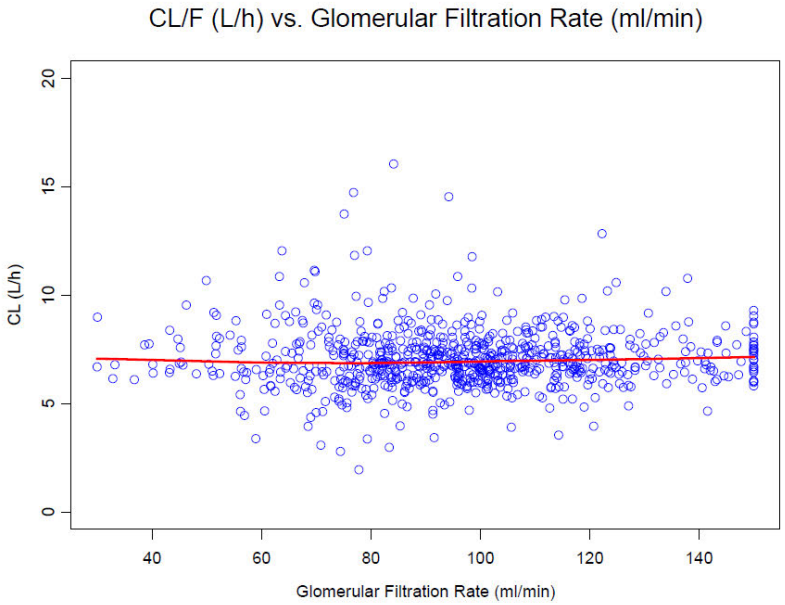
2.7.2.3.5.4　腎機能障害

^{14}C 標識したアバトロンボパグを用いたマスバランス試験（2.7.2.2.1.3 項）の結果から、投与された放射能標識アバトロンボパグのわずか 6%が尿中に回収され、クリアランスに対する腎排泄の相対的寄与は小さいことが示された。したがって、腎機能障害がアバトロンボパグの薬物動態又は PK/PD に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

また、アバトロンボパグのクリアランスに腎機能障害が影響するか否かを、母集団薬物動態解析（2.7.2.2.6.2 項）で評価した。腎機能障害の程度は、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式による）及び推定糸球体濾過速度（eGFR）（Modification of Diet in Renal Disease により算出）に基づいて定義した。母集団薬物動態解析用データセットには、健康被験者 391 名及び慢性肝疾患患者 396 名が含まれた。母集団薬物動態解析用データセットのクレアチニンクリアランス及び eGFR の範囲は、それぞれ 25.6～509 mL/min 及び 29.9～208 mL/min で、このデータセットの腎機能障害者の大多数は軽度又は中等度の腎機能障害であった。図 2.7.2-31 にアバトロンボパグの CL/F とクレアチニンクリアランス及び eGFR の関係について散布図を示す。CL/F とクレアチニンクリアランス又は eGFR の間に相関は認められず、アバトロンボパグの薬物曝露は軽度又は中等度の腎機能障害の影響を受けないと考えられる。したがって、尿中排泄率が低いことも考慮すると、腎機能障害患者に対するアバトロンボパグの用量調節は不要と考えられる。

図 2.7.2-31　アバトロンボパグの CL/F と腎機能障害の程度の関係





CL/F = apparent total clearance.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-3.

2.7.2.3.6　外因性要因

2.7.2.3.6.1　併用薬の薬物動態に及ぼすアバトロンボパグの影響

(1)　In vitro 試験

In vitro 試験の概要は 2.7.2.1.2 項に示す。

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。

2.7.2.3.6.2　アバトロンボパグの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

(1)　In vitro 試験

アバトロンボパグは広範な代謝は受けない。主要な薬物代謝性 CYP 分子種（CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、及び CYP2C8）のうち、CYP3A4 及び CYP2C9 がアバトロンボパグの酸化的代謝を担う主要分子種であった［2.6.4.5.1 項］。評価した 2 種類の CYP 分子種のうち、CYP2C9（相対寄与率 76.2%）がシス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する主要な CYP 分子種であった［2.6.4.5.1 項］。CYP3A4（相対寄与率 82.9%）は、トランス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する主要な分子種であった。このため、臨床薬物相互作用試験での評価は、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学に及ぼす CYP3A4 及び CYP2C9 の相互作用薬（perpetrator）の評価に注目した。

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（2.7.2.1.2 項）。したがって、P-gp 阻害以外のトランスポーターに関する臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

(2)　第 1 相臨床試験

In vitro 試験での評価に基づき、アバトロンボパグの薬物動態に対する P-gp、CYP2C9、及び CYP3A4 に関する相互作用薬の影響を評価する臨床試験を行った。

008 試験では、アバトロンボパグ単回投与時の薬物動態に対する強い P-gp 阻害薬を併用したときの影響を評価した。試験では、2 種類の P-gp 阻害薬、すなわち、定常状態でのベラパミル 240 mg 及び CsA 400 mg 単回投与を用いて評価した。ベラパミルを併用した場合、アバトロンボパグの $AUC_{(0\text{-}inf)}$の増加（61%）が C_{max} の増加（26%）より大きく、$t_{1/2}$ は 5.44 時間有意に延長した（P<0.0001）。一方、CsA の併用により、C_{max} は有意に低下した（約 34%）が、$AUC_{(0\text{-}inf)}$の低下はわずかであり（約 18%）、$t_{1/2}$ は有意に変化しなかった。薬力学パラメータとして設定した $AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} は薬物動態パラメータの変化と同様の傾向を示したが、その差は薬物曝露の差と比較して小さかった。これらの結果から、アバトロンボパグは P-gp 基質ではあるものの、ベラパミルや CsA などの強い阻害薬によるアバトロンボパグ全身曝露量への影響は大きなものではないことが示された。特に、CsA はアバトロンボパグと併用した場合、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.4.1 項）。

019 試験では、CYP2C9 及び CYP3A の相互作用薬と併用したときのアバトロンボパグの薬物動態、薬力学的作用、及び安全性に及ぼす影響を検討した。CYP2C9 と CYP3A に対する中等度の二重阻害薬であるフルコナゾール、CYP3A のみに対する強い阻害薬であるイトラコナゾール、及び二重誘導薬（CYP3A の強い誘導薬かつ CYP2C9 の中等度誘導薬）のリファンピシンを用いた。フルコナゾール及びリファンピシンはアバトロンボパグの C_{max}（1.17 倍及び

1.04 倍）よりも AUC（約 2.2 倍及び 0.5 倍）に対して、より大きな影響を及ぼした。アバトロンボパグの $t_{1/2}$ はフルコナゾールとの併用で 20 時間延長し、リファンピシンとの併用で約 10 時間短縮した。フルコナゾールは中程度の薬物動態に対する相互作用を示し、リファンピシンは軽度から中程度の相互作用を示した。アバトロンボパグと CYP2C9 及び CYP3A4 に対する二重阻害薬又は二重誘導薬（フルコナゾール及びリファンピシン）の併用が薬力学的作用に与える影響は薬物動態に与える影響と同じ傾向を示したが、その差は小さく、薬物曝露量の差ほど大きくなかった。アバトロンボパグの曝露－反応関係を考えると、想定されうる結果であった。一方、強い CYP3A 阻害薬であるが CYP2C9 には影響しないイトラコナゾールは、フルコナゾール及びリファンピシン併用と比較して、アバトロンボパグの薬物動態に対して影響が小さく、薬力学的作用に対しては影響しなかった。これらの結果から、in vivo では CYP3A4 と比較して CYP2C9 がアバトロンボパグの代謝クリアランスに主要な役割を果たすと考えられる（2.7.2.2.4.2 項）。

