ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

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

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧 3
2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　アバトロンボパグ製剤 4
2.7.1.1.2　分析法の概要 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4　付録 6

表目次

表 2.7.1-1　臨床試験に用いたアバトロンボパグ製剤のロット番号 5
表 2.7.1-2　臨床試験で採取した血漿検体中のアバトロンボパグの分析法 6

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
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
ITP	immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura)	免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）
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

アバトロンボパグマレイン酸塩（旧称 E5501、以下、アバトロンボパグ）は、免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）の治療薬として開発された。アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子（非ペプチド）のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であり、*in vitro* 及び *in vivo* で TPO と同様の生物学的作用を示す。アバトロンボパグは、TPO と同様にヒト TPO 受容体に結合し、下流のシグナル伝達の誘導を介して、ヒト巨核球の増殖と分化を亢進させ、血小板の産生増加をもたらす。アバトロンボパグは、ドプテレット®20mg として 2023 年 3 月に「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」の効能・効果が承認され、市販されている。本申請の適応対象となる慢性 ITP 患者では、目標血小板数（50～200×10^9/L）まで増加させ、治療期間にわたり血小板数を維持するために、アバトロンボパグの投与量を調節しながら長期的に投与する。

慢性 ITP 患者を対象とした臨床開発で第 1 世代（1G）及び第 2 世代（2G）の 2 種類のアバトロンボパグ製剤を使用した。1G 製剤（錠剤）を第 2 相試験、市販製剤である 2G 製剤（錠剤）を第 3 相試験で用いた。

慢性 ITP 患者を対象とした臨床開発を支持するための新たな生物薬剤学試験は実施しなかった。アバトロンボパグのバイオアベイラビリティ試験及び食事の影響試験（モジュール 2.7.2、表 2.7.2-1）は、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能・効果とした初回申請（以下、CLD の初回申請）時に実施し、各試験の治験総括報告書を提出済みである。

2.7.1.1.1　アバトロンボパグ製剤

慢性 ITP の臨床開発では、CLD の初回申請時の臨床試験で用いた製剤と同一のアバトロンボパグ製剤 2 種類（1G 製剤及び 2G 製剤）を、慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験でそれぞれ用いた（モジュール 2.7.2、表 2.7.2-1）。日本人の慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験である AVA-ITP-307 試験を実施中に、2G 製剤の製造施設を [redacted] に変更した。以前の製造施設と現在の製造施設で製造された製剤間の同等性は安定性試験での溶出性で確認されている。

アバトロンボパグの各試験に用いた製剤のロット番号を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　臨床試験に用い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
501-CL-003	2	1G Tablet	2.5	[redacted]	Phase 2 PK, PD and safety dose-ranging study
			5	[redacted]	
			10	[redacted]	
			20	[redacted]	
501-CL-004	2	1G Tablet	2.5	[redacted]	Phase 2 Open Label Extension Study
			5	[redacted]	
			10	[redacted]	
			20	[redacted]	
E5501-G000-302	3	2G Tablet	5	[redacted]	Phase 3 Efficacy and safety study
			10	[redacted]	
			20	[redacted]	
E5501-G000-305	3	2G Tablet	5	[redacted]	Phase 3 Efficacy and safety study
			10	[redacted]	
			20	[redacted]	
AVA-ITP-307	3	2G Tablet	20	[redacted]	Phase 3 Efficacy and safety study

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics.
Source: 501-CL-003 (Study Synopsis), 501-CL-004 (Study Synopsis), E5501-G000-302 (Study Synopsis), E5501-G000-305 (Study Synopsis), AVA-ITP-307 (Study Synopsis).

2.7.1.1.2　分析法の概要

バリデーション済みの分析法を用いて臨床試験で採取したヒト血漿検体中のアバトロンボパグ濃度を測定した（表 2.7.1-2）。AVA-ITP-307 試験を含む慢性 ITP 患者を対象とした全ての臨床試験で用いた分析法は、CLD の初回申請時の臨床試験で用いた分析法から変更されていない。なお、分析法を開発した測定機関の [redacted] は [redacted] に買収され、名称が変更されている。

表 2.7.1-2　臨床試験で採取した血漿検体中のアバトロンボパグの分析法

Laboratory	Report Reference	Assay Method (Extraction Method, Method Reference)	Human Matrix	Assay Range (ng/mL)	Assay Volume (µL)	Clinical Study No.
[redacted]	1781	LC-MS/MS (PPT) (STM1884.01 and STM1884.02)	Plasma (Na-heparin)	0.848 – 424	50.0	501-CL-003
	1981	LC-MS/MS (PPT) (STM1884.02)				501-CL-004
[redacted]	RPT03152	LC-MS/MS (PPT) ([redacted]10035-M06)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-G000-305
	RPT03209	LC-MS/MS (PPT) ([redacted]10035-M05 and [redacted]10035-M06)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	E5501-G000-302
[redacted]	RPT05774	LC-MS/MS (LLE)	Plasma (Na-heparin)	1.00 – 500	100	AVA-ITP-307

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

Source:　501-CL-003_Final_Bioanalytical_Report_[redacted]_1781 (Section 2),
501-CL-003_Final_Bioanalytical_Report_[redacted]_1781 Appendix 1 Bioanalytical Method (Section 2.0),
501-CL-004_Final_Bioanalytical_Report_[redacted]_1981 Appendix 1 Bioanalytical Method,
E5501-G000-305_Final_Bioanalytical_Report_[redacted]_RPT03152 (Bioanalytical Procedure),
E5501-G000-302_Final_Bioanalytical_Report_[redacted]_RPT03209 (Bioanalytical Procedure),
AVA-ITP-307_Final_Bioanalytical_Report_[redacted]_RPT05774 Appendix A.

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

慢性 ITP 患者を対象とした臨床開発を支持するための新たな生物薬剤学試験を実施しなかった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4　付録

なし。