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
2.7.2 臨床薬理試験の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧.....5
2.7.2　臨床薬理試験の概要.....6
2.7.2.1　背景及び概観.....6
2.7.2.1.1　アバトロンボパグの臨床薬理試験.....6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約.....8
2.7.2.2.1　海外 CL-003 試験（第 2 相）.....8
2.7.2.2.2　海外 CL-004 試験（第 2 相）.....9
2.7.2.2.3　海外 302 試験（第 3 相）.....10
2.7.2.2.4　海外 305 試験（第 3 相）.....11
2.7.2.2.5　国内 307 試験（第 3 相）.....12
2.7.2.2.6　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析.....12
2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析（AVA-PKPD-ITP-001）.....13
2.7.2.2.6.2　母集団 PK 及び PK/PD モデルの再解析.....20
2.7.2.2.6.3　日本人慢性 ITP 患者を対象とした AVA-IPT-307 試験成績に対する母集団 PK 及び PK/PD 解析（PopPK-PKPD analysis_Study 307）.....28
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....34
2.7.2.3.1　内因性要因.....35
2.7.2.3.1.1　年齢、性別及び体重.....36
2.7.2.3.1.2　人種.....38
2.7.2.3.1.3　腎機能障害.....38
2.7.2.3.2　外因性要因.....39
2.7.2.3.2.1　薬物相互作用.....39
2.7.2.3.3　母集団薬物動態／薬力学モデルに基づく用量の最適化及び用量調節.....48
2.7.2.3.4　用法・用量の選択.....56
2.7.2.4　特別な試験.....59
2.7.2.5　要約及び結論.....59
2.7.2.5.1　母集団薬物動態及び曝露量-反応関係.....59
2.7.2.5.2　用法・用量の選択-添付文書での推奨事項.....60

表目次

表 2.7.2-1　第 1 相臨床薬理試験の要約.....7
表 2.7.2-2　母集団 PK 解析にて評価した臨床試験.....8
表 2.7.2-3　更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）によるパラメータ推定値.....17
表 2.7.2-4　更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）によるパラメータ推定値.....20

表 2.7.2-5　更新した母集団 PK モデル（Model 20）によるパラメータと共変量の関係 22
表 2.7.2-6　パラメータ推定値の比較：更新した母集団 PK モデル（Model 20）と更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new） 23
表 2.7.2-7　パラメータ推定値の比較：更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）と更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32） 27
表 2.7.2-8　アバトロンボパグ 20 mg（2G 製剤）を 1 日 1 回投与された外国人 ITP 患者の PK パラメータの要約（302 及び 305 試験） 35
表 2.7.2-9　アバトロンボパグ 20 mg（2G 製剤）を 1 日 1 回投与された ITP を有する日本人被験者の定常状態での PK パラメータの要約（307 試験） 38
表 2.7.2-10　更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）による推定値と臨床試験の実測値での薬物相互作用の概要.....41
表 2.7.2-11　シナリオ別の Week 10 のカテゴリー別の血小板数に該当した被験者の割合（用量調節なし） 47
表 2.7.2-12　慢性 ITP での CYP3A4 及び／又は CYP2C9 阻害薬又は誘導薬を併用投与時のアバトロンボパグの開始用量調節に関する推奨事項.....48
表 2.7.2-13　アバトロンボパグの用量及び用量調節方法 – 母集団 PK モデルによるシミュレーション.....51
表 2.7.2-14　反復投与 1 の結果に基づくグループ別の被験者（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、14 週間投与された全ての被験者） 53
表 2.7.2-15　1 週間の総投与量別の各週の目標血小板数を達成した被験者の割合.....55
表 2.7.2-16　慢性 ITP 患者に対する血小板数別のアバトロンボパグの推奨用量調節方法.....58
表 2.7.2-17　慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの用量レベル.....58

図目次

図 2.7.2-1　アバトロンボパグの母集団 PK モデルの構造.....16
図 2.7.2-2　アバトロンボパグの母集団 PK/PD モデルの構造 18
図 2.7.2-3　アバトロンボパグ濃度の実測値と母集団予測値及び個別の予測値（307 試験）.29
図 2.7.2-4　更新した母集団 PK モデル（Model 20）の pcVPC（307 試験） 30
図 2.7.2-5　更新した母集団 PK モデル（Model 20）での日本人被験者と外国人被験者の比較 31
図 2.7.2-6　血小板数の実測値と母集団予測値及び個別の予測値（307 試験） 32
図 2.7.2-7　オリジナルデータセット及び 307 試験の血小板数の実測値と母集団予測値の比較 32
図 2.7.2-8　更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）での日本人被験者と外国人被験者の比較.....33

図 2.7.2-9　更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）の pcVPC（307 試験）.....34
図 2.7.2-10　基本シナリオ（ベースラインの血小板数：20×10^9/L、体重：74 kg、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし、用量：20 mg を 1 日 1 回）での血小板数のシミュレーション結果.....36
図 2.7.2-11　基本シナリオ（体重 74 kg）と重ね合わせた体重が血小板数に及ぼす影響（上図：体重 55 kg、下図：110 kg）.....37
図 2.7.2-12　基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、薬物相互作用モジュレーターの併用なし）と重ね合わせた強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬との併用投与が血小板数に及ぼす影響（上図：20 mg を 1 日 1 回、下図：40 mg を 1 日 1 回）.....43
図 2.7.2-13　基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし）と重ね合わせた強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬（上図）又は強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬（下図）との併用投与が血小板数に及ぼす影響.....44
図 2.7.2-14　基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし）と重ね合わせた強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬との併用投与が血小板数に及ぼす影響（上図：20 mg を 1 日 1 回、中図：20 mg を週 3 回、下図：40 mg を週 1 回）.....45
図 2.7.2-15　慢性 ITP でのアバトロンボパグの用量及び用量調節方法.....50
図 2.7.2-16　用量調節期間中の各週の該当する Bin 番号別の被験者の割合.....54

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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24)}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 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 to time 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_{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
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
CL/F、CL/F1	apparent total clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F1	factor for bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
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）
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
Kdeg	first-order platelet degradation rate constant	血小板の 1 次分解速度定数
Kin	zero-order production rate of platelet precursors	血小板前駆体の 0 次産生速度
Kout	first-order maturation rate constant of platelet precursors	血小板前駆体の 1 次成熟速度定数
NONMEM	nonlinear mixed effects model	非線形混合効果モデル
OFV	objective function value	目的関数値
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	補正視覚的事後予測性能評価
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SLOPE	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_{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
V/F、V/F1	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価

2.7.2　臨床薬理試験の概要

2.7.2.1　背景及び概観

アバトロンボパグマレイン酸塩（以下、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®錠 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。本申請の適応症となる持続性及び慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（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。

血小板減少症は、循環血小板数の不足を特徴とする潜在的に重篤な病態である。血小板は、正常な止血を維持するために機能する血液の重要な成分であり、血液凝固因子とともに血管損傷に応答して凝集し、血栓形成を誘導することにより、出血のコントロールに関与する。血小板は骨髄の巨核球に由来する。ITP は血小板減少症の最も一般的な原因である。免疫系が誤って患者自身の血小板に対する抗体を産生し、抗体が結合することで血小板が標的となり、脾臓が血小板を破壊及び除去することにより発生する。慢性 ITP 患者の治療目的は、血小板数を増加させ、出血リスクを管理しながら、比較的普通でかつ活動的な生活を送れるようにすることであり、血小板数を正常化することではない。

2.7.2.1.1　アバトロンボパグの臨床薬理試験

アバトロンボパグ臨床薬理プログラムは、薬物動態（PK）及び PK と臨床的有効性及び安全性に関連する薬力学（PD）的作用の関係を評価するためにデザインされた。アバトロンボパグの臨床薬理を、慢性 ITP 患者を対象に実施した臨床試験に基づき評価した。

アバトロンボパグの臨床薬理プロファイルは、「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、慢性肝疾患（CLD）の初回申請］時に評価されており、表 2.7.2-1 に示した健康被験者を対象とした第 1 相試験の結果を提出した（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.1 項及び 2.7.2 項）。アバトロンボパグの PK［第 2 世代（2G）製剤を使用］は、検討した最高用量である 80 mg まで線形性を示した。アバトロンボパグを投与された日本人の健康被験者と白人の健康被験者との間で、PK 及び PD パラメータに臨床的に重要な差は認められなかった（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.2.2.2.2 項）。

表 2.7.2-1 第 1 相臨床薬理試験の要約

Study Type	Study Number	Study Description
Single Dose Studies	477-CL-001	Single ascending dose safety PK, and PD study in healthy subjects
	501-PK-901	^{14}C-ADME study in healthy male subjects
Multiple Dose Study	477-CL-002	Multiple ascending dose safety, PK and PD study in healthy subjects
Effect of Intrinsic Factors on PK and PD	E5501-A001-006	Japanese and Chinese PK, PD and safety bridging study of 10, 40, and 80 mg avatrombopag (fasted) in healthy subjects (completed in US)
	E5501-J081-015	Single dose PK and PD study of avatrombopag in healthy Japanese male subjects (completed in Japan)
	E5501-A001-018	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	Relative BA study of 1G tablet versus oral suspension formulation and food effect assessment for 1G tablet
	E5501-A001-005	Relative BA study of 2G tablet versus 1G tablet and food effect assessment for 2G tablet
	E5501-A001-007	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	Food effect study to evaluate effect of high-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag
	E5501-A001-017	Food effect study to evaluate effect of low-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag
	E5501-G000-012	Relative BA study of 3G prototype formulations versus 2G tablet
Drug-Drug Interaction Studies	E5501-G000-008	Drug-drug interaction study with strong P-gp inhibitors, verapamil and CsA
	E5501-A001-019	Drug-drug interaction study with CYP2C9 and CYP3A modulators, fluconazole, rifampin, and itraconazole
Thorough QT	E5501-A001-001	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 A, CYP = cytochrome P450, PD = pharmacodynamic, P-gp = P-glycoprotein, PK = pharmacokinetic, QT=Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, US= United States.

本申請でのアバトロンボパグの臨床薬理プログラムには、慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験が 2 試験［501-CL-003 試験（以下、CL-003 試験）及び 501-CL-004 試験（以下、CL-004 試験）］及び第 3 相試験が 3 試験［E5501-G000-302 試験（以下、302 試験）、E5501-G000-305 試験（以下、305 試験）及び AVA-ITP-307 試験（以下、307 試験）］の計 5 試験が含まれた。307 試験は日本人慢性 ITP 患者を対象とした試験であった。

外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験でのアバトロンボパグの 1 日投与量は 5～40 mg であった。日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験でのアバトロンボパグの 1 日投与量は 20～40 mg であった。慢性 ITP 患者でのアバトロンボパグの PK 及び PK/PD を母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルにより評価した。なお、これら母集団モデル解析は本剤の開発の中で以下のように段階的に実施された。まず母集団 PK 解析（Model 25_new、更新前の母集団 PK 解析）は、日本人及び外国人の健康被験者並びに外国人 ITP 患者の計 577

例を対象とした臨床試験成績を含めて（表 2.7.2-2）実施した。母集団 PK/PD 解析（Model 32、更新前の母集団 PK/PD 解析）は、外国人 ITP 患者（97 例）から得られた PD データのみで実施し（AVA-PKPD-ITP-001）、これら評価に基づき[redacted]及び[redacted]で申請を行った。[redacted]の申請では、[redacted] の助言を得て、その時点で得られた成績（PK 解析には健康被験者と ITP 患者で計 816 例、PK/PD 解析には外国人 ITP 患者 195 例）を対象として母集団 PK 及び母集団 PK/PD の再解析を実施した（PopPK-PKPD analysis_Study 307、Appendix 4；2.7.2.2.6.2 項）。その結果は当初の解析結果（AVA-PKPD-ITP-001；2.7.2.2.6.1 項）をほぼ再現し、頑健性がより高いモデルが構築されたことから（2.7.2.2.6.2 項）、その結果を最終モデル［更新した母集団 PK モデル（Model 20）及び PK/PD モデル（Model 24）］とし、その後得られた日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相 307 試験データを対象に、ベイズ推定を用いた母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施した（2.7.2.2.6.3 項）。

慢性 ITP 患者を対象とした臨床開発では、第 1 世代（1G）製剤（錠剤）を第 2 相試験、2G 製剤（錠剤）を第 3 相試験で用いた。

表 2.7.2-2　母集団 PK 解析にて評価した臨床試験

Subjects	Study Number
Healthy Subject	477-CL-001, 477-CL-002, 501-PK-902, E5501-A001-001, E5501-A001-005, E5501-A001-006, E5501-A001-007, E5501-A001-017, E5501-A001-018, E5501-A001-019, E5501-G000-008, E5501-G000-010
ITP Subject	501-CL-003, 501-CL-004, E5501-G000-302, E5501-G000-305, AVA-ITP-307[a)]

a)　AVA-ITP-307 data were assessed using the population PK model finalized without Japanese ITP data ([redacted]20[redacted] [PopPK-PKPD analysis_Study 307, Appendix 4]).

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では実施した個々の臨床薬理試験の結果、並びに母集団 PK 及び PK/PD 解析の結果を示す。

第 2 相試験（CL-003 及び CL-004 試験）及び第 3 相試験（302、305 及び 307 試験）で得られた PK データを母集団 PK 及び PK/PD 解析に用いた。

慢性 ITP 治療に対する母集団 PK 及び PK/PD 解析については 2.7.2.2.6 項で詳細を述べる。

2.7.2.2.1　海外 CL-003 試験（第 2 相）

標題：慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした AKR-501 錠 1 日 1 回 28 日間経口投与の第 2 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・用量設定・並行群間比較試験

CL-003 試験は、外国人 ITP 患者を対象に、アバトロンボパグの有効性（血小板数）、安全性及び忍容性を評価する、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群

間比較試験であった。本試験の主要目的は、アバトロンボパグを投与された慢性 ITP 患者を対象に、Day 28 の血小板数のレスポンダーの割合を評価することであった。アバトロンボパグの PK 及び PD を本試験の副次目的として評価した。

アバトロンボパグ 2.5、5、10 若しくは 20 mg（1G 製剤）又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間、経口投与した。被験者は食事による影響の可能性を最小限にするため、空腹時（食事／軽食の 1 時間以上前、又は 2 時間以上後）に治験薬を服用した。被験者の血小板数が 500×10^9/L 以上に増加した場合、治験薬の投与を中止することとした。

血液検体を Day 7 及び 14 の各来院時に 1 回採取した。Day 21 では、血液検体を治験薬投与前に 1 回採取し、Day 28 では、治験薬投与前に 1 回、治験薬投与後 1、2、4、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間に血液検体を採取した（Day 28 の治験薬投与前の PK 評価用検体採取は必須とし、それ以外の PK 評価用検体採取は任意とした）。血小板数測定用検体をベースライン、Day 7、14、21 及び 28 並びに追跡調査時に採取した。治験実施計画書改訂第 [redacted] 版に従い、Day 3 及び 5 の血小板数測定用検体採取を追加した。

得られた血漿中アバトロンボパグ濃度及び血小板数を母集団 PK 及び PK/PD 解析に用いた（AVA-PKPD-ITP-001、PopPK-PKPD analysis_Study 307）。

2.7.2.2.2　海外 CL-004 試験（第 2 相）

標題：CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした AKR-501 の第 2 相・並行群間比較・延長試験

CL-004 試験は、CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了し、本試験の適格性基準を満たした外国人慢性 ITP 患者を対象に、アバトロンボパグ（1G 錠）を 1 日 1 回 6 ヵ月間投与する、第 2 相、多施設共同、並行群間比較、延長試験であった。本試験の主要目的は、CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性 ITP 患者を対象に、アバトロンボパグを更に 6 ヵ月投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。アバトロンボパグの PK 及び PK/PD 関係を本試験の副次目的として評価した。