(3)　母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析では、プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬又は制酸薬の併用が、アバトロンボパグのクリアランス又は AUC に影響を与えるかを、共変量探索により評価した。母集団薬物動態解析データセットの被験者 787 名のうち計 173 名がプロトンポンプ阻害薬を、18 名が H2 受容体拮抗薬を、10 名が制酸薬を併用していた。胃酸分泌抑制薬とアバトロンボパグの相対的な投与時期に関するデータは得られなかったものの、解析結果から、胃酸分泌抑制薬の併用は定常状態でのアバトロンボパグの薬物動態に影響を与えないことが示唆された（2.7.2.2.6.2 項）。

(4)　PBPK モデル及び母集団 PK/PD 解析結果を用いたシミュレーション

添付資料 5.3.3.5-3

生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic：PBPK）モデル及び PK/PD 解析結果を用いたシミュレーションにより、臨床薬物相互作用試験で評価した相互作用の臨床的重要性を評価し、単独の分子種（CYP2C9）の阻害効果についても評価した。

これらの解析に基づき、P-gp、CYP3A4/5、又は CYP2C9 の相互作用薬と併用する場合にアバトロンボパグの用量調節は必要ないと考えられる。

2.7.2.3.7　QTc 間隔に対する影響

2.7.2.3.7.1　臨床試験（Thorough QT 試験）

Thorough QT 試験（2.7.2.2.5 項）にて、アバトロンボパグ 100 mg（1G 製剤）の単回投与が QTc 間隔に影響しないことを確認した。また、QTc 間隔に対する陽性対照として用いたモキシフロキサシンの結果から、本試験の分析感度が目的に対して十分であることが確認された。

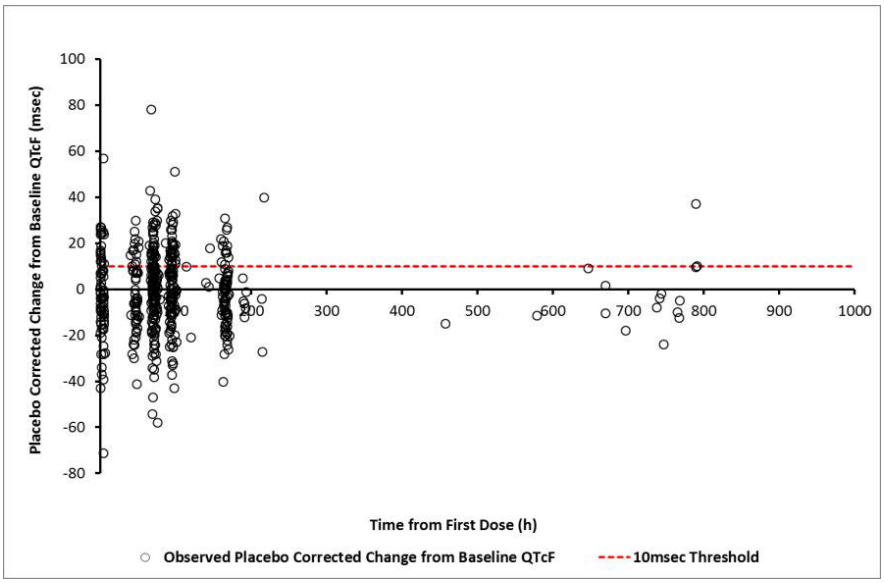
2.7.2.3.7.2　母集団 PK/PD 解析結果を用いた Concentration-QTc 解析

アバトロンボパグは血小板数を増加させるため、健康成人を対象とした試験で治療用量を超える用量での QTc 間隔への影響の評価は難しいことから、第 3 相試験を含む統合データに基

づいた、曝露と QTcF 間隔との関係の解析により、更なる評価を試みた。第 3 相試験には心電図モニタリングが組み込まれ、定常状態でのアバトロンボパグの C_{max} 又は C_{max} に近い時点での心電図測定を行った。また、心電図モニタリングに時間を合わせた薬物濃度データの収集を行った。

曝露-QTcF 間隔解析には、202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験からの 395 名の被験者のΔΔQTcF（msec）データを用いた。解析対象集団の人口統計学的情報を表 2.7.2-30（連続共変数）及び表 2.7.2-31（カテゴリー変数）に示す。図 2.7.2-32 は、Day 1 の投与開始からの時間（h）に対するΔΔQTcF 値の散布図である。

図 2.7.2-32　慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグ初回投与時からの時間に対するΔΔQTcF 測定値（202、204、310、及び 311 試験）



ΔΔQTcF = placebo-corrected change from Baseline QTcF, QTcF = the QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula where QTcF = $QT/(RR)^{1/3}$.
Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-11.

202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験にて得られた、慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与したときのアバトロンボパグ濃度（モデル予測値）とΔΔQTcF の関係は次式で示される直線関係で最も適切に説明でき、"*slope*"を推定した。

$$\Delta\Delta QTcF = \text{アバトロンボパグ濃度（ng/mL）} * slope$$

残差誤差に対して付加誤差モデルを用いた。*slope* に対する個体間変動は推定できず、切片を含めたモデルは解析が収束しなかった。ΔΔQTcF に対する PK/PD モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-36 に示す。

表 2.7.2-36　慢性肝疾患患者での QTcF 間隔に対する PK/PD モデルの母集団パラメータ推定値（202、204、310、及び 311 試験）

Parameter (Units)	NONMEM Estimates		
	Point Estimate	%RSE	95% CI
Slope (msec/ng/mL)	0.000964	511	–0.00870 – 0.0106
Inter-individual variability (%CV)[a]			
Slope	NE	-	
Residual variability			
Additive (msec)	17.4	6.45	

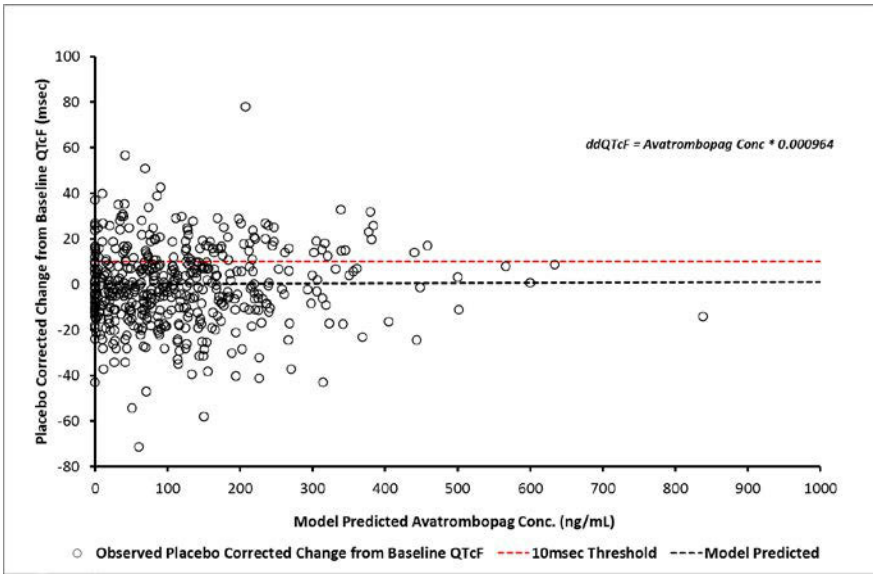
CV = coefficient of variation, NONMEM = nonlinear mixed effects modeling software, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, QTcF = the QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula where QTcF = $QT/(RR)^{1/3}$, %RSE = percent relative standard error of the estimate, which equals SE/parameter estimate ×100.

a) %CV for inter-individual variability is an approximation taken as the square root of the variance ×100. The approximation is due to the expansion of the exponential function only to 1st-order.

Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Table 8-26.

傾きのパラメータである *slope* の 95% CI は 0（ゼロ）を含み、アバトロンボパグの濃度の増加に伴い ΔΔQTcF が有意に変化しないことが示された。ΔΔQTcF の残差変動誤差は 17.4 msec であった。傾きのパラメータ *slope* の個体間変動（IIV）、及び投与からの時間と ΔΔQTcF の関係に関する 90% PI は推定できなかった。アバトロンボパグ薬物曝露と ΔΔQTcF の関係について、測定結果（プロット）及びモデルによる推定結果（黒の破線）を図 2.7.2-33 に示す。

図 2.7.2-33　慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグ濃度と ΔΔQTcF の関係（202、204、310、及び 311 試験）



ΔΔQTcF = placebo-corrected, by visit and study, change from Baseline QTcF, QTcF = the QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula where QTcF = $QT/(RR)^{1/3}$.

Source: Module 5.3.3.5-2, CPMS-E5501-005R-v1.0, Figure 8-10.

2.7.2.3.8　PBPK モデリング及びシミュレーション

添付資料 5.3.3.5-3

アバトロンボパグの PBPK モデルを、Simcyp® v14.1 により作成した。

2.7.2.3.9　曝露－有効性及び曝露－安全性関係の解析

アバトロンボパグの曝露－反応関係は、上述した life-span モデルを用いて、血小板数のベースラインからの変化量に対して構築した（2.7.2.2.6.2 項）。このモデルを用いて、処置の許容期間中の 1 時点でのベースラインからの変化量だけでなく、血小板数推移全体の変化の特徴を明らかにすることができた。このモデルで、より正確な PK/PD 関係の評価が可能で、薬物動態又は薬力学的作用、更に薬物相互作用に対する共変量の影響の臨床的重要性の評価に有用であった。同じモデルを用いて、第 3 相試験の用法・用量を選択した（2.7.2.3.10 項）。

第 3 相試験で投与期間中に発現した有害事象の発現率は、アバトロンボパグ投与群とプラセボ投与群で概ね同程度であったため、曝露－安全性関係の評価を行わなかった。

2.7.2.3.10　用法・用量の選択

第 3 相試験での用量選択を裏付ける母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析は、第 2 相試験（202 試験）のデータを用いて実施した。解析結果は 2.7.2.2.6.1 項に示す。アバトロンボパグ母集団薬物動態解析のデータセット（NONMEM データセット）には、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 93 名から合計 531 件の濃度－時間の記録が含まれている。このうち、295 件の濃度－時間記録は 1G 製剤、236 件の濃度－時間記録は 2G 製剤投与により得られたものである。最終母集団 PK/PD 解析と同様、life-span モデルを用いて、アバトロンボパグ血漿中曝露量と血小板数のベースラインからの変化量の曝露－反応関係の特徴を明らかにした。

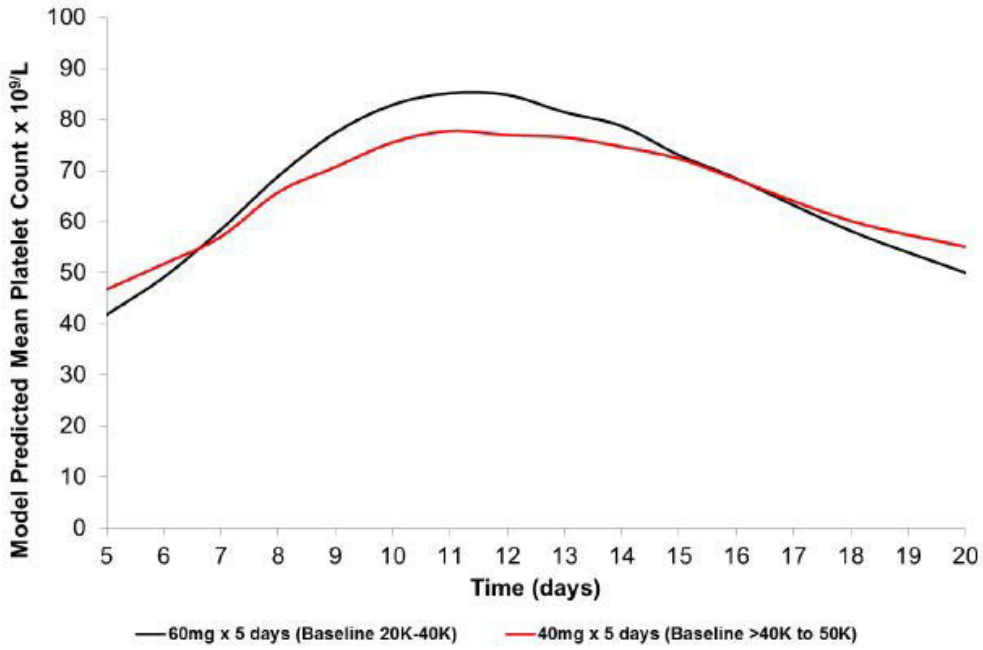
アバトロンボパグの母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデルに基づき、食後の CL/F の個体間変動を母集団薬物動態モデルで推定された 45%と仮定して、負荷投与（ローディングドーズ）を行う場合と行わない場合の血小板数推移のシミュレーションを行い、更に、ベースライン血小板数に基づいた用法・用量の評価を行った。シミュレーションは、第 3 相試験と同じ条件（2G 製剤を食後投与）で実施した。シミュレーションでは、血小板数 50×10^9/L を有効性レスポンダーの境界値に用いた。対照患者集団では血小板数が 200×10^9/L を超えると門脈血栓症のリスクが増えることが知られているため、用法・用量を評価する際の安全性の境界値としてこの値を用いた。被験者の約 90%で、予定処置の許容期間中の血小板数が 50×10^9/L を超える用法・用量を特定し、血小板数が 200×10^9/L を超える被験者数を最少に抑えることを目標とした。

PK/PD シミュレーションの結果から、目標血小板数（50×10^9/L）の達成及びレスポンダーの割合はベースライン血小板数に依存することが示され、ベースライン血小板数が低い被験者では目標の血小板数を達成するためにより高用量が必要であった。したがって、同程度の目標血小板反応を達成するために、ベースライン血小板数による投与の層別化を計画した。さらに、PK/PD シミュレーションから、5 日間投与の総投与量を等分した一日用量を用いた場合、Day

1 にローディングドーズを含む用法・用量と比較して、全体の血小板推移は同程度であることが示され、ローディングドーズの利点はないと考えられた。

上記シミュレーションに基づき、ベースライン血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満の被験者には 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与、ベースライン血小板数が 40×10^9/L 未満の被験者には 60 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与の用法・用量が適切であると予想され、2 つの第 3 相試験ではこの用法・用量を使用した。図 2.7.2-34 に、本用法・用量での血小板数推移のシミュレーション結果を示す。

図 2.7.2-34　ベースライン血小板数に応じて、アバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき予測平均血小板数推移



20K = 20 × 10^9/L, 40K = 40 × 10^9/L, 50K = 50 × 10^9/L.
Source: Module 5.3.3.5-1, CPMS-E5501-001R-v3.0, Figure 8-12.

PK/PD シミュレーションに基づいて予測した、血小板数が 50×10^9/L 及び 200×10^9/L の境界値を超える被験者の割合（%）を、表 2.7.2-37 に示す。

表 2.7.2-37　ベースライン血小板数に応じてアバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの血小板数が 50×10^9/L 及び 200×10^9/L を超える被験者の割合（%）

Day Since Start of Treatment	40 mg QD ×5 Days (Baseline Platelet Count >40 to 50×10^9/L)		60 mg QD ×5 Days (Baseline Platelet Count = 20 to 40×10^9/L)	
Day	Efficacy (>50×10^9)	Safety (>200×10^9)	Efficacy (>50×10^9)	Safety (>200×10^9)
8	83.7	0.00	79.4	0.00
9	88.6	0.00	87.3	0.13
10	90.6	0.00	89.9	0.27
11	88.6	0.00	89.2	0.66
12	91.1	0.00	88.8	0.66
13	91.6	0.00	88.4	0.40
14	88.6	0.00	83.9	0.27
15	88.6	0.50	81.7	0.40

QD = once daily.
Source: Module 5.3.3.5-1, CPMS-E5501-001R-v3.0, Table 8-17 and Table 8-18.

表 2.7.2-37 に示すとおり、2 つの用法・用量はいずれも血小板数増加に関する目標（約 90%）を達成した。さらに、両用法・用量は予定する処置の許容期間として提案する 4 日間（アバトロンボパグの初回投与後 10～13 日）のいずれをとってもほぼ同程度の血小板数反応を達成すると予測された。

2.7.2.3.11　要約及び結論

第 1 相臨床試験、並びに第 2 相及び第 3 相試験での患者データを合わせて、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学の特徴を明らかにし、薬物動態及び薬力学に影響する可能性のある要因を特定した。アバトロンボパグの臨床薬理学的特性は、第 3 相試験の有効性及び安全性に関する結果と合わせて、ベースライン血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満の血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者では 40 mg1 日 1 回 5 日間投与、ベースライン血小板数が 40×10^9/L 未満の患者では 60 mg 1 日 1 回 5 日間投与とする臨床用法・用量を支持する。

また、018 試験及び母集団 PK/PD 解析の結果、日本人と外国人とで薬物動態及び薬力学的特徴が類似することが確認され、外国人で評価された有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び用量選択についても日本人に適用可能であると考えられる。

2.7.2.3.12　添付文書での推奨事項

- 臨床薬理に関する評価の結果、更に、第 2 相及び第 3 相試験の有効性及び安全性に関する結果は、ベースライン血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満の血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者には 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与、ベースライン血小板

数が 40×10^9/L 未満の患者には 60 mg1 日 1 回 5 日間反復投与とする推奨用法・用量を支持する。

- 食後投与することを推奨する。
- 障害の程度に関わらず肝機能障害患者に対する用量調節を必要としない。
- 障害の程度に関わらず腎機能障害患者に対する用量調節を必要としない。
- 年齢、性別、人種、又は体重に対する用量調節を必要としない。
- 用量調節をすることなく、弱い、中等度の、又は強い CYP3A4/5 阻害薬、中等度の CYP2C9 阻害薬、CYP3A4/5 及び CYP2C9 の二重阻害薬、並びに P-gp 阻害薬と併用することができる。
- 用量調節をすることなく、CYP3A4/5 及び CYP2C9 の二重誘導薬と併用することができる。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は無い。