アバトロンボパグを 2.5～40 mg の範囲で 1 日 1 回、空腹時（食事／軽食の 1 時間以上前、又は 2 時間以上後）に経口投与した。

血液検体を Day 1 から Week 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、25、26、27 及び 28 まで週 1 回各来院時に 1 回採取した。血小板数測定用検体を Day 1 から Week 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22 及び 24 まで週 1 回、Week 25 及び 26 では週 2 回、Week 27 及び 28 では週 1 回採取した。

得られた血漿中アバトロンボパグ濃度及び血小板数を母集団 PK 及び PK/PD 解析に用いた（AVA-PKPD-ITP-001、PopPK-PKPD analysis_Study 307）。

2.7.2.2.3　海外 302 試験（第 3 相）

標題：慢性免疫性血小板減少症の成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せしたE5501 経口投与の有効性及び安全性を評価する、非盲検継続期を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験

302 試験は、第 3 相、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、外国人成人慢性 ITP 患者（18 歳以上の男女）に、アバトロンボパグ（2G 製剤）を投与した。本試験の主要目的は、1 種類以上の前治療を受けた成人慢性 ITP 患者を対象に、血小板反応の累積週数を有効性の指標として、標準治療に上乗せしたときのアバトロンボパグ 1 日 1 回 6 ヵ月間投与の、標準治療に上乗せしたときのプラセボ投与に対する優越性を検証することであった。本試験の探索的目的としてアバトロンボパグの血漿中曝露量と血小板数に対する効果との関係を評価するため、母集団 PK/PD データを収集した。

本試験は、ランダム化前期、ランダム化期（コア期）及び継続期の 3 つの期からなり、ランダム化前期はスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。ランダム化期（コア期）は、ベースライン／ランダム化（1 日間）、用量調節期（6 週間、被験者は Day 5、8、14、21 及び 28 に来院）、併用する ITP 治療薬の減量期（12 週間、被験者は 2 週間ごとに来院）、維持期（投与終了時来院を含む 8 週間、被験者は 1 週間ごとに来院）、用量漸減期（最長 4 週間、被験者は 1 週間ごとに来院）、及び追跡調査期（30 日間、被験者は 1 週間ごとに来院）の 6 期で構成された。コア期の終わりに設定した用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）は、継続期に移行しなかった被験者のみを対象とした。

アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg のいずれかの投与量に調節し、食後に経口投与した。アバトロンボパグ 20 mg から投与を開始し、規定した用量調節ガイドライン［302 試験治験総括報告書（CSR）、Table 2］に従い、5 mg まで漸減又は 40 mg まで漸増した。

コア期では、血液検体（トラフ濃度）を Day 5、Week 3、4、6 及び 26（投与終了時来院）に採取した。Week 1（Day 8）、8 及び 12 では、投与前（トラフ濃度）及び投与後 1～6 時間の血液検体を採取した。継続期では、PK 評価用検体を採取しなかった。コア期で血小板数測定用検体をベースライン（スクリーニング時の値と Day 1 の投与前値の平均値）、及びその後 Day 5 からの各来院時［Week 1、2、3、4、6、8、10、12、14、16、18、19、20、21、22、23、24、25 及び 26（投与終了時来院）］に採取した。継続期にも各来院時に血小板数測定用検体を採取した。

得られた血漿中アバトロンボパグ濃度及び血小板数を母集団 PK 及び PK/PD 解析に用いた（AVA-PKPD-ITP-001、PopPK-PKPD analysis_Study 307）。

2.7.2.2.4 海外 305 試験（第 3 相）

標題：慢性免疫性血小板減少症の成人患者を対象に、E5501 経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検継続期を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・実薬対照・並行群間比較試験

305 試験は、外国人成人慢性 ITP 患者（18 歳以上の男女）を対象とした第 3 相、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。本試験の主要目的は、慢性 ITP 患者を対象に、持続的血小板反応率を有効性の指標として、標準治療に上乗せしたときのアバトロンボパグ投与と標準治療に上乗せしたときのエルトロンボパグ投与で比較することであった。本試験のその他の目的としてアバトロンボパグの血漿中曝露量と血小板数に対する効果との関係を評価するため、母集団 PK/PD データを収集した。

本試験は、ランダム化前期、ランダム化期（コア期）及び継続期の 3 つの期からなり、ランダム化前期はスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。ランダム化期（コア期）は、ベースライン／ランダム化期（1 日間）、用量調節期（6 週間）、併用する ITP 治療薬の減量期（12 週間）、維持期［投与終了時来院（Visit 22）を含む 8 週間］、用量漸減期（最長 4 週間）、及び追跡調査期（30 日間）の 6 期で構成された。継続期は、変更期（6 週間）、維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（98 週間）、用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）の 4 期で構成された。

ランダム化期（コア期）に組み入れられた被験者を、アバトロンボパグ群又はエルトロンボパグ群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。被験者は二重盲検下で以下の治験薬の投与を受けた。

- アバトロンボパグ群：アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg のいずれかの投与量に調節し、食後に経口投与した。
- エルトロンボパグ群：エルトロンボパグ 25、50 又は 75 mg のいずれかの投与量に調節し、経口投与した。

各群の投与は、アバトロンボパグ 20 mg 又はエルトロンボパグ 50 mg から開始し、規定した用量調節ガイドライン（305 試験治験実施計画書、Table 1 及び Table 4）に従い、アバトロンボパグを 5 mg まで漸減又は 40 mg まで漸増し、エルトロンボパグを 25 mg まで漸減又は 75 mg まで漸増した。

用量調節の最終目標は、血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持し、ITP 治療薬併用の必要性を減らすことであった。

コア期で血液検体（トラフ濃度）を Day 5、21、28、Week 6 及び 26（投与終了時来院）に採取した。Day 8、Week 8 及び 12 では、投与前（トラフ濃度）及び投与後 1～6 時間の血液検体を採取した。

得られた血漿中アバトロンボパグ濃度及び血小板数を母集団 PK 及び PK/PD 解析に用いた（AVA-PKPD-ITP-001、PopPK-PKPD analysis_Study 307）。

2.7.2.2.5　国内 307 試験（第 3 相）

標題：慢性免疫性血小板減少症を有する日本人成人患者を対象として血小板減少症の治療薬におけるアバトロンボパグの有効性及び安全性を評価する非盲検試験

307 試験は、日本人成人慢性 ITP 患者（18 歳以上の男女）を対象とした第 3 相、非盲検試験であった。本試験（コア期）の主要目的は、成人慢性 ITP 患者を対象に、26 週間で血小板反応の累積週数を指標として、アバトロンボパグの有効性を評価することであった。本試験の探索的目的として、当該被験者集団におけるアバトロンボパグの血漿中曝露量（PK データ）を収集した。

本試験は、組入れ前期、主要評価期（コア期）及び継続期の 3 つの期からなり、組入れ前期はスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。主要評価期（コア期）は、ベースライン期（1 日間）、用量調節期（6 週間）、併用する ITP 治療薬の減量期（12 週間）及び維持期［投与終了時来院を含む 8 週間］の 4 期で構成された。血小板数、出血イベント及びその他の有害事象に関する必要なデータを収集するために、被験者は 26 週間の主要評価期（コア期）に週 1 回又は 2 週に 1 回来院した。主要評価期（コア期）を完了した全ての被験者は、日本で慢性 ITP の効能・効果が承認されるまで、継続期にアバトロンボパグの投与を継続できることとした。継続期に安全性及び有効性データを毎月収集することとした。PK 評価用検体はコア期に採取した。本 2.7.2 項には、コア期の 19 例から得たデータのみを示した。

被験者に、アバトロンボパグ 20 mg 錠（2G 製剤）を食後に経口投与した。海外で承認されているアバトロンボパグの用法・用量に従い、血小板数を 50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満に維持することを目標とし、表 2.7.2-16 及び表 2.7.2-17 に示した用量調節ガイドラインに従って用量を調節した。全ての被験者で 20 mg 1 日 1 回投与（用量レベル 4）から開始した。

Week 2 及び 10 に、被験者から経時的に 3 回［投与前（トラフ濃度）、投与後 2～4 時間及び投与後 6～8 時間］にわたり PK 評価用検体を採取した。また、Week 1、4、6、16 及び 26 の来院時に PK 評価用検体を採取した（1 時点；スパースサンプリング）。

得られた血漿中アバトロンボパグ濃度及び血小板数は、母集団 PK 及び PK/PD 解析にて評価した（PopPK-PKPD analysis_Study 307）。個々の被験者の血漿中アバトロンボパグ濃度を Bioanalytical report Table 7（307 試験 CSR 16.1.13）に示した。

2.7.2.2.6　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析

本剤の更新前の母集団 PK（Model 25_new）及び PK/PD 解析（Model 32）（[redacted]及び[redacted]の申請に提出）に用いた臨床試験の一覧を母集団 PK 及び PK/PD モデリング報告書（AVA-PKPD-ITP-001、Table 1）に示した。このモデル解析の妥当性は[redacted]の申請時に実施した再解析（PopPK-PKPD analysis_Study 307、Appendix 4）にて示されたが、いずれのモデル解析でも母集団 PK 解析には、日本人及び外国人の健康被験者、並びに外国人慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験を含めた。一方、母集団 PK/PD 解析に含めた PD データは、外国人慢性 ITP 患

者から得られた PD データのみであった。日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相 307 試験の成績は、[redacted]の申請時に再解析したより頑健なモデル［更新した母集団 PK モデル（Model 20）及び PK/PD モデル（Model 24）］を最終モデルとしてベイズ推定による母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施し（PopPK-PKPD analysis_Study 307）、本モデルにより日本人 ITP 患者の PK 及び PD データが適切に記述されることが示された（2.7.2.2.6.2 項）。

外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）では、目標血小板数（50～150×10^9/L）を維持するため、アバトロンボパグの 1 日投与量を調節できるよう含量の異なる製剤（5、10 及び 20 mg 錠）を用いた。しかし、市販製剤は 20 mg 錠のみであることから、20 mg 製剤のみを使用した場合を想定して PK/PD のシミュレーションを実施し、1 回投与量の変更の他に、投与頻度を変更することによりアバトロンボパグの用量調節が可能であることを、ITP 患者の血小板数に基づいて具体的に示した。これら PK/PD モデルによる証明だけでなく、用量調節として 1 回投与量の変更の他に投与頻度の変更を許容するアバトロンボパグの用量調節のアルゴリズムは、TPO 受容体作動薬の作用機序、及びそれらの血小板産生に対する薬理作用の観点からもさらに裏付けられた（Jenkins, 2007）。

エルトロンボパグの推奨投与法は、血小板数に基づく含量の異なる錠剤（12.5、25、50 及び 75 mg）を用いた投与量の増減、及び投与中断であるが、投与頻度の変更による投与法も実臨床で用いられている。公表されているエルトロンボパグを用いた長期投与試験（EXTEND）では、含量の異なる錠剤が利用可能であるにもかかわらず、被験者の 36%（108/302 例）は血小板数を目標範囲に維持するために、25 mg の隔日投与又はそれ以下の頻度で投与したことが報告されている（Wong, 2017）。

用量調節のシミュレーションの結果、血小板数 50～200×10^9/L を達成する被験者の割合を経時的に最大化する目標を達成するために、アバトロンボパグの投与量及び／又は投与頻度を調節する投与法が支持された。外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）では目標血小板数を 50～150×10^9/L と設定したが、母集団 PK/PD モデルでは、既承認の TPO 受容体作動薬であるロミプロスチム及びエルトロンボパグと同様に、血小板数を 50～200×10^9/L に維持することを目標とした。なお、日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）での目標血小板数は、50～200×10^9/L とした。

2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析（AVA-PKPD-ITP-001）

慢性免疫性血小板減少症患者を対象としたアバトロンボパグの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析［更新前の母集団 PK 解析（Model 25_new）、更新前の母集団 PK/PD 解析（Model 32）］

解析の目的

- 成人慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの PK を評価し、健康被験者の PK と比較する。

- アバトロンボパグの PK の個体間変動を説明する人口統計学的特性、臨床検査値及び併用療法等の内因性要因及び外因性要因を特定する。
- 開始用量及びその後の血小板反応に応じた用量調節の選択を裏付けるため、成人慢性 ITP 患者での血漿中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。
- アバトロンボパグの曝露量と血小板数の PK/PD 関係に影響を及ぼす併用療法並びに内因性要因及び外因性要因を特定する。

方法

健康被験者を対象とした 12 試験及び外国人慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験の血漿中濃度-時間データを統合した（AVA-PKPD-ITP-001、Appendix 7.1.1）。アバトロンボパグの PK を説明するため、及びアバトロンボパグの PK の個体間変動を説明する共変量を評価するため、更新前の母集団 PK 解析（Model 25_new）を実施した。また、慢性 ITP 患者での血漿中アバトロンボパグ濃度と血小板数との関係を記述するため、及び PK/PD 関係に影響を及ぼす可能性のある共変量を評価するため、更新前の母集団 PK/PD 解析（Model 32）を実施した。

これらの解析方法の概要を以下に示す。詳細な解析方法を母集団 PK 及び PK/PD モデリング報告書（AVA-PKPD-ITP-001）に示した。

モデル構築は以下のとおり、段階的に実施した。モデルはまず、母集団 PK モデルの構築から開始した。通常のアプローチ［すなわち、単純なモデルから開始し、モデルの特徴（コンパートメント、ラグタイム、分散項、共変量）を順次追加］を採用し、各追加項目について統計学的有意性、診断グラフィックスの改善及び生物学的妥当性を検討した。非線形混合効果モデル（NONMEM）ソフトウェアで作成した目的関数値（OFV）の差により、階層モデル間の適合度を評価した。2 つの階層モデル又は入れ子モデル間の OFV の差は、近似的に自由度 n の χ^2 分布に従う。そのため、OFV を用いて、2 つの入れ子モデル間の差の有意水準を求めた。

共変量モデルの選択には、ステップワイズ法（変数増加法／変数減少法）を用いた。変数増加法では、各共変量を単変量でモデルに追加した。その結果、OFV が最も改善した共変量モデルが保持された。モデルに追加する有意なパラメータと共変量の組み合わせがなくなるまで、共変量の追加を繰り返した（以前の有意な共変量は維持された）。1 つのパラメータを追加した変数増加ステップを保持するには、OFV が少なくとも 6.63 減少（P≤0.01）及び／又は診断プロットの改善が必要であった。

変数増加法に続いて、変数減少法を実施した。変数減少法では、各共変量をモデルから除去した。適合性の寄与が最も小さい共変量（除去時の OFV の増加が最小）をモデルから除去した。モデルから除去すべき追加の有意なパラメータと共変量の組み合わせがなくなるまで、共変量の段階的な除去を繰り返した（以前の共変量の除去は維持された）。1 つのパラメータを除去した全ての変数減少ステップで共変量が保持されるためには、OFV が少なくとも 10.83 増加（P≤0.001）する必要があった。

母集団 PK モデルを最終化した後に、最終的な個々の PK パラメータを PK/PD NONMEM データセットに組み込んだ。血小板のモデリングに、life-span モデルを採用した。共変量モデルの選択には、母集団 PK の共変量解析で実施した方法と同様に、ステップワイズ法（変数増加法／変数減少法）を用いた。

母集団 PK 最終モデル及び母集団 PK/PD 最終モデルを goodness of fit プロット、ブートストラップ解析及び視覚的事後予測性能評価（VPC）を用いて評価した。

母集団 PK/PD 最終モデルを用いて、シミュレーションを 2 回実施した。1 回目のシミュレーション（用量調節なし）は、アバトロンボパグの開始用量（20 mg を 1 日 1 回）を確認するために実施した。2 回目のシミュレーションは、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析で特定された有意な共変量が血小板数に及ぼす影響の大きさ、及び目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成するためのアバトロンボパグの用量調節方法を評価するために実施した。2 回目のシミュレーションでは、目標血小板数 50～200×10^9/L を達成する被験者の割合を経時的に最大化するため、特定のアルゴリズムに従って用量を調節した。

結果

本解析の母集団 PK 解析データセットには、日本人及び外国人健康被験者並びに外国人 ITP 患者 577 例から得られた計 17067 点のアバトロンボパグ濃度－時間データが含まれた。また、母集団 PK/PD 解析データセットには、外国人 ITP 患者 97 例から得られた計 1724 点の血小板数－時間データが含まれた。

以下の理由により、ITP を有する被験者 7 例を本母集団 PK 解析から除外した。

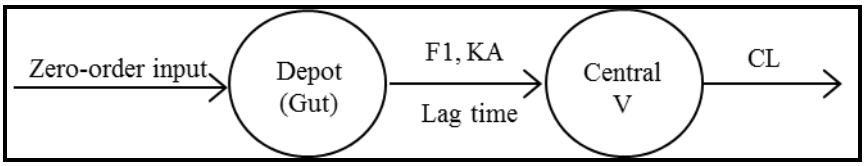
- アバトロンボパグ濃度データを有さなかった：2 例
- 投与前かつ定量下限未満のアバトロンボパグ濃度データのみしか有さなかった：2 例
- ITP 治療薬が変更される前のアバトロンボパグ濃度データを有さなかった：3 例

以下の理由により、ITP を有する被験者 12 例を本母集団 PK/PD 解析から除外した。

- 上記母集団 PK 解析から除外された 7 例
- ITP 治療薬が変更される前のベースライン後の血小板数のデータを有さなかった：5 例

PK モデルの構造は、吸収部位コンパートメント（腸管）への 0 次流入に続く、中心コンパートメント（血漿及び血漿と迅速平衡状態にある組織）での 1 次吸収及び排泄を伴う 1 コンパートメントモデルであった。

図 2.7.2-1 アバトロンボパグの母集団 PK モデルの構造



F1: (relative) bioavailability; KA: the first-order absorption rate constant; V: volume of distribution; CL: clearance.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 1.