2.7.2.5　付録

付録 1　臨床薬理試験の要約

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
477-CL-001 (United States)	avatrombopag; 1, 3, 10, 20, 50, 75, 100 mg; oral suspension Drug Substance Batch Number: [redacted] Drug Product Batch Numbers: [redacted] (1 mg); [redacted] (3 mg); [redacted] (10 mg); [redacted] (50 mg); [redacted] (75 mg)	To evaluate safety, tolerability, the PK profile, and PD effects of single doses of avatrombopag	The study was a double-blind, dose-rising study in normal healthy male and female subjects conducted at a single study site.	63/63 (40/23)	30.6 y (18 – 62)	1-, 3-, 10-, 20-, 50-, 75-, 100-mg oral suspension	Avatrombopag concentrations were measurable in all subjects by approximately 0.5 to 1 hour and a time lag for drug absorption was evident for all dose groups. Maximum avatrombopag concentrations were achieved by 4 to 6.5 hours and increased linearly with increasing dose up to 75 mg. The $t_{1/2}$ of avatrombopag was independent of dose and was approximately 18 to 24 hours. Increases in platelet counts appeared to be dose and concentration dependent. The variability in platelet response was low.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
501-PK-901 (United States)	avatrombopag powder (20 mg as the free base) 24 mg each, Batch No.: [redacted]; Lot No.: [redacted]	To assess the routes and extent of metabolism and excretion of avatrombopag in healthy male subjects To identify the metabolic profile of avatrombopag in human plasma, urine, and feces	This was a Phase 1, open-labeled, single oral dose study of 20 mg ^{14}C-labeled avatrombopag to evaluate the drug's routes and extent of metabolism and excretion.	6/6 (6/0)	32 y (22 – 45)	20 mg ^{14}C-avatrombopag suspension	Following 20 mg dose of [^{14}C]avatrombopag, mean ETRs indicate that 1/3 of the radioactivity is in erythrocytes and 2/3 of the radioactivity is in the plasma, and mean EPPC indicate concentration in erythrocytes is 50% of that in plasma. Approximately 88% of the radioactive dose was excreted in feces and approximately 6% excreted in urine. No measurable radioactivity was transferred to the components of expired air.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
477-CL-002 (United States)	avatrombopag; 3, 10, 20, 50, 100 mg; oral suspension Drug Substance Batch Number: [redacted] Drug Product Batch Numbers: [redacted] (3 mg); [redacted] (10 mg); [redacted] (20 mg); [redacted] (50 mg); [redacted] (100 mg)	To evaluate the safety, tolerability, and PK and PD profiles of QD doses of avatrombopag administered for 14 consecutive days	The study was a double-blind, placebo-controlled, dose-rising study in normal healthy male and female subjects conducted at a single study site.	29/27 (21/8)	35.8 y (18 – 64)	3-, 10-, or 20-mg oral suspension	Avatrombopag C_{max} and AUC increased proportionally with respect to dose following single and repeat administration. The $t_{1/2}$ of avatrombopag was independent of dose and was approximately 18 to 21 hours. The accumulation of avatrombopag following repeat doses can be predicted from the single dose data. Increasing drug concentrations and exposure result in linear increases in platelet counts over baseline within the 3 to 20 mg dose range tested.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001- 006 (United States)	avatrombopag: 10 mg tablet, Batch No. [redacted]; 40 mg tablet, Batch No. [redacted]; 20 mg tablet, Batch No. [redacted]	To compare the single dose PK, multiple dose ss PK and multiple dose PD response of avatrombopag in healthy Japanese, Chinese and white subjects To assess safety and tolerability of single and multiple doses of avatrombopag in healthy Japanese and Chinese and white subjects To evaluate single dose linearity and simulate multiple dose linearity of avatrombopag in healthy Japanese, Chinese, and white subjects To characterize PK/PD relationships between avatrombopag exposure and platelet count response in healthy Japanese, Chinese, and white subjects	This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-way crossover study to evaluate the single dose PK, PD, of oral doses of 10, 40, and 80 mg avatrombopag administered to healthy male and female Japanese, Chinese, and white subjects.	36/36 (26/10)	33 y (22 – 45)	single dose: 1×10 mg oral tablet, 1×40 mg oral tablet or 2×40 mg oral tablet multiple dose: 1×10 mg oral tablet	The single dose PK of avatrombopag was generally similar between race groups and dose-proportional in the Chinese and white race groups; but less than dose-proportional in the Japanese race group. The multiple dose, ss PK of avatrombopag was generally similar between the Japanese and white race groups; however, mean exposure for the Chinese race group was lower than the white race group. Variability in plasma exposure parameters was high across the race groups, but was reduced with multiple dosing. The variability in PD response was high across the race groups.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-J081-015 (Japan)	avatrombopag: 5 mg tablet, Lot No. [redacted]; 20 mg tablet, Lot No. [redacted]	To evaluate the PK and PD of avatrombopag single doses of 5, 20, 40, and 60 mg in Japanese healthy male adults under fed conditions To evaluate whether avatrombopag has intra- or inter-subject variability in PK disposition when administered under fed conditions To assess the dose proportionality of PK parameters under fed conditions of avatrombopag To evaluate the effect of food on PK and PD parameters To evaluate the safety of avatrombopag in terms of the risk of QT prolongation	This study was a single-center, randomized, open-label cross-over study.	15/15 (15/0)	33.0 y (22 – 43)	avatrombopag: 1×5-mg (5 mg), 4×5-mg (20 mg), 8×5-mg (40 mg) or 3×20-mg (60 mg) oral tablets	The single dose PK of avatrombopag under fed conditions demonstrate a slow rate of absorption with median value of 6 hours after dosing and a half-life of approximately 17 hours. Dose-related increases in exposure are observed for 5 and 20 mg, however exposure for 40 and 60 mg increased more than dose proportional. Accordingly, CL/F decreased with increasing dose. E_{max} and $AUEC_{(0\text{-}28d)}$ of platelet count increased with increasing dose.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001- 018 (United States)	avatrombopag, 20 mg tablet, Lot No. [redacted]	To assess the similarity in the PK and PD of avatrombopag between healthy Japanese and white subjects after a single dose of 40 or 60 mg avatrombopag under fed and fasted conditions To assess the dose proportionality of avatrombopag PK after a single dose of 20, 40, or 60 mg avatrombopag under fed conditions in healthy Japanese and white subjects To assess the safety and tolerability of avatrombopag after a single administration of either 20, 40 or 60 mg To explore the impact of genetic polymorphism of CYP2C9 on the PK and PD of avatrombopag	This was a randomized, open-label, 5-treatment-period study to evaluate the PK and PD of avatrombopag following a single administration of either 40 or 60 mg avatrombopag in both fed and fasted conditions, or 20 mg in the fed condition to healthy Japanese and white subjects.	48/36 (24/24)	35.3 y (22 – 54) (Japanese) 35.4 y (23 – 51) (white)	1×20-mg (20 mg), 2×20-mg (40 mg) or 3×20-mg (60 mg) oral tablet	Avatrombopag PK were comparable between Japanese and white subjects administered 40 and 60 mg doses under fed conditions. There were no clinically important differences in PD parameters between Japanese and white subjects administered avatrombopag 40 and 60 mg under fasted or fed conditions.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
501-PK-902 (United States)	Tablet (Batch No. [redacted]) Powder for suspension ([redacted])	To assess the BA under fasted conditions of a 10 mg tablet of avatrombopag relative to administration of a 10 mg oral suspension of avatrombopag in healthy male and female subjects To determine the effect of food on the PK of avatrombopag	This was a Phase 1, open-label, randomized, 3-way crossover study designed to evaluate the PK and relative BA of a single 10 mg dose of avatrombopag administered to 18 healthy subjects as an oral suspension or as a tablet with and without food.	18/18 (16/2)	31.8 y (18 – 58)	10 mg; oral tablet or suspension	The BA of the tablet formulation was approximately 66% - 69% of the suspension formulation. Coadministration of avatrombopag with food slightly increased drug exposure.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001- 005 (United States)	avatrombopag: 1G 20-mg tablets, Batch [redacted]; 2G 40-mg tablets, Batch [redacted]	To determine the BA of avatrombopag in one 40-mg new tablet formulation relative to two 20-mg old tablet formulations To determine the effect of a high-fat meal on the BA of avatrombopag in one 40-mg new tablet formulation To evaluate the safety of avatrombopag in healthy subjects	This study was a single-center, open-label, randomized, 3-treatment crossover BA study of single doses of 1G avatrombopag under fasted conditions and 2G avatrombopag administered under fed and fasted conditions in healthy subjects.	16/16 (13/3)	31 y (22 – 42)	40-mg oral dose of avatrombopag: 2×20-mg 1G tablets or 1×40-mg 2G tablets	The 2G avatrombopag formulation resulted in a mean increase of approximately 2.5-fold greater exposure than the 1G avatrombopag formulation. Exposure data for both formulations in the fasted condition were highly variable. A high-fat meal overall did not affect the rate of absorption of the 2G formulation, however the extent of absorption was increased mildly by approximately 23%.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001- 007 (United States)	Test Drug: avatrombopag 40-mg oral tablets, Lot [redacted] Reference Therapy: avatrombopag 40-mg oral tablets, Lot [redacted]	To evaluate the BA of avatrombopag 40-mg tablet Lot [redacted] (test) relative to avatrombopag 40-mg tablet Lot [redacted] (reference) To assess the intra-subject and inter-subject variability in C_{max} and $AUC_{(0\text{-}inf)}$ after replicate dosing with avatrombopag 40-mg lots To evaluate intra-subject variability of PD response	This was a randomized, open-label, 4-way crossover, replicate design study to evaluate the BA of avatrombopag new 2G (Phase 3) formulation to tablet manufactured in [redacted] 20[redacted].	42/37 (35/7)	28.8 y (19 – 55)	40-mg oral avatrombopag tablets	Total plasma avatrombopag exposures in 2 lots of the 2G (Phase 3) tablet under fasted conditions were approximately similar. Intra-lot replicate total plasma exposures of avatrombopag between subjects were similar. The between-lot, intra-subject variability was high. Up to a 4-fold difference in exposure (AUC) was observed within subjects for any replicated (intra-subject) treatment over the 4 treatments. The variability in PD response was low. The current manufacturing process for the 2G (Phase 3) tablet gives reproducible exposures.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-G000- 010 (Netherlands)	avatrombopag: 20-mg tablets of Lot [redacted] and Lot [redacted]	To determine the effect of food on within- and between-subject variability in avatrombopag exposure To evaluate the BA of 2 lots of avatrombopag under fasted and fed conditions To evaluate the overall effect of food on the BA of avatrombopag relative to the fasted condition	This was a single-center, randomized, open-label, 4-group, 2-period, replicate design study to evaluate the effect of food on within- and between-subject variability in 2G formulation 20-mg tablet strengths, Lots [redacted] and [redacted], administered as single doses of 40 mg to 84 healthy male and female subjects.	85/84 (71/14)	31.1 y (19-55)	40 mg oral dose of avatrombopag: 2×20-mg tablets of Lot [redacted] or 2×20-mg tablets of Lot [redacted]	Coadministration of avatrombopag with a high-fat meal significantly reduced variability in exposure. Exposure was approximately similar between 2 different lots of 20-mg tablets however, bioequivalence was achieved only under fed conditions. .

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001- 017 (United States)	Avatrombopag (2G, to be commercialized formulation), 20-mg oral tablet, Lot No. [redacted]	To estimate the inter- and intrasubject variability in exposure to avatrombopag in subjects receiving avatrombopag with a low-fat meal To evaluate the relative BA of avatrombopag 2G, to be commercialized formulation when coadministered with a low-fat meal relative to a fasted state	This was a single-center, randomized, open-label, 3-period, partial-replicate design study that included replicate administration of a 40-mg single dose of avatrombopag either with a low-fat meal or after an overnight fast.	36/33 (17/19)	36.7 y (18 – 54)	3 single 40-mg (2×20 mg) oral doses of avatrombopag tablets	The observed reductions in intra- and inter-subject variability when avatrombopag was administered with a low-fat meal relative to a fasted state were comparable to those observed in Study 010, where avatrombopag was administered with a high-fat meal relative to a fasted state. The relative BA of avatrombopag was not impacted by administration with a low-fat meal compared to administration in the fasted state.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-G000- 012 (United Kingdom)	2G tablet: Batch No. [redacted]; 3G formulations: cyclodextrin oral solution Batch No. [redacted], powder oral suspension Batch No. [redacted], and lipid-based oral suspension Batch No. [redacted]	To evaluate BA of 3 prototype 3G formulations of avatrombopag relative to the 2G tablet formulation To explore the effect of concomitant administration of a high-fat meal on avatrombopag BA with the selected prototype formulation To explore dose proportionality in PK parameters of avatrombopag for the selected prototype formulation To assess safety and tolerability of avatrombopag administered as single doses of each prototype and 2G formulation To assess palatability of each prototype formulation	This was a randomized, open-label, single-center, 2-part study in healthy subjects.	23/19 (19/4)	36 y (21 – 55)	10-mg dose of avatrombopag 2G oral tablet; 10-mg dose of avatrombopag cyclodextrin oral solution; 10-mg dose of avatrombopag-[redacted] powder oral suspension; 10-mg dose of avatrombopag lipid-based oral suspension; 30-mg dose of avatrombopag-[redacted] powder oral suspension	The 3 prototype formulations of avatrombopag each demonstrated increased BA and decreased intersubject variability relative to the 2G tablet when administered in the fasted state. Administration of avatrombopag [redacted] powder oral suspension with food significantly reduced the extent of absorption and prolonged the rate of absorption. Intersubject variability in exposure was higher following administration with food, although not to a statistically significant effect. Avatrombopag concentrations increased in proportion to dose when administered as single 10- and 30-mg doses in the fasted state.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-G000- 008 (United States)	avatrombopag, 20-mg oral tablet, Lot No. [redacted]	To evaluate effects of concomitant administration of avatrombopag and verapamil or CsA on single dose PK and PD of avatrombopag To assess safety and tolerability when single doses of avatrombopag are administered alone or in combination with either CsA or verapamil To explore the impact of genetic polymorphism of P-gp on the PK of avatrombopag	This was a single-center, open-label, single-sequence study, with 4 treatment periods to evaluate oral doses of avatrombopag administered alone, in combination with verapamil, and in combination with CsA.	36/22 (20/16)	39.3 y (18 – 55)	avatrombopag: 1×20-mg oral tablet (20 mg). verapamil: oral 240-mg dose of tablets CsA: 4×100-mg oral capsules (400 mg).	Strong P-gp inhibitors such as verapamil and CsA have relatively small effects on systemic avatrombopag exposure. In particular, CsA had no clinically important effect when administered in combination with avatrombopag.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001-019 (United States)	avatrombopag 20-mg tablets, Lot [redacted] Diflucan® (fluconazole 200-mg tablets), Lot [redacted] Sporanox® (itraconazole 100-mg capsules), Lot [redacted] Rifadin® (rifampin 300-mg capsules), Lot [redacted]	To determine the effects of concomitant administration with fluconazole, itraconazole, or rifampin, on the PK and PD of a single 20-mg dose of avatrombopag in healthy subjects To assess the safety and tolerability of single 20-mg oral doses of avatrombopag administered with and without fluconazole, itraconazole, or rifampin in healthy subjects To explore the effects of CYP2C9 and CYP3A5 genotypes on the PK and PD of 20-mg single doses of avatrombopag administered with and without fluconazole, itraconazole, or rifampin	This study was a single center, open-label, DDI study in healthy subjects.	48/42 (33/15)	33.6 (19 – 51)	avatrombopag: 1×20-mg 2G tablets fluconazole: 2×200-mg tablets itraconazole: 2×100-mg capsules rifampin: 2×300-mg capsules	Coadministration of a 20-mg single dose of avatrombopag with fluconazole at ss resulted in a moderate drug-drug interaction. Coadministration of a 20-mg single dose of avatrombopag with itraconazole at ss resulted in a mild drug-drug interaction. Coadministration with rifampin resulted in a mild-moderate interaction.

付録 1　臨床薬理試験の要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Product ID/ Batch No. (NME)	Study Objective	Study Design	No. Subjects Entered/ Completed (M/F)	Subjects (Age: mean, range)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Results/ Conclusions
E5501-A001- 001 (United States)	avatrombopag 20-mg tablets; Batch No. [redacted]	To determine the effects of a single dose of 100 mg avatrombopag on QTc To evaluate the safety of avatrombopag in healthy subjects To evaluate the relationship between the plasma avatrombopag concentrations and corresponding QTc intervals	This was a single-center, double-blind, randomized, single-dose, 3-treatment crossover study of a single oral dose of 100 mg avatrombopag compared with oral moxifloxacin 400 mg and placebo.	47/45 (15/32)	33.6 y (22 – 48)	Avatrombopag, 100 mg (5×20 mg oral tablets) Moxifloxacin HCl, 400 mg (1 oral tablet)	Avatrombopag did not have an effect on cardiac repolarization.

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, 3G = 3rd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from Time 0 (predose) to time of last quantifiable concentration, AUEC = area under the effect curve for platelet count, $AUEC_{(0\text{-}28d)}$ = area under the effect curve for platelet count from Time 0 (predose) to Day 28, BA = bioavailability, CL/F = apparent total clearance, CsA = cyclosporine, CYP = cytochrome P450, DDI = drug-drug interaction, Emax = maximum platelet counts after dosing, EPPC = erythrocyte/plasma partition coefficient, ETR = erythrocyte transfer ratio, F = female, HCl = hydrochloride, ID = identification, M = male, NME = new molecular entity, PD = pharmacodynamic(s), PK = pharmacokinetic(s), P-gp = P-glycoprotein, QD = once daily, QTc = QT interval corrected for heart rate, ss = steady state, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs.

Source: Study 477-CL-001, Study 501-PK-901, Study 477-CL-002, Study E5501-A001-006, Study E5501-J081-015, Study E5501-A001-018, Study 501-PK-902, Study E5501-A001-005, Study E5501-A001-007, Study E5501-G000-010, Study E5501-A001-017, Study E5501-G000-012, Study E5501-G000-008, Study E5501-A001-019, Study E5501-A001-001.

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)[a]	
477-CL-001 (United States)	1, 3, 10, 20, 50, 75, 100 mg; oral suspension	1 mg	single dose	5.67[d] (1.63); 28.8	6.5 (4.0 – 8.0)	21.5 (3.76)	183[d] (39.4); 21.5	Module 5, Section 5.3.3.1
		3 mg		17.1[d] (4.31); 25.3	5.0 (4.0 – 10.0)	23.6 (9.09)	534[d] (107); 20.0	
		10 mg		69.1[d] (35.2); 50.9	5.0 (4.0 – 6.0)	21.8 (9.65)	2380[d] (2190); 92.1	
		20 mg		169[d] (90.3); 53.5	4.5 (4.0 – 8.0)	18.9 (3.41)	4440[d] (2420); 54.5	
		50 mg		312[d] (121); 38.8	4.0 (3.5 – 8.0)	19.0 (2.25)	8480[d] (3570); 42.1	
		75 mg		474[d] (177); 37.3	6.0 (4.0 – 8.1)	18.8 (3.67)	13,500[d] (5870); 43.6	
		100 mg		388[d] (183); 47.0	6.5 (4.0 – 8.1)	18.0 (3.21)	11,100[d] (6750); 61.0	
501-PK-901 (United States)	20 mg ^{14}C-avatrombopag suspension	20 mg	single dose	218 (20.3); 222 (45.1)	6.0 (4.0 – 8.0)	24.5 (2.62)	6750 (24.7); 6930 (1710)	Module 5, Section 5.3.3.1
477-CL-002 (United States)	3-, 10-, or 20-mg oral suspension	3 mg, Day 1	multiple dose	14.8[d] (3.47); 23.5	6 (3 – 6)	18.6 (4.49)	431[d] (91.7); 21.3	Module 5, Section 5.3.3.1
		3 mg, Day 14		25.6[d] (3.51); 13.7	6.0 (3 – 12)	18.2 (3.94)	804[d] (197); 24.5	
		10 mg, Day 1		53.2[d] (14.7) 27.6	6 (6 – 6)	16.0 (1.49)	1440[d] (414); 28.7	
		10 mg, Day 14		94.1[d] (14.9); 15.8	4.5 (2.5 – 6)	18.1 (1.96)	2870[d] (620) 21.6	
		20 mg, Day 1		121[d] (44.8); 37	6 (3 – 6)	18.5 (7.33)	3740[d] (2170); 57.9	
		20 mg, Day 14[e]		205[d] (91.5); 44.7	6 (3 – 6)	20.8 (7.17)	7150[d] (5500); 76.9	