アバトロンボパグの更新前の母集団 PK モデル（Model25_new）によるパラメータ推定値を表 2.7.2-3 に示す。以下の PK パラメータと共変量との間に統計学的に有意な関連が認められ、最終モデルに組み込まれた。

- 見かけのクリアランス（CL/F1）：強い又は中程度のチトクローム P450（CYP）2C9 及び CYP3A4 誘導薬（線形）、強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬（線形）、強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬（線形）、被験者集団（健康被験者及び ITP を有する被験者）（線形）、ベースラインの体重（検出力関数）
- 見かけの分布容積（V/F1）：ベースラインの体重（線形）
- 1 次吸収速度定数（Ka）：製剤（線形）
- 相対的バイオアベイラビリティ（F1）：製剤（線形）

典型的な慢性 ITP 患者（体重 74.0 kg、2G 製剤投与、強い又は中程度の CYP3A4 及び CYP2C9 阻害薬及び誘導薬の併用なし）に対するアバトロンボパグの CL/F1 及び V/F1 の母集団推定値は、それぞれ 5.74 L/hr（8.87×[1-0.353] L/hr）及び 235 L であった。母集団 PK モデルでの全パラメータの相対標準誤差は 33%未満であり、パラメータが適切な精度で推定されたことが示された。また、NONMEM 出力でのパラメータ推定値は、ブートストラップ解析でのパラメータ推定値の中央値と同程度であった。

モデルで予測した典型的な健康被験者及び典型的な慢性 ITP 患者の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、アバトロンボパグの CL/F1 の母集団推定値（それぞれ 8.87 及び 5.74 L/hr）に基づき、それぞれ 2255 及び 3485 ng·hr/mL であった。これらモデルで予測した典型的な被験者の AUC は、アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの 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（$AUC_{(0\text{-inf})}$）及び 20 mg を反復投与したときの定常状態での AUC と同程度であった。

表 2.7.2-3 更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）によるパラメータ推定値

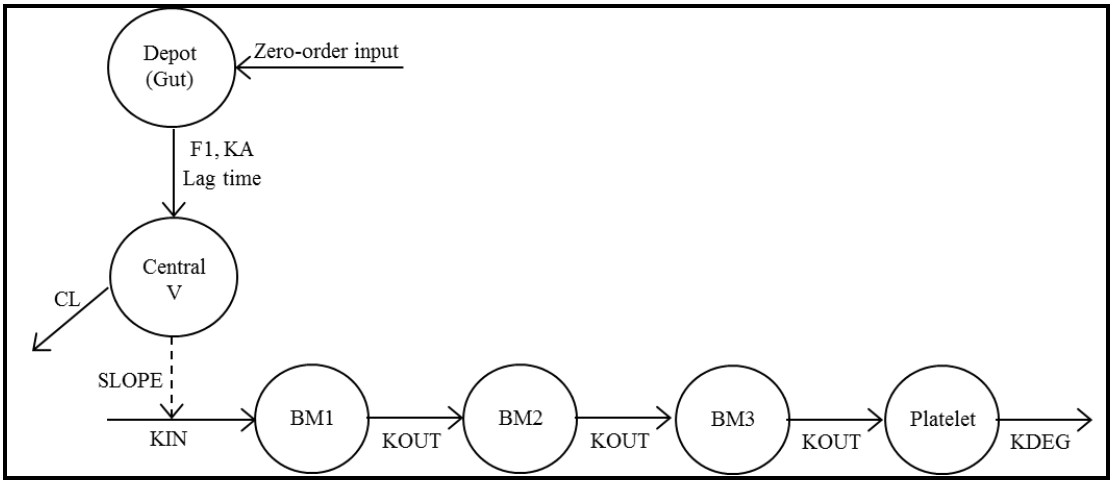
Parameter Description (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Parameter Estimate	%RSE	Median	2.5th - 97.5th Percentile
CL/F1 (L/hr)	8.87	2.69	8.85	(8.43, 9.31)
	× (1 + 0.927) if with a moderate or strong dual inducer for CYP2C9 and CYP3A4	8.46	0.921	(0.777, 1.10)
	× (1 - 0.295) if with a moderate or strong inhibitor for CYP2C9	18.6	-0.289	(-0.423, -0.177)
	× (1 - 0.321) if with a moderate or strong inhibitor for CYP3A4	6.32	-0.323	(-0.363, -0.284)
	× (1 - 0.353) if an ITP patient	12.9	-0.348	(-0.438, -0.259)
	× $(WGT/74.0)^{0.596}$	10.6	0.609	(0.391, 0.819)
%CV for CL/F1 IIV	18.0%#	11.3*	17.9%	(16.1%, 20.0%)
V/F1 (L)	235	2.55	235	(224, 246)
	× (1 + 0.0108 × (WGT-74.0))	8.15	0.0109	(0.00849, 0.0132)
KE=CL/V (/hr)	0.0377 (derived)	--	--	--
Ka-KE (/hr)	1.05	5.86	1.04	(0.901, 1.23)
Ka (/hr)	1.09 (derived)	--	--	--
	× (1 + 2.12) if suspension	25.0	2.17	(1.25, 3.64)
	× (1 + 2.86) if 1G tablet (excluding lot number [redacted])	11.6	2.62	(0.546, 4.81)
	× (1 - 0.384) if 1G tablet lot number [redacted] (poor batch)	32.6	-0.381	(-0.633, 0.0209)
%CV for Ka IIV	90.2%#	9.55*	89.8%	(80.5%, 102.1%)
D1 (hr)	3.25	1.47	3.26	(3.10, 3.38)
%CV for D1 IIV	31.2%#	9.69*	30.9%	(26.0%, 35.4%)
ALAG1 (hr)	0.341 (Fixed)	--	--	--
F1	1 (Fixed)	--	--	--
	× (1 + 0.325) if suspension	20.4	0.320	(0.186, 0.454)
	× (1 + 0 FIX) if 1G tablet (excluding lot number [redacted])	--	--	--
	× (1 - 0.658) if 1G tablet lot number [redacted] (poor batch)	6.38	-0.659	(-0.725, -0.557)
%CV for F1 IIV	43.8%#	8.39*	43.8%	(40.3%, 47.4%)
Proportional residual error (%)	39.3%	1.81	39.3%	(38.2%, 40.5%)
Additive residual error (ng/mL)	0.496	16.6	0.496	(0.169, 0.640)

CL: clearance; V: volume of distribution; KE: the first-order elimination rate constant; Ka: the first-order absorption rate constant; D1: zero-order input duration; ALAG1: lag time in absorption; F1: (relative) bioavailability; IIV: inter-individual variability; WGT: Baseline weight.
RSE: relative standard error of the parameter estimate. %RSE = SE × 100 / Parameter Estimate.
%CV (percent coefficient of variation) = ω × 100.
* RSE for ω2 (variance for inter-individual variability) is shown.
Out of 500 bootstrap replicates, 121 runs with minimization terminated and 83 runs with estimates near a boundary were skipped when calculating the bootstrap results.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 4.

本母集団 PK 解析の最終化段階として基本的 goodness of fit プロット及び VPC プロットを作成した。全体の結果から、更新前の母集団 PK 解析のモデル（Model 25-new）は適切なモデルであることが確認された（AVA-PKPD-ITP-001）。

母集団 PK 解析完了後に、母集団 PK/PD モデルを開発した。血小板産生に対する薬物効果が線形の 6-コンパートメント PK/PD life-span モデルを採用した（図 2.7.2-2）。本モデルは、2 つの PK コンパートメントと 4 つの PD コンパートメントで構成され、CL-003、CL-004、302 及び 305 試験の ITP を有する被験者の血漿中アバトロンボパグ濃度と血小板数の関係を特徴づけた。上記母集団 PK モデルによる被験者個々の post-hoc パラメータ推定値を PK/PD モデルにおける PK 曝露量の入力関数として用いた。PK/PD モデルは、1 つの前駆体産生コンパートメント（BM1）、2 つのトランジット／成熟コンパートメント（BM2 及び BM3）、及び 1 つの血小板（血液）コンパートメント（血小板）で構成された。

図 2.7.2-2　アバトロンボパグの母集団 PK/PD モデルの構造



Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 7.

本モデルでベースラインの血小板数、血小板産生に対する薬物効果が線形の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（SLOPE）、血小板前駆体の 0 次産生速度（Kin）、及び血小板前駆体の 1 次成熟速度定数（Kout）をパラメータ化した。血小板の 1 次分解速度定数（Kdeg）は Kin をベースラインの血小板数で除した値として算出した。ベースラインの血小板数、SLOPE、Kin 及び Kout の個体間変動を、指数関数を用いて推定した。ベースラインの血小板数では、個々のベースラインの血小板数の実測値を被験者の代表値として用いたため、個体間変動項はベースライン値の個体内残差変動（説明できない）を推定した。

更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）によるアバトロンボパグのパラメータ推定値を表 2.7.2-4 に示す。共変量解析のために個体間変動（ETA）対共変量プロットを作成して傾向を特定した。

以下の関係について正式な検定を行った。

- SLOPE：脾臓（線形）、ベースラインの血小板数（hockey-stick）、副腎皮質ステロイド（ITP 治療薬として使用）（線形）
- Kin：脾臓（線形）、ベースラインの血小板数（線形）
- Kout：ベースラインの血小板数（線形）

アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ダナゾール、シクロスポリン A、免疫グロブリン、止血薬等の他の ITP 治療薬を使用した被験者は、各治療薬で 2 例以下であった。そのため、これらの併用薬では、共変量の影響を評価しなかった。検定した関係の中で、以下の PD パラメータと共変量の関係のみが統計学的に有意であり、最終モデルに含めた。

- SLOPE：ベースラインの血小板数（hockey-stick）

上記ベースラインの血小板数のカットオフポイントは、hockey-stick 関係の 2 つのセグメントで 15×10^9/L であった。

ベースラインの血小板数が 15×10^9/L の典型的な慢性 ITP 患者の場合、アバトロンボパグの SLOPE、Kin 及び Kout の母集団推定値は、それぞれ 0.0257 mL/ng、0.507×10^9/L/hr 及び 0.0359/hr であった。

母集団 PK/PD モデルでの全パラメータの相対標準誤差は 52.0%未満であり、SLOPE に対するベースラインの血小板数（hockey-stick）の第 2 セグメントの相対標準誤差が 191%であったことを除き、パラメータが適切な精度で推定されたことが示された。

また、NONMEM 出力でのパラメータ推定値は、ブートストラップ解析でのパラメータ推定値の中央値と同程度であった。

表 2.7.2-4 更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）によるパラメータ推定値

Parameter Description (Unit)	NONMEM		Bootstrap	
	Parameter Estimate	%RSE	Median	2.5th - 97.5th Percentile
SLOPE (mL/ng)	0.0257	27.7	0.0256	(0.00964, 0.0450)
	× (1 - 0.404×(BPLAT-15)) if BPLAT is ≤ 15 × 10^9/L	50.2	-0.387	(-1.40, -0.0350)
	× (1 + 0.0120×(BPLAT-15)) if BPLAT is > 15 × 10^9/L	191	0.0126	(-0.0131, 0.170)
%CV for SLOPE IIV	123%[a]	21.4[b]	119%	(83.4%, 168%)
Kin (× 10^9/L/hr)	0.507	48.5	0.599	(0.0775, 1.13)
%CV for Kin IIV	243%[a]	28.5[b]	232%	(88.6%, 421%)
Kout (/hr)	0.0359	16.5	0.0349	(0.0209, 0.246)
%CV for Kout IIV	72.7%[a]	51.2[b]	73.5%	(28.2%, 203%)
%CV for BASE	60.7%[a]	24.1[b]	64.4%	(48.1%, 98.7%)
Additive residual error (×10^9/L)	0.352 (Fixed)	--	--	--
Proportional residual error (%)	57.6%	0.910	58.0%	(50.6%, 65.7%)

SLOPE: slope for the linear drug effect on platelet production; Kin: zero-order production rate of platelet precursors; Kout: the first-order maturation rate constant; BASE: the model-predicted Baseline platelet count in the blood; BPLAT: the observed individual Baseline platelet count; IIV: inter-individual variability.
RSE: relative standard error of the parameter estimate. %RSE = SE × 100 / Parameter Estimate.
Out of 100 bootstrap replicates, 16 runs with minimization terminated were skipped when calculating the bootstrap results.
a) %CV (percent coefficient of variation) = ω × 100.
b) RSE for ω2 (variance for inter-individual variability) is shown.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 7.

母集団 PK/PD モデルで goodness of fit プロット及び VPC プロットを作成した。全体の結果から、本解析の母集団 PK/PD モデル（Model 32）は適切なモデルであることが確認された（AVA-PKPD-ITP-001）。

2.7.2.2.6.2 母集団 PK 及び PK/PD モデルの再解析

[redacted]の申請では[redacted]、その時点で得られた成績（PK 解析には健康被験者と ITP 患者で計 816 例、PK/PK 解析には外国人 ITP 患者 195 例）を対象として母集団 PK 及び母集団 PK/PD の再解析を実施した。その結果は当初の解析結果（AVA-PKPD-ITP-001；2.7.2.2.6.1 項）の妥当性を支持するもので、より頑健性が高いモデル［更新した母集団 PK モデル（Model 20）及び PK/PD モデル（Model 24）］が構築された（PopPK-PKPD analysis_Study 307、Appendix 4）。

母集団 PK モデルの再解析

[redacted]に従い、より頑健なモデルとするために更新した。更新した母集団 PK モデル（Model 20）の構造は更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）と同一である（図 2.7.2-1）。更新した最終モデルから得られた PK パラメータと共変量の関係を表 2.7.2-5 に示す。母集団

PK モデル更新の詳細は母集団 PK 及び PK/PD 解析報告書（PopPK-PKPD analysis_Study 307、Appendix 4）を参照のこと。

更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）と更新した母集団 PK モデル（Model 20）による母集団 PK パラメータ推定値及びシュリンケージを表 2.7.2-6 に示す。2G 製剤（市販製剤）を投与され、薬物相互作用モジュレーター（強い又は中程度の CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害薬又は誘導薬）を併用投与されなかった体重 74.0 kg の典型的な慢性 ITP 患者での、更新した母集団 PK モデル（Model 20）によるアバトロンボパグの CL/F1 及び V/F1 の母集団推定値は、それぞれ 5.75 L/hr（8.64×[1-0.334] L/hr）及び 232 L であった。更新した母集団 PK モデル（Model 20）での全パラメータの相対標準誤差は 22%未満であり、パラメータが適切な精度で推定されたことが示された（表 2.7.2-6）。さらに、NONMEM 出力での更新されたパラメータの推定値は、ブートストラップでの解析結果の 2.5～97.5 パーセンタイル内であった。更新した母集団 PK モデル（Model 20）では、500 回のブートストラップ複製のうち、失敗したのは 17 回のみであり、安定したモデルであることが示された。

更新した母集団 PK モデル（Model 20）で予測した典型的な健康被験者及び典型的な慢性 ITP 患者の AUC は、アバトロンボパグの CL/F1 の母集団推定値（それぞれ 8.64 及び 5.75 L/hr）に基づき、それぞれ 2315 及び 3476 ng·hr/mL であった。典型的な被験者の AUC の予測値は、20 mg を単回投与したときの $AUC_{(0\text{-}inf)}$又は 20 mg を反復投与したときの定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）に相当する。

全体として、更新した母集団 PK モデル（Model 20）から得られた主要なパラメータ推定値（CL/F1、V/F1 及び AUC 等）は、更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）から得られた推定値と類似していた。

表 2.7.2-5 更新した母集団 PK モデル（Model 20）によるパラメータと共変量の関係

CL/F1 (L/hr)	**8.64**
	× (1 + **0.999**) if with a moderate or strong dual inducer for CYP2C9 and CYP3A4
	× (1 - **0.382**) if with a moderate or strong inhibitor for CYP2C9
	× (1 - **0.214**) if with a moderate or strong inhibitor for CYP3A4
	× (1 - **0.334**) if an ITP patient
	× $(WGT/74.0)^{0.75Fixed}$
V1/F1 (L)	**232**
	× (1 + **0.0122** × (WGT-74.0))
KA (1/hr)	**1.24 (derived)** if 2G tablet or 1G tablet lot number [redacted]
	× (1 + **1.60**) if suspension or 1G tablet (excluding lot number [redacted])
F1	**1 (Fixed)** if 2G tablet
	× (1 + **0.317**) if suspension
	× (1 + 0 Fixed) if 1G tablet (excluding lot number [redacted])
	× (1 - **0.720**) if 1G tablet lot number [redacted]

Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Table 2.

表 2.7.2-6　パラメータ推定値の比較：更新した母集団 PK モデル（Model 20）と更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）

Symbol	Unit	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)
		Updated Final Model (Model 20)					Previous Final Model (Model 25_new)				
CL/F1	L/hr	8.64	2.76	(8.21, 9.10)	.	.	8.87	2.70	(8.43, 9.31)	.	.
CLMSIND2C9	.	0.999	8.27	(0.823, 1.17)	.	.	0.927	8.46	(0.777, 1.10)	.	.
CLMSINH2C9	.	-0.382	7.47	(-0.436, -0.332)	.	.	-0.295	18.6	(-0.423, -0.177)	.	.
CLMSINH3A4	.	-0.214	6.26	(-0.241, -0.186)	.	.	-0.321	6.31	(-0.363, -0.284)	.	.
CLPOP	.	-0.334	14.5	(-0.418, -0.241)	.	.	-0.353	12.9	(-0.438, -0.259)	.	.
CLWGT	.	0.75 (Fixed)	--	--	.	.	0.596	10.6	(0.391, 0.819)	.	.
CL IIV	.	0.0373	12.0	(0.0297, 0.0469)	11.4	19.3	0.0326	11.3	(0.0258, 0.0400)	16.3	18.0
V/F1	L	232	2.58	(221, 243)	.	.	235	2.55	(224, 246)	.	.
VWGT	.	0.0122	5.42	(0.0110, 0.0135)	.	.	0.0108	8.15	(0.00849, 0.0132)	.	.
KE=CL/V (derived)	/hr	0.0372	--	--	.	.	0.0377	--	--	.	.
KA-KE	/hr	1.20	4.97	(1.07, 1.36)	.	.	1.05	5.88	(0.901, 1.23)	.	.
KA (derived)	/hr	1.24	--	--	.	.	1.09	--	--	.	.
fract. diff. in KA for FORM=0 vs FORM=3	.	1.60	21.7	(0.909, 2.68)	.	.	2.12	24.9	(1.25, 3.64)	.	.

Symbol	Unit	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)
		Updated Final Model (Model 20)					Previous Final Model (Model 25_new)				
fract. diff. in KA for FORM=1 vs FORM=3	.	1.60[a]	21.7[a]	(0.909, 2.68)[a]	.	.	2.86	11.5	(0.546, 4.81)	.	.
fract. diff. in KA for FORM=2 vs FORM=3	.	0 (Fixed)	--	--	.	.	-0.384	32.5	(-0.633, 0.0209)	.	.
KA IIV	.	0.837	9.58	(0.682, 1.02)	22.3	91.5	0.814	9.55	(0.649, 1.04)	22.8	90.2
D1	hr	3.85	0.860	(3.73, 3.99)	.		3.25	1.47	(3.10, 3.38)	.	
D1 IIV	.	0.0498	11.8	(0.0326, 0.0653)	42.3	22.3	0.0970	9.69	(0.0678, 0.125)	37.7	31.2
ALAG1	hr	0.341 (Fixed)	--	--	.	.	0.341 (Fixed)	--	--	.	.
F1	.	1 (Fixed)	--	--	.	.	1 (Fixed)	--	--	.	.
fract. diff. in F1 for FORM=0 vs FORM=3	.	0.317	19.0	(0.197, 0.443)	.	.	0.325	20.4	(0.186, 0.454)	.	.
fract. diff. in F1 for FORM=1 vs FORM=3	.	0 (Fixed)	--	--	.	.	0 (Fixed)	--	--	.	.

Symbol	Unit	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)
		Updated Final Model (Model 20)					Previous Final Model (Model 25_new)				
fract. diff. in F1 for FORM=2 vs FORM=3	.	-0.720	2.94	(-0.758, -0.678)	.	.	-0.658	6.39	(-0.725, -0.557)	.	.
F1 IIV	.	0.146	10.0	(0.122, 0.176)	20.1	38.2	0.192	8.38	(0.163, 0.225)	4.89	43.8
F1 IOV	.	0.135	8.23	(0.113, 0.158)	27.7, 26.9, 42.5[b]	36.8	.	.	.	.	.
PROP1	.	0.220	3.59	(0.208, 0.235)	.	.	0.393	1.81	(0.382, 0.405)	.	.
ADD1	ng/mL	0.372	18.0	(0.163, 0.477)	.	.	0.496	16.6	(0.169, 0.640)	.	.
PROP2	.	0.500	1.86	(0.484, 0.517)	.	.	.	.	.	.	.
ADD2	ng/mL	0.808	17.3	(0.489, 1.30)	.	.	.	.	.	.	.

ALAG1: lag time in absorption; CV: coefficient of variation; CL: clearance; D1: zero-order input duration; F1: (relative) bioavailability; fract. diff.: fractional difference; IIV: inter-individual variability; IOV: inter-occasion variability; KE: the first-order elimination rate constant; KA: the first-order absorption rate constant; MSIND2C9: moderate or strong dual inducer for CYP2C9 and CYP3A4; MSINH2C9: moderate or strong CYP2C9 inhibitor; MSINH3A4: moderate or strong CYP3A4 inhibitor; POP: patient population (0 for healthy, 1 for ITP); RSE: relative standard error of the parameter estimate; V: volume of distribution; WGT: weight.
FORM (formulation): 0 for suspension, 1 for 1G tablet (excluding lot number [redacted]), 2 for 1G tablet lot number [redacted], and 3 for 2G tablet.
PROP1 and PROP2: proportional residual error for TAD (time after dose) > 4 hrs and ≤ 4 hrs, respectively, for the updated final model (Model 20).
ADD1 and ADD2: additive residual error for TAD > 4 hrs and ≤ 4 hrs, respectively, for the updated final model (Model 20).
PROP1: proportional residual error for all time points, for the previous final model (Model 25_new).
ADD1: additive residual error for all time points, for the previous final model (Model 25_new).
For the updated final model (Model 20), 15 runs with minimization terminated and 2 runs with estimates near a boundary out of 500 bootstrap replicates were skipped when calculating the bootstrap results.
a For the updated final model (Model 20), KA was the same between FORM=0 & 1. b Shrinkage values for the 1st, 2nd, and 3rd occasions, respectively.
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307 Appendix 4, Table 4.

母集団 PK/PD モデルの再解析

[redacted]に従って更新した。更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）の構造は更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）と同一である（図 2.7.2-2）。

更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）及び更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）による母集団 PK/PD パラメータ推定値及びシュリンケージを表 2.7.2-7 に示す。更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）でのアバトロンボパグの SLOPE、Kin 及び Kout の母集団推定値は、それぞれ 0.0418 mL/ng、0.353×10^{9}/L/hr 及び 0.0395 /hr であった。全パラメータの相対標準誤差は 51%未満であり、パラメータが適切な精度で推定されたことが示された（表 2.7.2-7）。さらに、NONMEM 出力での更新されたパラメータ推定値は、ブートストラップでの解析結果の 2.5～97.5 パーセンタイル内であった。更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）では、100 回のブートストラップ複製のうち、失敗したのは 2 回のみであり、安定したモデルであることが示された。母集団 PK/PD モデル更新の詳細は母集団 PK 及び PK/PD 解析報告書（PopPK-PKPD analysis_Study 307、Appendix 4）を参照のこと。

表 2.7.2-7　パラメータ推定値の比較：更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）と更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）

Symbol	Unit	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)	Estimate	RSE (%)	2.5th-97.5th Percentile (Bootstrap)	Shrinkage (%)	CV (%)
		Updated Final Model (Model 24)					Previous Final Model (Model 32)				
BASE	$\times 10^9$/L	16.2	6.31	(13.3, 21.1)	.	.	--	--	--	.	.
BASE IIV[a]	.	0.390	14.8	(0.231, 0.634)	6.31	62.4	0.369	24.1	(0.231, 0.974)	20.0	60.7
SLOPE	mL/ng	0.0418	19.5	(0.0303, 0.0659)	.	.	0.0257	27.7	(0.00964, 0.0450)	.	.
SLOPEBPLAT1	.	--	--	--	.	.	-0.404	-50.2	(-1.40, -0.0350)	.	.
SLOPEBPLAT2	.	--	--	--	.	.	0.0120	191	(-0.0131, 0.170)	.	.
SLOPE IIV	.	1.91	17.7	(1.04, 2.97)	9.75	138	1.52	21.4	(0.695, 2.82)	14.0	123
KIN	$\times 10^9$/L/hr	0.353	43.6	(0.191, 1.24)	.	.	0.507	48.5	(0.0775, 1.13)	.	.
KIN IIV	.	3.97	26.7	(1.08, 9.56)	37.6	199	5.93	28.5	(0.785, 17.7)	37.7	243
KOUT	/hr	0.0395	20.7	(0.0258, 0.101)	.	.	0.0359	16.5	(0.0209, 0.246)	.	.
KOUT IIV	.	0.672	50.7	(0.265, 4.01)	48.3	82.0	0.529	51.2	(0.0794, 4.12)	49.7	72.7
ADD	$\times 10^9$/L	--	--	--	.	.	0.352 (Fixed)	--	--	.	.
PROP	.	0.573	0.898	(0.498, 0.646)	.	.	0.576	0.910	(0.506, 0.657)	.	.

ADD: additive residual error; BASE: the model-predicted baseline platelet count in the blood; BPLAT: the observed individual baseline platelet count; CV: coefficient of variation; IIV: inter-individual variability; KIN: zero-order production rate of platelet precursors; KOUT: the first-order maturation rate constant; PROP: proportional residual error; RSE: relative standard error of the parameter estimate; SLOPE: slope for the linear drug effect on platelet production.

For the updated final model (Model 24), 2 runs with minimization terminated out of 100 bootstrap replicates were skipped when calculating the bootstrap results.

a For the updated final model (Model 24), BASE IIV was an inter-individual variability term around the model-predicted population typical baseline value. For the previous final model (Model 32), BASE IIV was a residual error around the observed individual baseline values.

Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307 Appendix 4, Table 6.

.

これら母集団 PK/PD モデルの更新前後の差を確認するために、シミュレーションを実施した。その結果、更新された母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションでは、更新前に比べて血漿中アバトロンボパグ濃度の中心傾向（中央値及び幾何平均値等）は変化しなかったが、予測区間と変動幅は大きかった。また、更新されたモデルを用いたシミュレーションの結果、各血小板数 Bin（低値、目標値、高値、極めて高値）内で被験者の分布が更新前に比べて変化したが、20 mg 1 日 1 回投与で目標血小板数を達成した被験者の割合が最も高くなると予測された点については、更新したモデルでも同様であった。

本シミュレーション結果を総括すると、更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）と更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）とでは、お互いに実質的な違いがないことが示され、したがって更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）によるシミュレーション及びそれに基づいた推奨用法・用量は、適切であると判断した。

2.7.2.2.6.3 日本人慢性 ITP 患者を対象とした AVA-IPT-307 試験成績に対する母集団 PK 及び PK/PD 解析（PopPK-PKPD analysis_Study 307）

日本人成人 ITP 患者を対象としたアバトロンボパグの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析［更新した母集団 PK 解析（Model 20）及び母集団 PK/PD 解析 Model 24)］

解析の目的

日本人成人慢性 ITP 患者（307 試験）のアバトロンボパグの PK 及び PD を評価する。

方法

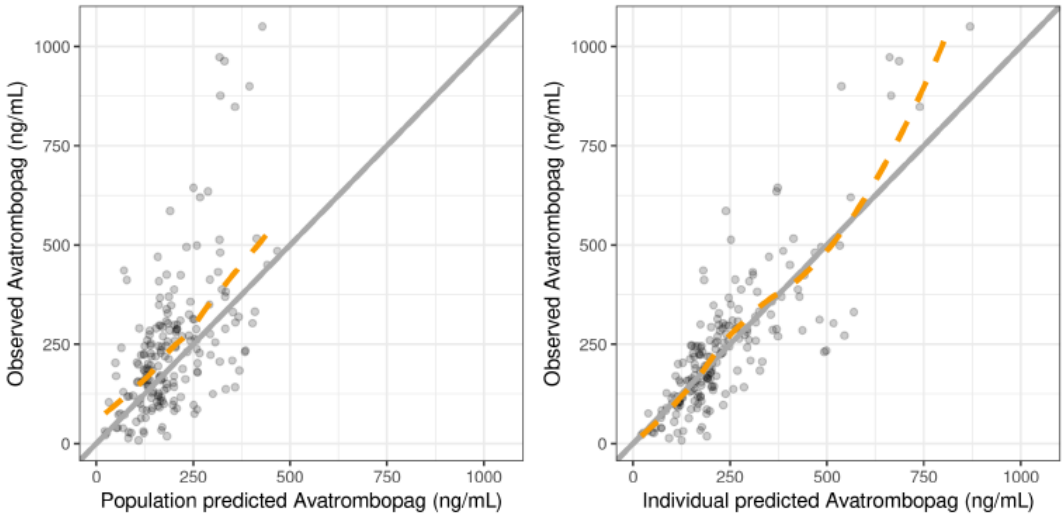
解析方法の概要を以下に示す。経験的ベイズ推定手法に基づき、更新した母集団 PK モデル（Model 20）及び PK/PD モデル（Model 24）を 307 試験のアバトロンボパグ濃度データ及び血小板データに当てはめた。この際、母集団パラメータ及び個体間分散値は、最終モデルで得られた推定値に設定し、NONMEM の最大評価数をゼロ（MAXEVAL=0）に設定する、いわゆる post-hoc 解析を実施した。両モデルの適合性評価には、視覚的な手法（goodness of fit プロット）を含めた。詳細な解析方法を母集団 PK 及び PK/PD 解析報告書（PopPK-PKPD analysis_Study 307）に示した。