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)[a]	
E5501-A001-006 (United States)	single dose: 1×10 mg oral tablet, 1×40 mg oral tablet or 2×40 mg oral tablet multiple dose: 1×10 mg oral tablet	single dose, 10 mg	single dose, multiple dose	42.3 (71.3); 49.9 (26.1)	6.0 (4.0 – 8.0)	18.1 (3.49)	1200 (56.2); 1370 (803)	Module 5, Section 5.3.3.3
		single dose, 40 mg		166 (83.5); 201 (108)	5.0 (4.0 – 12.0)	17.7 (3.79)	4200 (82.9); 5050 (2630)	
		single dose, 80 mg		293 (106); 400 (295)	6.0 (3.0 – 12.0)	17.6 (3.58)	7560 (106); 10,500 (8560)	
		multiple dose, 10 mg, Day 1		46.0 (65.9); 54.3 (32.3)	6.0 (3.0 – 8.0)	NA	NA	
		multiple dose, 10 mg, ss		87.1 (41.0); 94.3 (41.8)	5.0 (3.0 – 8.0)	16.7 (3.32)	2170 (45.8); 2400 (1210)	
E5501-J081-015 (Japan)	avatrombopag: 1×5-mg (5 mg), 4×5-mg (20 mg), 8×5-mg (40 mg) or 3×20-mg (60 mg) oral tablets	5 mg, fed	single dose	28.3 (19.6); 28.8 (5.79)	6.0 (4.0 – 8.0)	16.5 (2.51)	748 (26.3); 771 (188)	Module 5, Section 5.3.3.1
		20 mg, fed		121 (16.6); 123 (20.0)	6.0 (4.0 – 8.0)	16.8 (2.20)	3250 (23.4); 3330 (766)	
		40 mg, fed		289 (28.6); 299 (78.4)	6.0 (4.0 – 8.0)	17.0 (1.75)	7510 (30.8); 7820 (2220)	
		60 mg, fed		501 (19.1); 510 (101)	6.0 (4.0 – 8.0)	17.6 (2.12)	13,900 (24.5); 14,300 (3410)	
		5 mg, fasted		25.5 (44.3); 27.5 (10.1)	6.0 (5.0 – 8.0)	17.0 (2.46)	679 (40.8); 725 (254)	

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)[a]	
E5501-A001-018 (United States)	1×20-mg (20 mg), 2×20-mg (40 mg) or 3×20-mg (60 mg) oral tablet	20 mg, (Japanese, fed)	single dose	105 (24.7); 109 (26.9)	7.0 (3.1 – 12.0)	16.4 (2.09)	3090 (25.8) 3220 (831)	Module 5, Section 5.3.3.3
		20 mg, (white, fed)		86.6 (51.5); 95.4 (49.1)	7.0 (3.0 – 24.0)	18.6 (3.90)	2700 (74.5); 3160 (2350)	
		40 mg, (Japanese, fed)		201 (26.0); 208 (54.1)	6.0 (3.0 – 12.0)	16.1 (1.96)	5650 (30.5); 5870 (1790)	
		40 mg, (white, fed)		155 (38.2); 164 (62.8)	8.0 (3.0 – 24.0)	18.0 (4.13)	5210 (60.4); 5900 (3560)	
		60 mg, (Japanese, fed)		320 (28.1); 332 (93.3)	7.0 (3.0 – 24.0)	16.0 (1.54)	9160 (23.8); 9400 (2240)	
		60 mg, (white, fed)		263 (42.8); 284 (122)	7.5 (3.0 – 24.0)	18.2 (3.95)	8570 (71.1); 10,000 (7130)	
		40 mg, (Japanese, fasted)		239 (46.1); 273 (126)	5.0 (3.0 – 12.0)	16.6 (1.84)	6130 (47.9); 6980 (3340)	
		40 mg, (white, fasted)		118 (59.5); 137 (81.5)	6.0 (4.0 – 24.0)	18.5 (3.45)	3360 (51.9); 3850 (2000)	
		60 mg, (Japanese, fasted)		334 (53.0); 393 (208)	5.0 (4.0 – 7.0)	16.9 (1.86)	8420 (51.7); 9780 (5060)	
		60 mg, (white, fasted)		183 (60.1); 229 (138)	5.0 (4.0 – 24.0)	18.7 (3.17)	4890 (60.8); 6090 (3700)	

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)[a]	
501-PK-902 (United States)	10 mg; oral tablet or suspension	10-mg suspension fasted	single dose	57.6[d] (22.1); 38.4	8.0 (4.0 – 24.0)	21.0 (5.30)	1990[d] (879); 44.2	Module 5, Section 5.3.1.2
		10-mg oral tablet fasted		39.7[d] (16.1); 40.5	8.0 (4.0 – 10.0)	20.8 (4.80)	1330[d] (652); 49.0	
		10-mg oral tablet fed		45.1[d] (13.1); 29.0	6.0 (4.0 – 12.0)	21.7 (4.90)	1480[d] (468); 31.6	
E5501-A001-005 (United States)	40-mg oral dose of avatrombopag: 2×20-mg 1G tablets or 1×40-mg 2G tablets	40 mg, 1G tablets, fasted	single dose	53.8 (84.2); 68.1 (48.5)	6.0 (4.0 – 48.0)	18.9 (4.09)	1490 (82.8); 1870 (1300)	Module 5, Section 5.3.1.2
		40 mg, 2G tablets, fasted		140 (83.2); 178 (129)	6.0 (4.0 – 12.0)	17.1 (2.88)	3700 (87.5); 4670 (3100)	
		40 mg, 2G tablets, fed		172 (36.0); 183 (69.8)	6.0 (4.0 – 12.0)	17.9 (3.14)	4560 (43.3); 4950 (2180)	
E5501-A001-007 (United States)	40-mg oral avatrombopag tablets	40 mg, Lot [redacted]	single dose	145 (64.3); 169 (88.5)	7.0 (3.0 – 24.0)	19.1 (3.90)	4030 (59.9); 4670 (2570)	Module 5, Section 5.3.1.2
		40 mg, Lot [redacted]		169 (72.7); 203 (115)	6.0 (3.0 – 8.0)	19.1 (3.55)	4520 (67.1); 5360 (3110)	
E5501-G000-010 (Netherlands)	40 mg oral dose of avatrombopag: 2×20-mg tablets of Lot [redacted] or 2×20-mg tablets of Lot [redacted]	40 mg, Lot [redacted], fasted	single dose	176 (45.7); 191 (74.7)	6.0 (4.0 – 9.0)	19.0 (3.55)	4670 (55.6); 5260 (2540)	Module 5, Section 5.3.1.2
		40 mg, Lot [redacted], fed		166 (28.3); 172 (45.0)	8.0 (4.0 – 10.0)	17.9 (2.51)	4770 (35.7); 5050 (1800)	
		40 mg, Lot [redacted], fasted		163 (59.1); 190 (120)	6.0 (4.5 – 10.0)	19.0 (3.50)	4220 (58.4); 4920 (3190)	
		40 mg, Lot [redacted], fed		166 (31.1); 173 (55.6)	8.0 (4.5 – 12.0)	18.3 (4.42)	4880 (35.1); 5160 (1780)	