結果

307 試験の母集団 PK データセットには、日本人慢性 ITP 患者 19 例（男性 4 例、女性 15 例）から得られた計 200 点のアバトロンボパグ濃度－時間データが含まれた。

307 試験のデータから、MAXEVAL=0 に設定する post-hoc 推定からの予測に基づいて goodness of fit プロットを作成した。アバトロンボパグ濃度の実測値と母集団予測値及び個別の予測値から、母集団予測でわずかにバイアスが認められたものの、実測値とモデルによる予測の一貫性が示された（図 2.7.2-3）。

図 2.7.2-3　アバトロンボパグ濃度の実測値と母集団予測値及び個別の予測値（307 試験）

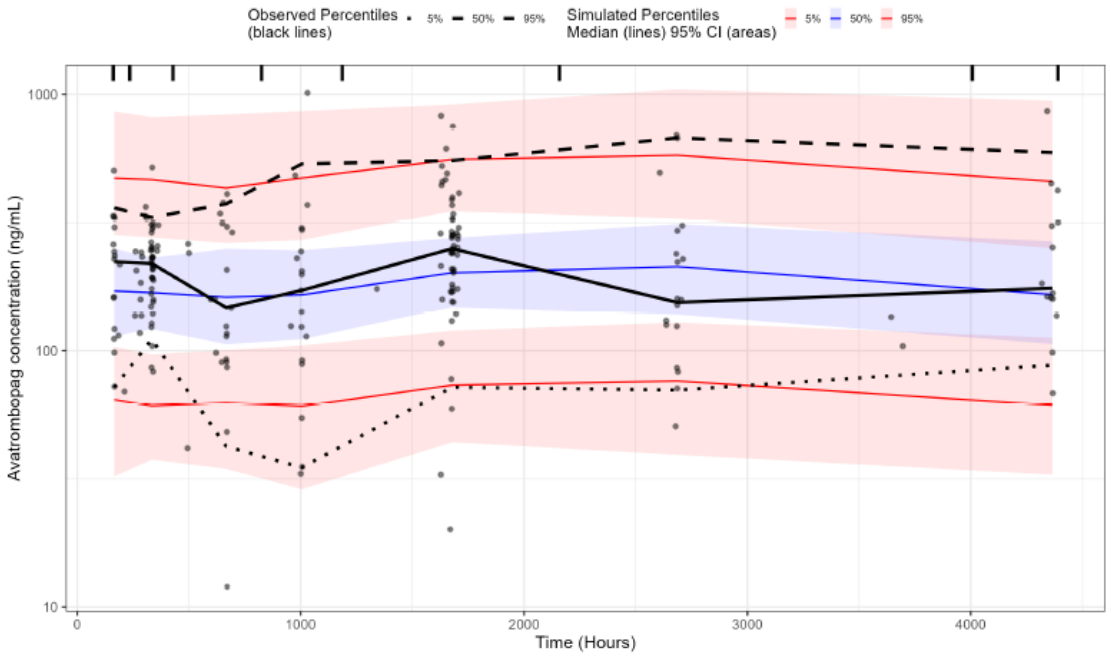


Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 1.

補正視覚的事後予測性能評価（pcVPC）によるモデル評価では、アバトロンボパグ濃度の実測値と予測値のパーセンタイルが一致することが示された（図 2.7.2-4）。この結果は、goodness of fit プロットでは実測値と予測値にわずかなバイアスが認められたものの、実測値のパーセンタイル（5%、50%、95%）は予測値のパーセンタイルの範囲内に収まっていることを示す。これらの結果は、更新した母集団 PK モデル（Model 20）で、307 試験から得たアバトロンボパグ濃度の変動を適切に記述することを示す。307 試験とオリジナルデータセットの母集団 PK パラメータを ETA プロットで図示して比較した結果、両集団間に大きな違いは認められず、ボックスプロットは互いに重なっていた（図 2.7.2-5）。

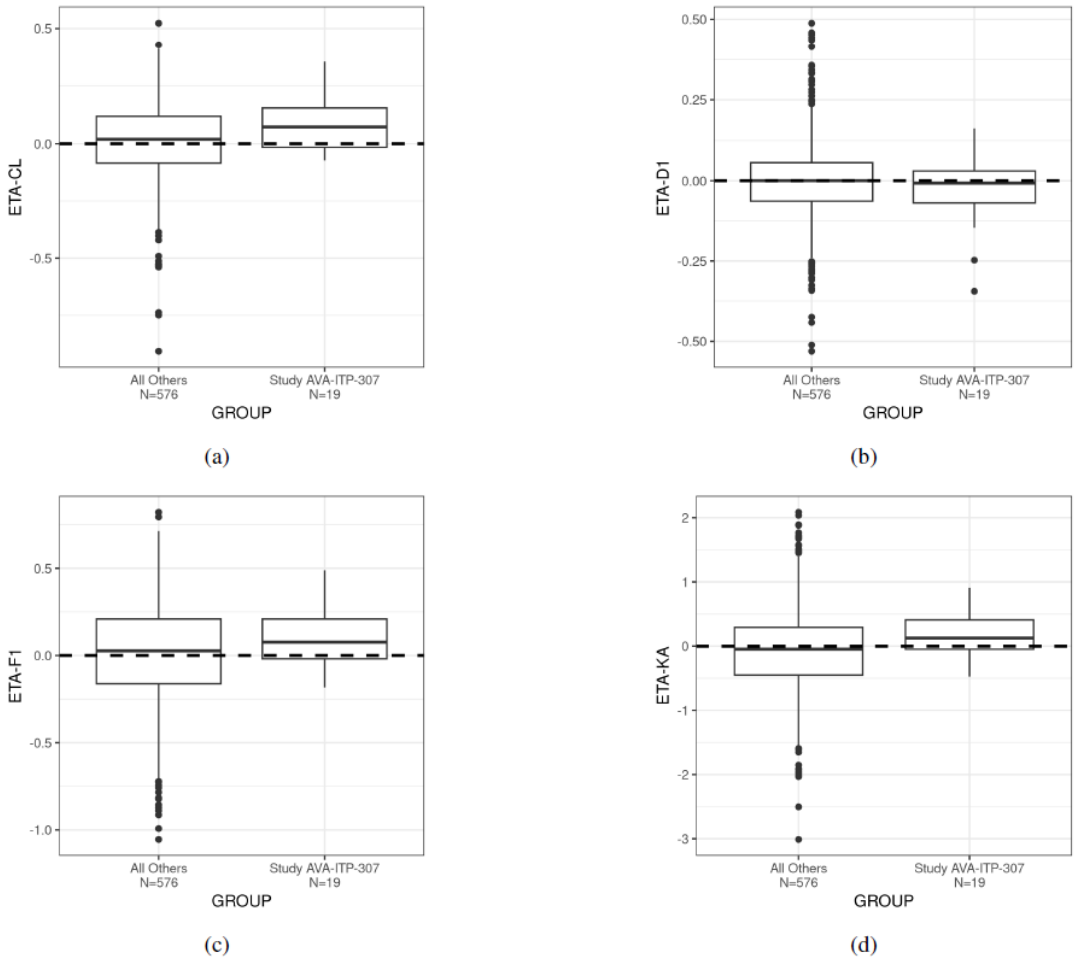
これらのことから、更新した母集団 PK モデル（Model 20）で 307 試験のデータが適切に予測され、日本人被験者 19 例とオリジナルデータセットの母集団 PK に大きな違いがないことが確認された。

図 2.7.2-4　更新した母集団 PK モデル（Model 20）の pcVPC（307 試験）



PK: pharmacokinetic.
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 2.

図 2.7.2-5　更新した母集団 PK モデル（Model 20）での日本人被験者と外国人被験者の比較

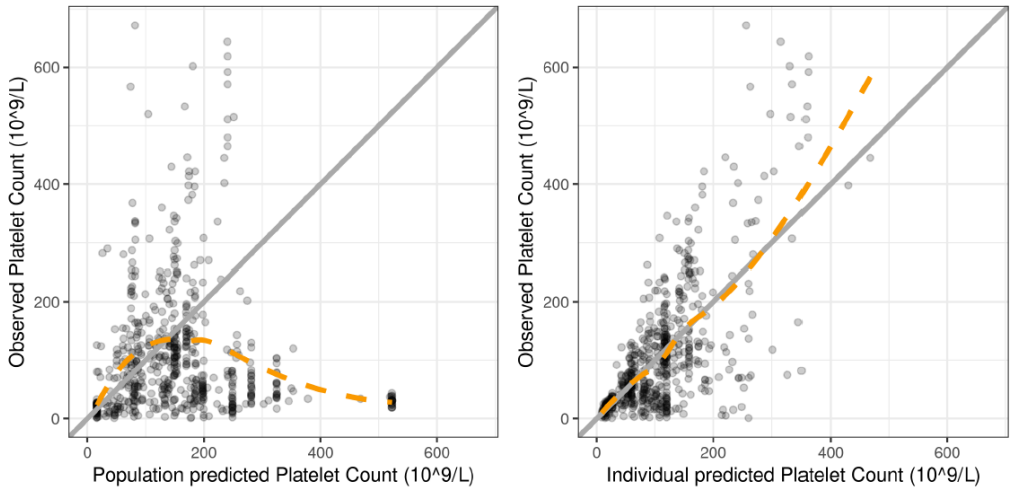


CL: clearance; D1: duration of zero-order absorption; F1: relative bioavailability; KA: first-order absorption rate; PK: pharmacokinetic.
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 3.

307 試験の popPK/PD データセットには、日本人慢性 ITP 患者 19 例の被験者から得られた計 619 点の血小板数データが含まれた。307 試験の個々の被験者に対する goodness of fit プロットを生成した。血小板数の実測値と母集団予測値及び個別の予測値から実測値とモデルによる予測値の間に一貫性が示された（図 2.7.2-6）。母集団予測では、更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）と同様のバイアスが認められた（図 2.7.2-7）。307 試験とオリジナルデータセットの母集団 PK/PD パラメータを ETA プロットで図示して比較した結果、両集団間に大きな違いは認められなかった（図 2.7.2-8）。pcVPC によるモデル評価による血小板数の実測値と予測値のパーセンタイルは、5 パーセンタイル及び 50 パーセンタイルでよく一致した。95 パーセンタイルでは予測値が過大評価されたが、その 90%信頼区間内に実測値の 95 パーセンタイルがほぼ含まれた（図 2.7.2-9）。

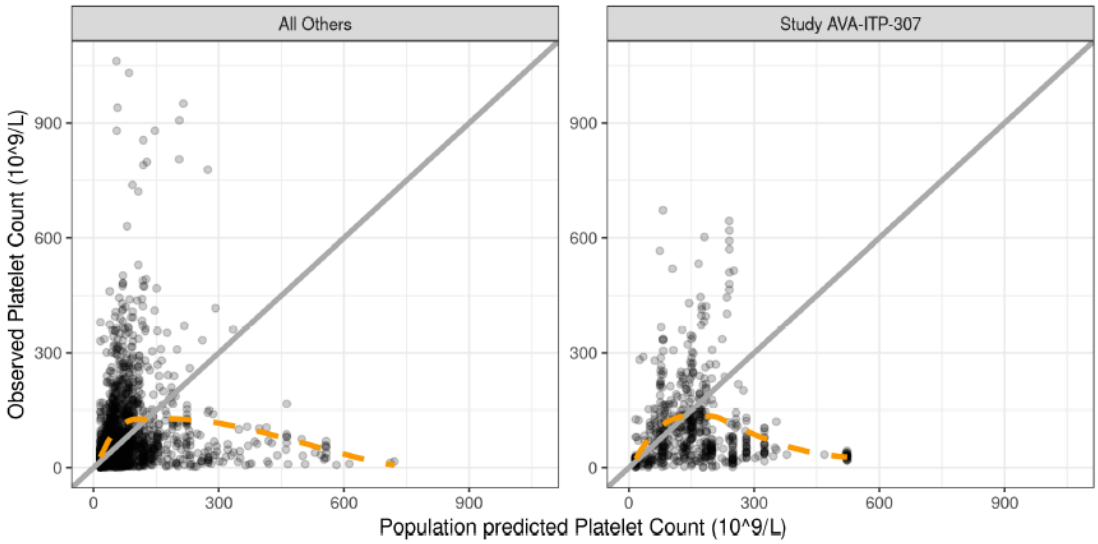
これらのことは、更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）で 307 試験のデータが適切に予測されていることを示す。

図 2.7.2-6　血小板数の実測値と母集団予測値及び個別の予測値（307 試験）



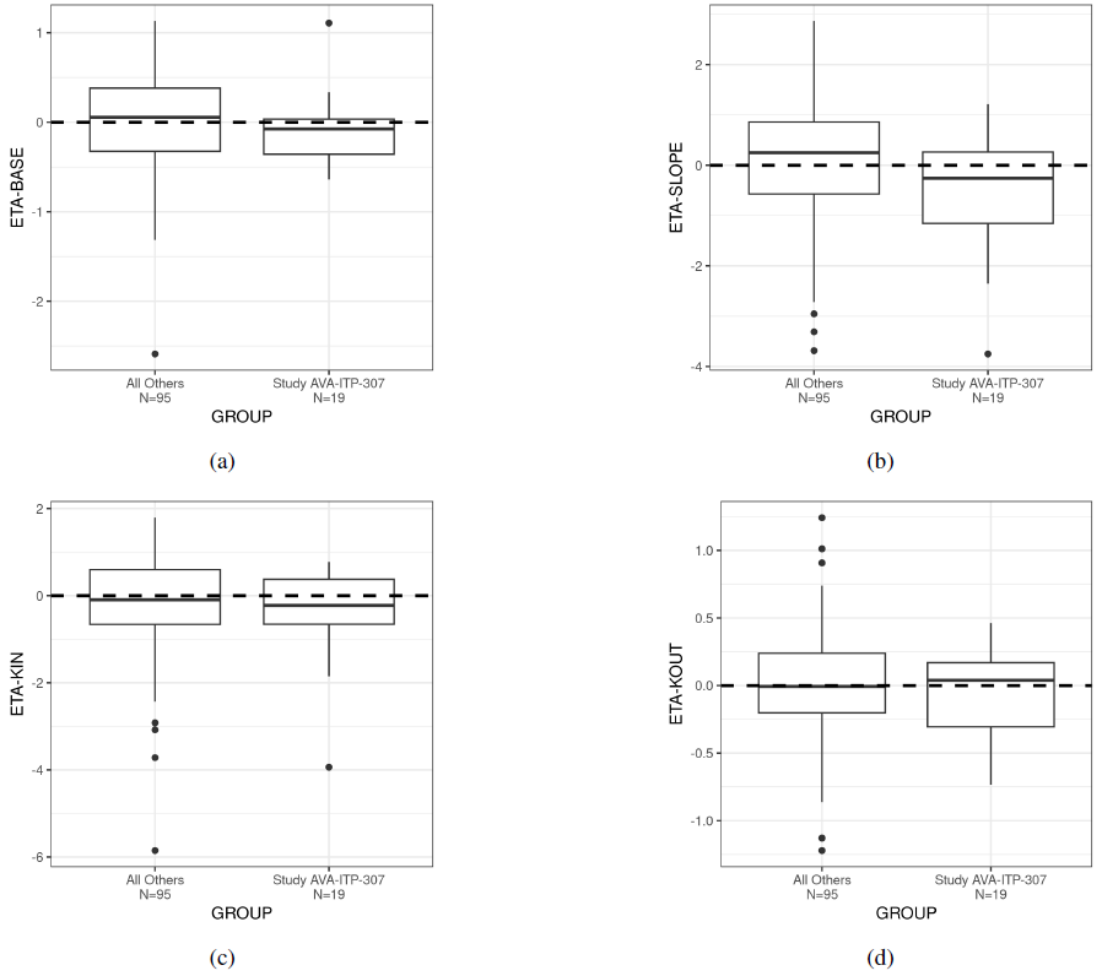
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 4.

図 2.7.2-7　オリジナルデータセット及び 307 試験の血小板数の実測値と母集団予測値の比較



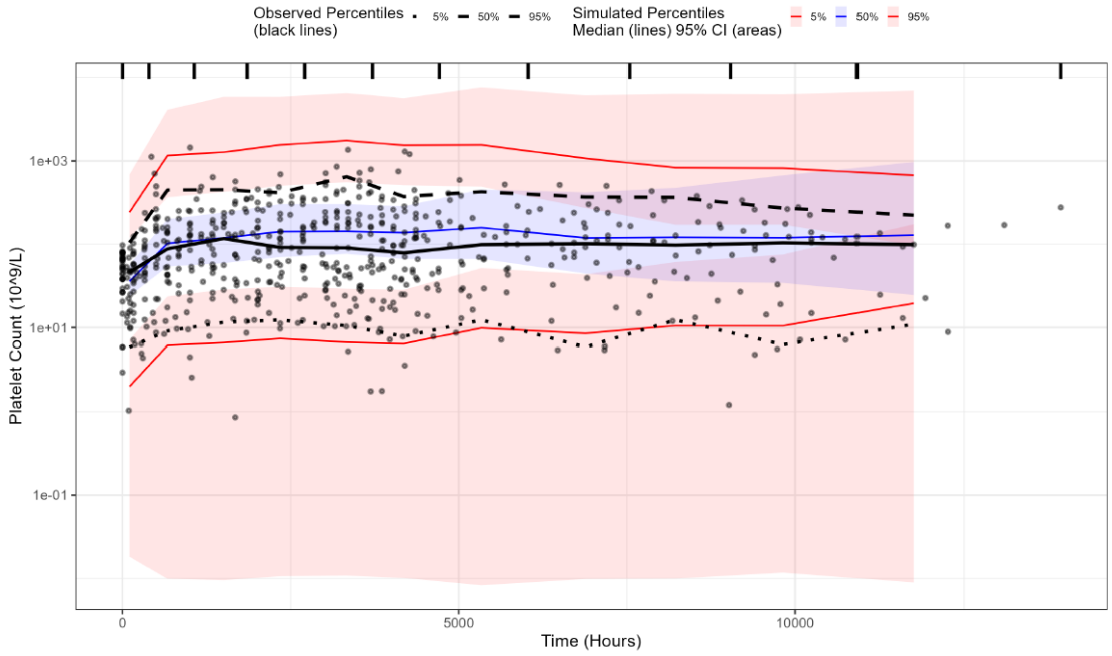
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 5.

図 2.7.2-8　更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）での日本人被験者と外国人被験者の比較



PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic.
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 6.

図 2.7.2-9　更新した母集団 PK/PD モデル（Model 24）の pcVPC（307 試験）



PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic.
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Figure 7.

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

アバトロンボパグの PK を、健康被験者（12 試験）及び慢性 ITP 患者［第 2 相試験 2 試験（CL-003 及び CL-004 試験）、第 3 相試験 2 試験（302 及び 305 試験）］の結果を統合し、更新前の母集団解析（Model 25_new）で評価した（AVA-PKPD-ITP-001）。典型的な健康被験者、及び典型的な慢性 ITP 患者に対して母集団 PK モデルで予測された AUC は、アバトロンボパグの CL/F1 の母集団推定値（それぞれ 8.87 及び 5.74 L/h）に基づき、それぞれ 2255 及び 3485 ng·h/mL であった。ここで典型的な被験者は体重 74.0 kg、アバトロンボパグの 2G 製剤を投与と仮定し、薬物相互作用については併用なしと設定した。この AUC 予測値は、20 mg を単回投与したときの $AUC_{(0\text{-inf})}$又は 20 mg を反復投与したときの定常状態での AUC（AUC_{ss}）に相当する（AVA-PKPD-ITP-001）。慢性 ITP 治療での申請用法・用量は、成人で 1 日最高用量 40 mg である。アバトロンボパグ（2G 製剤）は 80 mg 投与まで線形性の PK を示すため、1 日 40 mg 投与の AUC_{ss} は、1 日 20 mg 投与の 3485 ng·h/mL の 2 倍の 6970 ng·h/mL になると考えられる。本 AUC の予測値を用いて、慢性 ITP 患者での安全域を算出した。

更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）（AVA-PKPD-ITP-001）を用いて、外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験 2 試験（302 及び 305 試験）の PK パラメータを算出した（表 2.7.2-8）。いずれの試験でも、20 mg 錠（2G 製剤）を用いて用量を漸増し、PK 評価用検体はスパースサンプリングで採取した。一方シミュレーションでは、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）を推定するため、1 時間ごとの PK 記録をシミュレーションデー

タセットに含めた。2G 製剤を用いた 20 mg 1 日 1 回投与で定常状態に達することをシミュレーションの条件とした。第 3 相試験 2 試験から得られたデータを用いたこれらのシミュレーションにより、アバトロンボパグ 20 mg を投与された被験者の定常状態での 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-24)}$）の幾何平均値は、3040 ng·h/mL（40 mg 投与で 6080 ng·h/mL）であった。ITP を有する被験者を対象とした臨床試験 4 試験のデータを用いてシミュレーションしたときの、20 mg 投与での AUC の予測値の方がわずかに大きかった（3485 ng·h/mL）。

表 2.7.2-8 アバトロンボパグ 20 mg（2G 製剤）を 1 日 1 回投与された外国人 ITP 患者の PK パラメータの要約（302 及び 305 試験）

Parameter	Dose (mg)	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	Geometric CV (%)
CL/F (L/h)	20	42	8.23	5.83	1.69	7.31	28.5	6.58	77.9
V/F (L)		42	351	213	85.0	321	994	291	71.0
AUC_{0-24} (ng•h/mL)		42	3824	2750	702	2736	11802	3040	77.9
C_{max} (ng/mL)		42	190	135	36.8	137	553	152	76.3
T_{max} (h)		42	--	--	4.00	5.00	9.00	--	--

Study 302: E5501-G000-302; Study 305: E5501-G000-305.
2G: 2nd generation; AUC: area under the curve; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; F: bioavailability; ITP: immune thrombocytopenia; Max: maximum; Min: minimum; QD: once daily; SD: standard deviation; T_{max}: time at which C_{max} occurs; V/F: apparent volume of distribution.
The individual posthoc PK parameters from the initial population PK Model (Model 25_new) were used for the simulation. AUC_{0-24} was calculated as F×Dose×1000/CL.

2.7.2.3.1 内因性要因

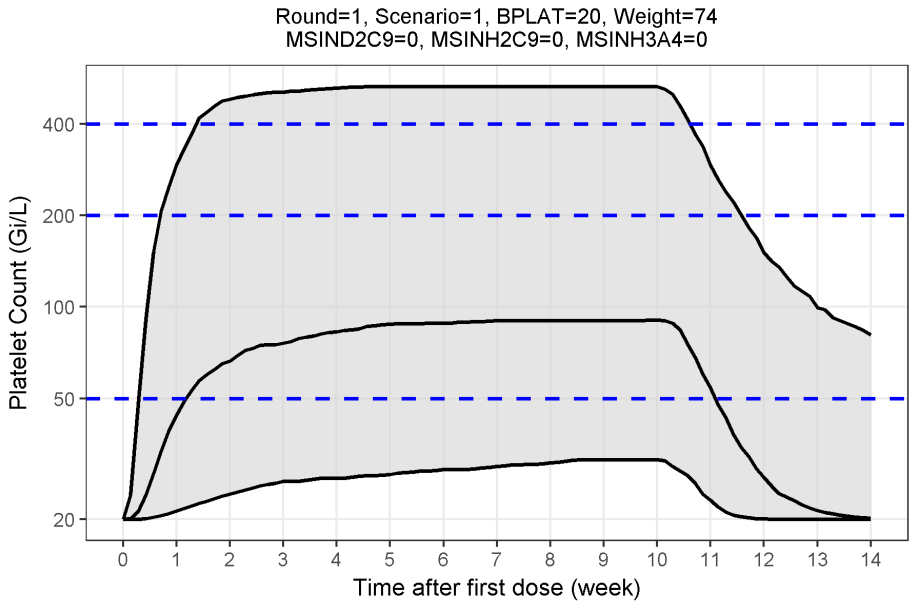
母集団 PK 解析の一環として、アバトロンボパグの PK パラメータである見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）に対する共変量の影響を評価した（AVA-PKPD-ITP-001）。年齢、性別、人種、民族、腎機能及びアルブミンは、アバトロンボパグの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

更新前の母集団 PK/PD モデル（Model 32）を用いて、シミュレーションを 2 回実施した。1 回目のシミュレーション（用量調節なし）は、アバトロンボパグの開始用量（20 mg を 1 日 1 回）を確認するために実施した。2 回目のシミュレーションは、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析で特定された有意な共変量が血小板数に及ぼす影響の大きさ、及び目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成するためのアバトロンボパグの用量調節方法を評価するために実施した。

基本シナリオ（ベースラインの血小板数：20×10^9/L、体重：74 kg、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし、用量：20 mg を 1 日 1 回）での血小板数のシミュレーションの結果を図 2.7.2-10 に示す。シミュレーションの結果、典型的な慢性 ITP 患者（50 パーセンタイル）の血小板数は、目標値（50～200×10^9/L）の範囲内に十分含まれることが示唆された。一方で、血

小板数が目標値の範囲外となり、開始用量（20 mg を 1 日 1 回）投与後に投与量又は投与頻度の変更による用量調節が必要となる患者も一部存在することが示唆された。

図 2.7.2-10　基本シナリオ（ベースラインの血小板数：20×10^9/L、体重：74 kg、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし、用量：20 mg を 1 日 1 回）での血小板数のシミュレーション結果

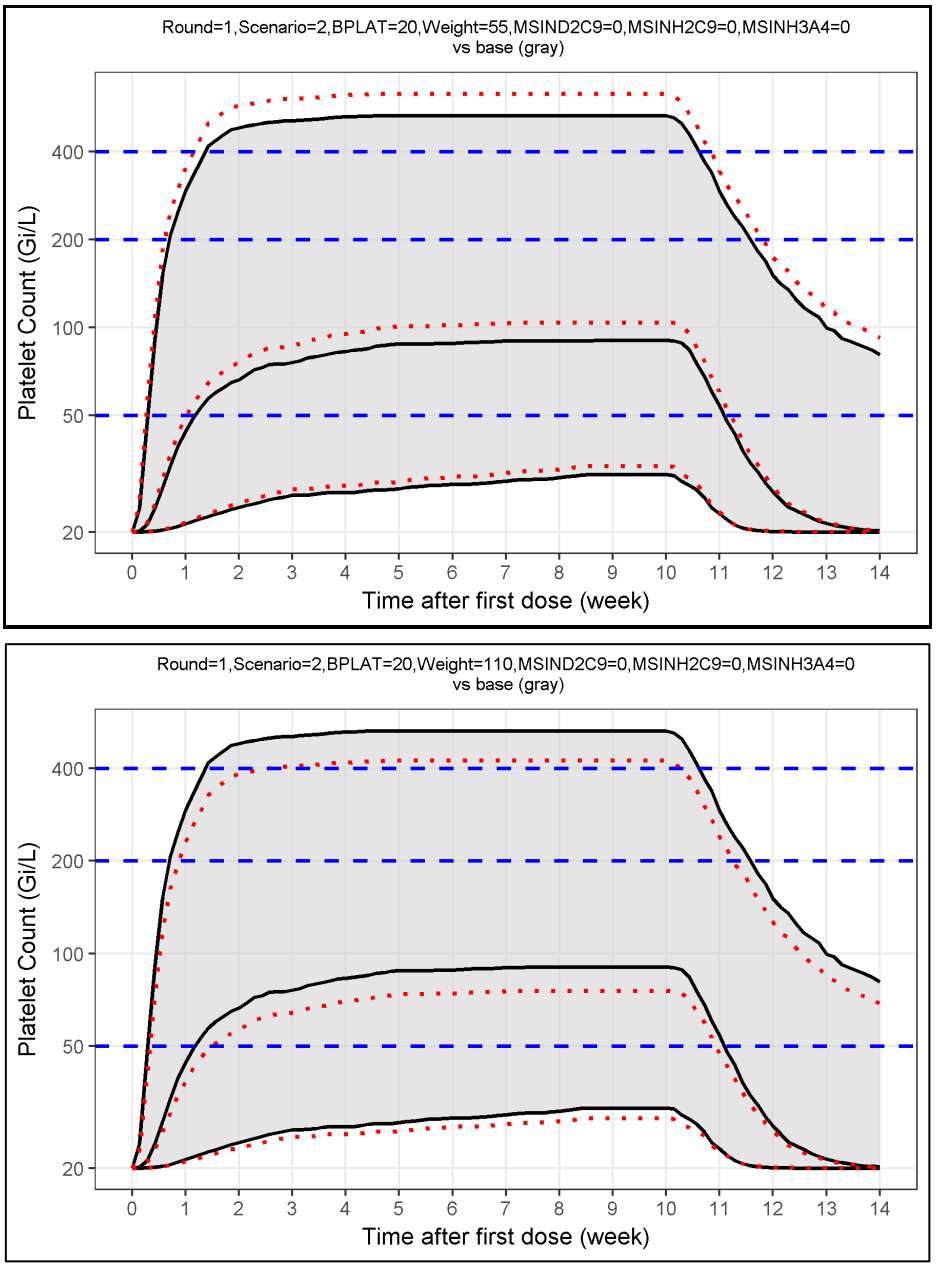


Black solid lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the base scenario; gray shaded area: 90% prediction interval for the base scenario; blue horizontal reference lines: 50, 200 and 400×10^9/L. Y-axis is on the log-scale. Gi/L: ×10^9/L.
BPLAT = the observed individual Baseline platelet count, MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor, MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer, QD = once daily
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 12.

2.7.2.3.1.1　年齢、性別及び体重

健康被験者及び慢性 ITP 患者を統合したアバトロンボパグの更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）で、年齢及び性別はアバトロンボパグの PK に有意な影響を及ぼさなかった。体重は CL/F1 及び V/F1 に対する有意な共変量であった（AVA-PKPD-ITP-001）。体重が血小板数に及ぼす影響を、シミュレーションによる基本シナリオ（74 kg）と重ね合わせて図 2.7.2-11 に示す（上図：55 kg、下図：110 kg）。シミュレーションの結果、検討した体重の範囲で体重が血小板数に及ぼす影響は極めて小さいことが示された。したがって、体重に基づく開始用量（20 mg を 1 日 1 回投与）の調節は不要と考える。

図 2.7.2-11　基本シナリオ（体重 74 kg）と重ね合わせた体重が血小板数に及ぼす影響（上図：体重 55 kg、下図：110 kg）



Black solid lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the base scenario (74 kg); gray shaded area: 90% prediction interval for the base scenario; red dotted lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the scenario other than the base; blue horizontal reference lines: 50, 200, and 400×10^9/L. Y-axis is on the log-scale. Gi/L: ×10^9/L.
BPLAT = the observed individual Baseline platelet count, MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor, MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 13.