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)[a]	
E5501-A001-017 (United States)	3 single 40-mg (2×20 mg) oral doses of avatrombopag tablets	40 mg, fed, replicate 1 40 mg, fed, replicate 2 40 mg fasted	single dose	162 (46.8); 174 (61.3) 170 (30.3); 177 (51.1) 179 (79.3); 215 (114)	5.0 (4.0 – 8.0) 5.0 (4.0 – 8.0) 5.0 (4.0 – 8.0)	19.1 (3.98) 19.7 (4.45) 19.5 (4.25)	4590 (49.9); 5030 (2030) 4790 (38.6); 5110 (1950) 4960 (80.9); 6080 (3650)	Module 5, Section 5.3.1.2
E5501-G000-012 (United Kingdom)	10-mg dose of avatrombopag 2G oral tablet; 10-mg dose of avatrombopag cyclodextrin oral solution; 10-mg dose of avatrombopag-[redacted] powder oral suspension; 10-mg dose of avatrombopag lipid-based oral suspension; 30-mg dose of avatrombopag-[redacted] powder oral suspension	10 mg, 2G tablet 10 mg, cyclodextrin oral solution 10 mg [redacted] powder oral suspension 10 mg lipid-based oral suspension 10 mg [redacted] powder oral suspension, fasted 30 mg [redacted] powder oral suspension, fasted 10 mg [redacted] powder oral suspension, fed	single dose	42.7 (62.5); 49.3 (25.8) 113 (23.6); 116 (28.4) 108 (21.9); 110 (23.6) 90.7 (44.5); 97.2 (31.9) 107 (22.9); 110 (24.8) 353 (23.1); 362 (88.2) 76.9 (33.4); 80.8 (26.6)	5.0 (4.0 – 8.0) 4.0 (3.0 – 8.0) 5.0 (3.0 – 7.0) 5.0 (3.0 – 24.0) 5.0 (3.0 – 7.0) 4.0 (2.0 – 8.0) 7.0 (4.0 – 12.0)	19.4 (4.49) 18.6 (3.80) 18.8 (3.77) 18.4 (3.17) 18.2 (3.23) 18.5 (2.92) 17.8 (3.27)	1090 (63.9); 1280 (719) 2970 (33.7); 3130 (1130) 2870 (27.6); 2980 (852) 2320 (40.4); 2500 (1010) 2790 (26.5); 2880 (805) 8940 (30.6); 9350 (3070) 2180 (40.1); 2340 (969)	Module 5, Section 5.3.1.2

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng·h/mL)[a]	
E5501-G000-008 (United States)	avatrombopag: 1×20-mg oral tablet (20 mg). verapamil: oral 240-mg dose of tablets CsA: 4×100-mg oral tablets (400 mg)	20 mg avatrombopag	single dose	97 (77.0); 118 (69.7)	6.0 (4.0 – 8.0)	18.2 (3.32)	2490 (79.9); 3070 (1790)	Module 5, Section 5.3.3.4
		20 mg avatrombopag with verapamil		126 (75.9); 152 (88.6)	6.0 (3.1 – 12.0)	23.3 (3.78)	4080 (78.9); 5040 (3200)	
		20 mg avatrombopag with CsA		69.8 (46.2); 76.7 (35.0)	7.5 (5.0 – 24.0)	19.4 (3.06)	2220 (53.3); 2500 (1220)	
E5501-A001-019 (United States)	avatrombopag: 1×20-mg oral tablet (20 mg) fluconazole: 2×200-mg oral tablets (400 mg) itraconazole: 2×100-mg oral capsules (200 mg) rifampin: 2×300-mg oral capsules (600 mg)	20 mg avatrombopag	single dose	93.9 (41.0); 101 (37.1)	6.5 (4.0 – 12.0)	19.7 (2.44)	2950 (42.2); 3170 (1160)	Module 5, Section 5.3.3.4
		20 mg avatrombopag with fluconazole		110 (34.1); 115 (34.5)	7.0 (5.0 – 24.0)	39.8 (5.12)	6380 (40.7); 6800 (2340)	
		20 mg avatrombopag		102 (30.6); 106 (31.2)	6.0 (4.0 – 12.0)	19.6 (3.25)	3040 (52.4); 3380 (1530)	
		20 mg avatrombopag with itraconazole		108 (63.7); 123 (55.0)	6.0 (3.0 – 12.0)	28.0 (9.77)	4120 (79.1); 4990 (3070)	
		20 mg avatrombopag		96.1 (39.4); 103 (37.9)	5.5 (3.0 – 8.1)	20.3 (5.34)	2990 (50.5); 3340 (1760)	
		20 mg avatrombopag with rifampin		102 (35.4); 108 (33.5)	5.0 (2.0 – 12.0)	9.77 (1.49)	1640 (46.7); 1790 (776)	

付録 2　臨床薬理試験における薬物動態パラメータの要約（続き）

Study/ Protocol No. (country)	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Dose	Single Dose or Multiple Dose	Pharmacokinetic Parameters				Location
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[c]	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)[a]	
E5501-A001-001 (United States)	Avatrombopag, 100 mg (5×20-mg oral tablets) Moxifloxacin HCl, 400 mg (1 oral tablet)	100 mg	single dose	105 (58.4); 125 (73.0)	6.1 (4.1 – 8.1)	20.0 (6.36)	3208 (58.2); 3796 (2209)	Module 5, Section 5.3.4.1

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from time 0 (predose) to time extrapolated to infinity, CsA = cyclosporine, CV = coefficient of variation, HCl = hydrochloride, ID = identification, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic(s), $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time at which highest observed plasma concentration occurs.

a) Geometric mean (%CV); arithmetic mean (SD).
b) Median (range).
c) Arithmetic mean (SD).
d) Arithmetic mean (SD); %CV.
e) In Study 477-CL-002, 20 mg avatrombopag, Day 14 data were simulated from Day 1 data.

付録 3　薬物動態に対する内因性要因の影響に関する試験

Study Number	Study Title
E5501-A001-006	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of 10, 40, and 80 mg E5501 Followed by a Selected Dose for Multiple Dosing Administered to Healthy Japanese, Chinese, and Caucasian Subjects
E5501-A001-018	A Randomized, Open-Label, 5-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects

E5501 = avatrombopag.

付録 4　薬物動態に対する外因性要因（薬物相互作用）の影響に関する試験

Study Number	Study Title
E5501-G000-008	An Open-Label, Single-Sequence, Four-Treatment-Period Study to Evaluate Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between E5501 and Verapamil, and E5501 and Cyclosporine, Known P-Glycoprotein Inhibitors in Healthy Subjects
E5501-A001-019	A 3-Part, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered with Fluconazole (Moderate Inhibitor of CYP2C9 and CYP3A), Itraconazole (Strong CYP3A Inhibitor), or Rifampin (Strong CYP3A, and Moderate CYP2C9 Inducer) in Healthy Subjects

CYP = cytochrome P450, E5501 = avatrombopag.

付録 5　QTc 間隔に対するアバトロンボパグの影響に関する試験

Study Number	Study Title
E5501-A001-001	A Single-center, Randomized, Double-blind, 3-treatment Crossover Study of a Single Oral Administration of 100 mg E5501 Compared to Oral Moxifloxacin Hydrochloride 400 mg and Placebo on QTc Interval in Healthy Subjects

E5501 = avatrombopag, QTc = the QT interval corrected for heart rate.