2.7.2.3.1.2 人種

E5501-A001-018 試験の結果（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.2.2.2.2 項）、日本人の健康被験者と白人の健康被験者との間でアバトロンボパグの血漿中曝露量及び PD パラメータに臨床的に重要な差は認められなかった。

また、慢性 ITP の効能・効果を支持するための母集団 PK 解析（AVA-PKPD-ITP-001）の一環として、人種の影響も評価した。その結果、人種はアバトロンボパグの PK に有意な影響を及ぼさないと結論付けられた（AVA-PKPD-ITP-001、Section 3）。

更新した母集団 PK モデル（Model 20）を用いて、日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）の PK パラメータを算出した（表 2.7.2-9）（PopPK-PKPD analysis_Study 307）。アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は、外国人慢性 ITP 患者（表 2.7.2-8）と比較して日本人慢性 ITP 患者の方が高値であった。また、CL/F 及び V/F は日本人慢性 ITP 患者の方が小さかった。これらの結果は、日本人と外国人慢性 ITP 患者の体重［平均値：日本人で 60.16 kg、外国人で 81.90 kg（302 試験）及び 77.34 kg（305 試験）］の違いに起因していると考えられる。一方、体重が血小板数に及ぼす影響を検討したシミュレーションで、体重はアバトロンボパグによる血小板数の変化にほとんど影響しないことが示されており（2.7.2.3.1.1 項）、日本人と外国人慢性 ITP 患者でみられたアバトロンボパグの PK の差は臨床上問題となる影響を及ぼすものではないと考えられる。

したがって、人種の違いによるアバトロンボパグの用量調節は不要と考える。

表 2.7.2-9 アバトロンボパグ 20 mg（2G 製剤）を 1 日 1 回投与された ITP を有する日本人被験者の定常状態での PK パラメータの要約（307 試験）

Parameter	Dose (mg)	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Geometric Mean	Geometric CV (%)
CL/F (L/h)	20	12	5.27	0.716	3.75	5.42	6.34	5.22	14.6
V/F (L)		12	189	30.9	145	198	246	186	16.9
AUC_{ss} (ng•h/mL)		12	5253	1735	2354	4796	8794	4991	35
C_{max} (ng/mL)		12	279	102	126	240	473	263	37.2
T_{max} (h)		12	ND	ND	3.8	5.3	6.6	ND	ND

Study 307: AVA-ITP-307.
AUC: area under the plasma concentration-time curve; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; F: bioavailability; ITP: immune thrombocytopenia; SD: standard deviation; Max: maximum; Min: minimum; T_{max}: time to maximum plasma concentration; V/F: apparent volume of distribution.
The individual posthoc PK parameters from the final population PK Model (Model 20) were used for the simulation.
Source: PopPK-PKPD analysis_Study 307, Table 1.

2.7.2.3.1.3 腎機能障害

慢性 ITP の効能・効果を支持するための母集団 PK 解析の一環として、腎機能の影響を評価した（AVA-PKPD-ITP-001）。本解析結果より、アバトロンボパグの PK は腎機能［クレアチニ

ンクリアランス及び推定糸球体濾過速度（eGFR)］の有意な影響を受けないことが示された。したがって、腎機能障害を有する被験者に対してアバトロンボパグの用量調節は不要と考える。

2.7.2.3.2　外因性要因

アバトロンボパグは *in vitro* で緩徐な代謝を示し、CYP3A4 及び CYP2C9 の基質である。アバトロンボパグは P-糖蛋白質（P-gp）の基質でもあるが、共変量解析の結果、P-gp 阻害薬はアバトロンボパグの PK にほとんど影響を及ぼさないことが示された。また、共変量解析の結果、弱い CYP2C9 又は CYP3A4 阻害薬は、アバトロンボパグの PK にほとんど影響を及ぼさないことが示された。さらに、強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬又は CYP3A4 阻害薬のアバトロンボパグの PK に及ぼす影響は、弱い CYP2C9 又は CYP3A4 阻害薬と同程度であることが共変量解析で示された。強い又は中程度の CYP2C9 又は CYP3A4 の阻害薬はアバトロンボパグの PK に影響を及ぼしたが、血小板数に及ぼす影響は極めて小さかった。しかし、2.7.2.3.2.1 項に示したとおり、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬及び阻害薬は、慢性 ITP 患者でアバトロンボパグの開始用量の変更を要する程度にアバトロンボパグの PK に影響を及ぼす。

母集団 PK 解析の結果、製剤は Ka 及びバイオアベイラビリティに対する有意な共変量であった。

また、母集団 PK/PD 解析の結果より、副腎皮質ステロイド（ITP 治療薬として）の併用及び脾臓摘出術は、アバトロンボパグの PD に有意な影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.2.1　薬物相互作用

(1)　CYP3A4 及び CYP2C9 阻害薬又は誘導薬と併用投与時の慢性 ITP のアバトロンボパグの推奨用量

臨床薬理試験で得られた薬物相互作用の結果は、CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.2 項に示した。慢性 ITP の臨床開発プログラムでは、併用薬の PK に及ぼすアバトロンボパグの影響を評価する新たな臨床試験を実施しなかった。ITP の母集団 PK 最終モデルによる推定値と CLD の初回申請時に評価した薬物相互作用試験 2 試験（E5501-G000-008 及び E5501-A001-019 試験）の実測値での薬物相互作用の概要を表 2.7.2-10 に示す。ITP の臨床開発プログラムでモデルにより検討した薬物相互作用モジュレーター（阻害薬及び誘導薬）を以下に記載した。

- ベラパミル：P-gp 阻害薬、中程度の CYP3A 阻害薬
- シクロスポリン：P-gp 阻害薬、弱い CYP2C9 及び CYP3A 阻害薬
- フルコナゾール：中程度の CYP2C9 及び CYP3A 阻害薬
- イトラコナゾール：強い CYP3A 阻害薬、P-gp 阻害薬
- リファンピシン：強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬、P-gp 誘導薬

本モデルで、これらの薬物相互作用試験で認められたアバトロンボパグの曝露量に対する薬物相互作用モジュレーターの影響の程度を示すことができた。

表 2.7.2-10　更新前の母集団 PK モデル（Model 25_new）による推定値と臨床試験の実測値での薬物相互作用の概要

DDI Modulator		Model Prediction							Observed (with vs without the Modulator)		
									Geometric LS Mean Ratio (90% CI)		Mean Ratio
		CL/F1 with INHPGP	CL/F1 with MSIND 2C9[d]	CL/F1 with MSINH2C9	CL/F1 with MSINH 3A4	CL/F1[a] Impact	AUC_{inf}[b] Fold Change	$t_{1/2}$[c] Fold Change	C_{max}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$
+Verapamil	Role	1	0	0	1						
	Impact	1	1	1	0.679	0.679	1.47	1.47	1.26 (0.96, 1.66)	1.61 (1.21, 2.15)	1.28
+Cyclosporine	Role	1	0	0	0	0					
	Impact	1	1	1	1	1.00	1.00	1.00	0.66 (0.54, 0.82)	0.83 (0.65, 1.04)	1.07
+Fluconazole	Role	0	0	1	1	0					
	Impact	1	1	0.705	0.679	0.479	2.09	2.09	1.17 (0.964, 1.42)	2.16 (1.71, 2.72)	2.02
+Itraconazole	Role	1	0	0	1	0					
	Impact	1	1	1	0.679	0.679	1.47	1.47	1.07 (0.855, 1.35)	1.37 (1.10, 1.72)	1.43
+Rifampin [d]	Role	0	1	0	0	0					
	Impact	1	1.93	1	1	1.93	0.519	0.519	1.04 (0.882, 1.23)	0.568 (0.465, 0.623)	0.481

Note: since none of the CYP or P-gp inhibitors or inducers were found to be significant covariates on the volume of distribution, changes in $t_{1/2}$ were dependent only on changes in CL/F1.

INHPGP = P-gp inhibitor, MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor,
MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer.

a) CL/F1 Impact represents the overall fold change in CL/F1 associated with presence (Role = 1) or absence (Role = 0) of DDI modulators. CL/F1 Impact is calculated as the product of the individual modulator impacts: INHPGP Impact × MSIND2C9 Impact× MSINH2C9 Impact × MSINH3A4 Impact.

b) AUC_{inf} fold change represents the fold change in AUC_{inf} in the presence of DDI modulator(s) vs without modulator(s) and is calculated as: 1/(CL/F1 Impact).

c) $t_{1/2}$ fold change represents the fold change in $t_{1/2}$ in the presence of DDI modulator(s) vs without modulator(s) and is calculated as: 1/(CL/F1 Impact).

d) The effect of rifampin on CL/F1 was likely due to the dual effect of CYP2C9 and CYP3A4 induction.

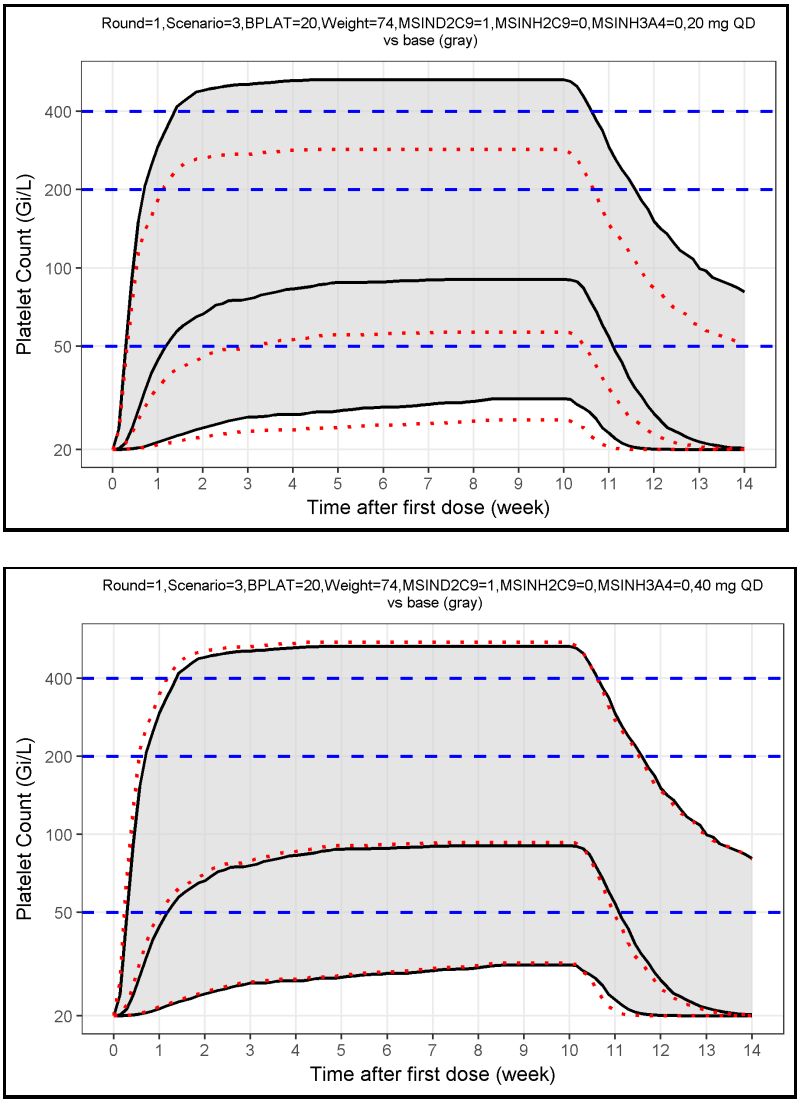
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 5.

薬物相互作用に対する母集団 PK/PD シミュレーション

慢性 ITP 患者を対象に、アバトロンボパグ 20 mg（2G 製剤）を 1 日 1 回投与したときの目標血小板数（50～200×10^9/L）達成に対する PK 及び PK/PD の有意な共変量の影響を評価するため、1 回目のシミュレーション（全ての被験者で固定用量投与 : 用量調節なし）を実施した。シミュレーションでは各被験者が 10 週間アバトロンボパグを投与され、その後 4 週間投与を休止した。

強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬の併用投与が血小板数に及ぼす影響を図 2.7.2-12 に示す。シミュレーションの結果、アバトロンボパグの開始用量を 40 mg 1 日 1 回投与に調節したときの強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下の血小板数は、基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回投与、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし）での血小板数と同程度であることが示された。

図 2.7.2-12　基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、薬物相互作用モジュレーターの併用なし）と重ね合わせた強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬との併用投与が血小板数に及ぼす影響（上図：20 mg を 1 日 1 回、下図：40 mg を 1 日 1 回）

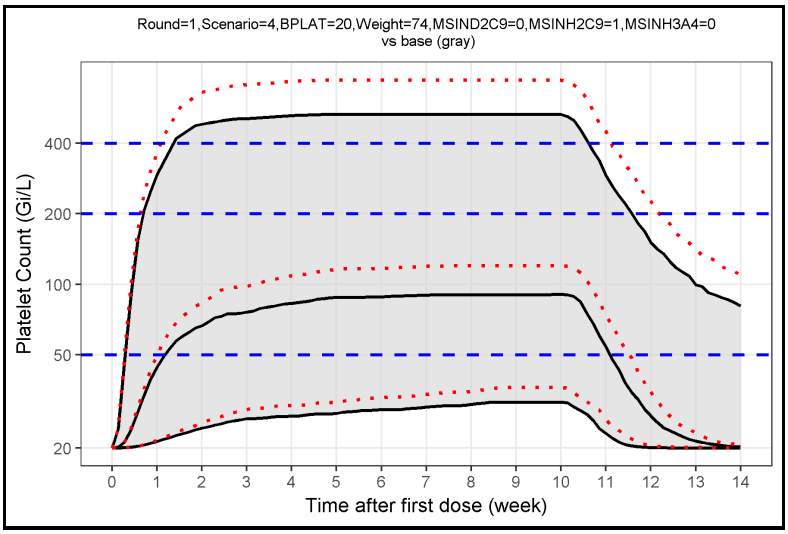


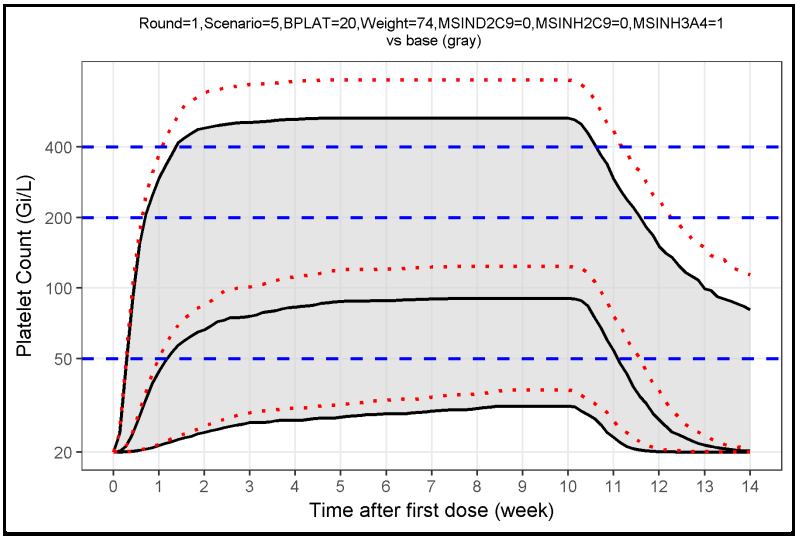
Black solid lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the base scenario (no DDI modulators, 20 mg QD); gray shaded area: 90% prediction interval for the base scenario; red dotted lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the scenario other than the base; blue horizontal reference lines: 50, 200 and 400×10^9/L. Y-axis is on the log-scale. Gi/L: ×10^9/L.
BPLAT = the observed individual Baseline platelet count, DDI = drug-drug interaction,
MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor, MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer, QD = once daily.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 14.

強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬（上図）又は強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬（下図）との併用投与が血小板数に及ぼす影響を図 2.7.2-13 に示す。シミュレーションの結果、強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬、及び強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬が血小板数に及ぼす影響は極めて類似しており、その影響の程度は基本シナリオとの比較でもわずかであることが示さ

れた。したがって、アバトロンボパグを CYP2C9 阻害薬又は CYP3A4 阻害薬と併用する場合、開始用量（20 mg を 1 日 1 回）の調節は不要と考える。

図 2.7.2-13　基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし）と重ね合わせた強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬（上図）又は強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬（下図）との併用投与が血小板数に及ぼす影響

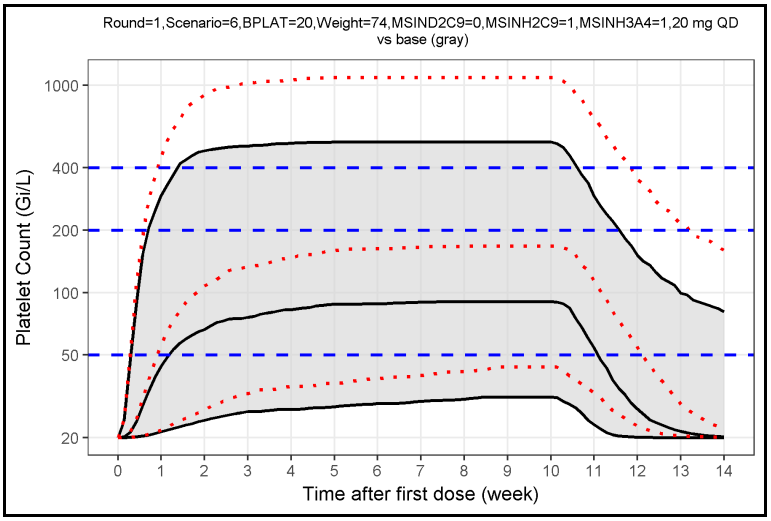


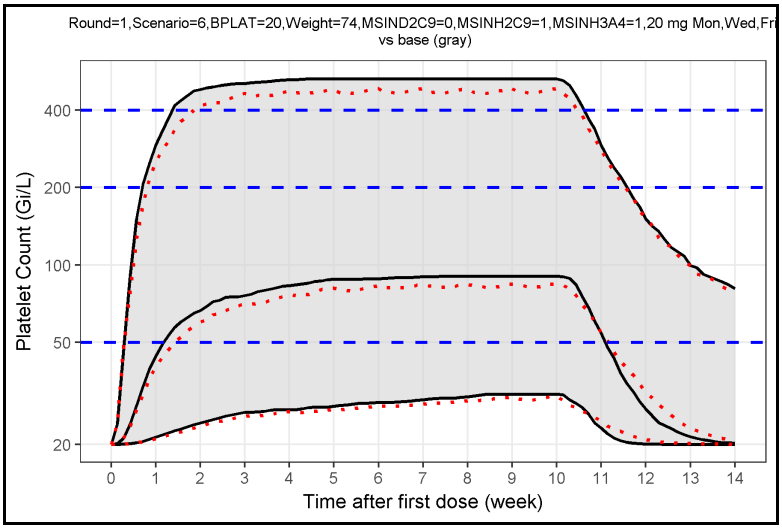


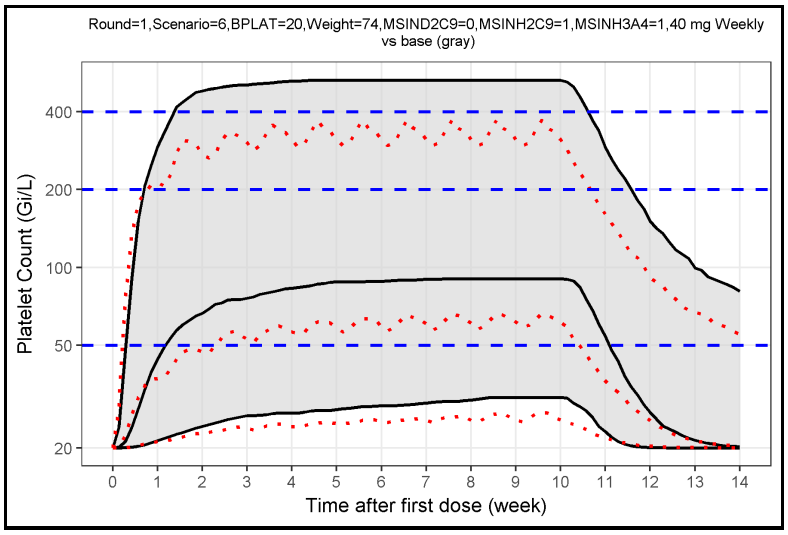
Black solid lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the base scenario (no DDI modulators); gray shaded area: 90% prediction interval for the base scenario; red dotted lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the scenario other than the base; blue horizontal reference lines: 50, 200 and 400×10^9/L. Y-axis is on the log-scale. Gi/L: ×10^9/L.
BPLAT = the observed individual Baseline platelet count, DDI = drug-drug interaction, MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor, MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer, QD = once daily.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 15.

強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬との併用投与が血小板数に及ぼす影響（上図：アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、中図：20 mg を週 3 回、下図：40 mg を週 1 回）を図 2.7.2-14 に示す。評価した 3 種類の投与法のうち、20 mg を週 3 回投与で基本シナリオと同程度の血小板数が得られた。

図 2.7.2-14　基本シナリオ（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし）と重ね合わせた強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬との併用投与が血小板数に及ぼす影響（上図：20 mg を 1 日 1 回、中図：20 mg を週 3 回、下図：40 mg を週 1 回）







Black solid lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the base scenario (no DDI modulators); gray shaded area: 90% prediction interval for the base scenario; red dotted lines: 5th, 50th, and 95th percentiles for the scenario other than the base; blue horizontal reference lines: 50, 200 and 400×10^9/L. Y-axis is on the log-scale. Gi/L: ×10^9/L.
BPLAT = the observed individual Baseline platelet count, DDI = drug-drug interaction, MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor, MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer, QD = once daily
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 16.

上述のシミュレーションでは、シミュレーションした Week 10 の血小板数を以下のとおり分類して集計した。

- Bin 1：血小板数低値（50×10^9/L 未満）
- Bin 2：目標血小板数（50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満）
- Bin 3：血小板数高値（200×10^9/L 以上 400×10^9/L 以下）
- Bin 4：血小板数極めて高値（400×10^9/L 超）

Week 10 の各カテゴリーの血小板数に該当した被験者の割合をシミュレーションしたシナリオ別に表 2.7.2-11 に示す。

図 2.7.2-12 の所見と同様に、目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成した慢性 ITP 患者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（45.8%）と比較して、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下にアバトロンボパグ 40 mg 1 日 1 回投与したときの方が高くなることが示された（54.4%）。また、図 2.7.2-14 の所見と同様に、目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成した慢性 ITP 患者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（46.2%）と比較して、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬併用投与下にアバトロンボパグ 20 mg 週 3 回投与したときにわずかに高くなることが示された（51.6%）。

表 2.7.2-11　シナリオ別の Week 10 のカテゴリー別の血小板数に該当した被験者の割合（用量調節なし）

To Evaluate	Scenario	Dose (mg)	Frequency	% of Subjects within Each Bin[#]				Model #
				Bin 1 (Low)	Bin 2 (Target)	Bin 3 (High)	Bin 4 (Very High)	
Base case (74 kg, Baseline 20 × 10^9/L, no DDI modulator)	1	20	QD	24.0	53.4	13.8	8.80	3
WGT effect (55 kg)	2	20	QD	18.2	55.2	15.6	11.0	4
WGT effect (110 kg)	2	20	QD	31.0	50.2	12.6	6.20	5
MSIND2C9 effect*	3	20	QD	44.4	45.8	7.00	2.80	6
MSIND2C9 effect*	3	40	QD	22.8	54.4	13.4	9.40	7
MSINH2C9 effect	4	20	QD	15.4	53.4	16.6	14.6	8
MSINH3A4 effect	5	20	QD	14.8	52.6	17.0	15.6	9
Dual MSINH2C9 & MSINH3A4 effect	6	20	QD	9.40	46.2	22.0	22.4	10
Dual MSINH2C9 & MSINH3A4 effect	6	20	3 times a week (Mon., Wed., & Fri.)	26.8	51.6	13.4	8.20	11
Dual MSINH2C9 & MSINH3A4 effect	6	40	Weekly	41.4	47.4	8.80	2.40	12
BPLAT effect (Baseline 5 × 10^9/L)	7	20	QD	27.8	46.8	15.0	10.4	13
BPLAT effect (Baseline 15 × 10^9/L)	7	20	QD	39.0	45.8	10.8	4.40	14
BPLAT effect (Baseline 30 × 10^9/L)	7	20	QD	8.00	55.4	17.8	18.8	15

All simulations based on ITP patients and with FORM=3 (2G tablet).

WGT=74 kg & BPLAT=20×10^9/L were the median values in the observed data for the population PK and PK/PD models, respectively.

Each simulated subject received 10 weeks of avatrombopag treatment followed by 4 weeks off-treatment.

Bin=1 for <50×10^9/L (low); Bin=2 for 50-200×10^9/L (the target range); Bin=3 for ≥200×10^9/L to ≤400×10^9/L (high); Bin=4 for >400 × 10^9/L (very high).

* The dual effect of CYP2C9 and CYP3A4 induction.

BPLAT = the observed individual Baseline platelet count, DDI = drug-drug interaction, MSINH2C9 = moderate or strong CYP2C9 inhibitor, MSINH3A4 = moderate or strong CYP3A4 inhibitor, MSIND2C9 = moderate or strong CYP2C9 inducer, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetic, QD = once daily, WGT = Baseline weight.

Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 10.

以上、母集団 PK/PD のシミュレーションにより、成人慢性 ITP 患者でのアバトロンボパグ濃度と血小板数との関係が明らかとなり、曝露量と血小板数との関係に影響を及ぼす共変量が特定され、申請する推奨用法・用量が支持された。これらのシミュレーションに基づく、慢性 ITP での CYP 阻害薬又は誘導薬の併用投与時のアバトロンボパグの開始用量調節に関する推奨事項を表 2.7.2-12 に示す。

表 2.7.2-12　慢性 ITP での CYP3A4 及び／又は CYP2C9 阻害薬又は誘導薬を併用投与時のアバトロンボパグの開始用量調節に関する推奨事項

Treatment	Avatrombopag Dosing Recommendations
CYP2C9 inhibitor (moderate or strong)	No dose adjustments necessary (20 mg QD)
CYP3A4 inhibitor (moderate or strong)	No dose adjustments necessary (20 mg QD)
Dual CYP2C9 and CYP3A4 inducer (moderate or strong)	40 mg QD
Dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor (moderate or strong)	20 mg 3 times a week

CYP = cytochrome P450, QD = once daily.

(2)　慢性 ITP に用いた他の併用薬とアバトロンボパグとの相互作用の可能性

慢性 ITP 患者集団での更新前の母集団 PK/PD 解析（Model 32）の結果、副腎皮質ステロイド（ITP 治療薬として）の併用及び脾臓摘出術は、アバトロンボパグの PD に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.2.6 項、AVA-PKPD-ITP-001）。アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ダナゾール、シクロスポリン A、免疫グロブリン、止血薬等の他の ITP 治療薬を使用した被験者は、各治療薬で 2 例以下であった。そのため、これらの併用薬の共変量としての影響を評価しなかった。

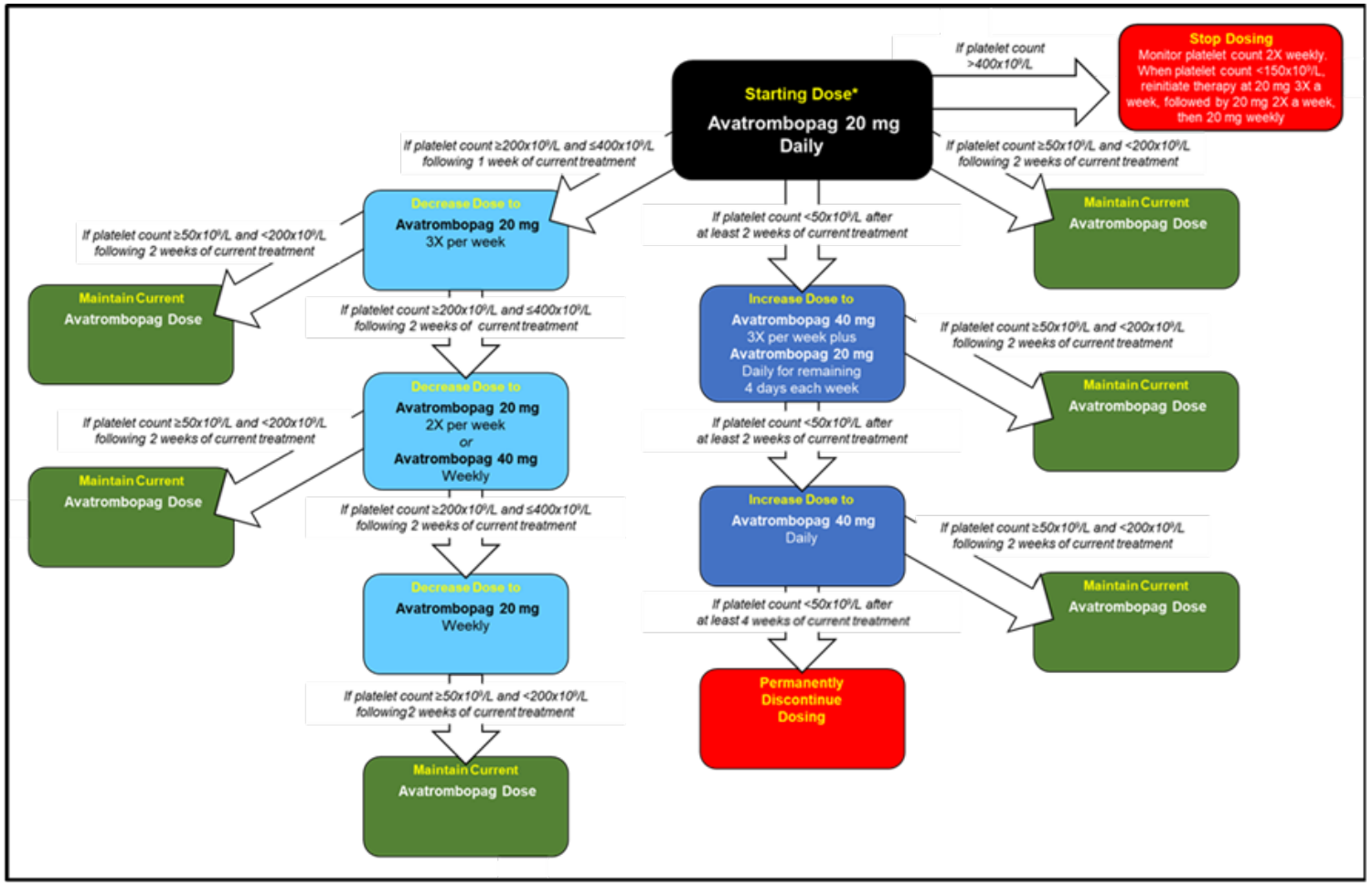
2.7.2.3.3　母集団薬物動態／薬力学モデルに基づく用量の最適化及び用量調節

慢性 ITP 患者集団を対象に、母集団 PK モデリング及びシミュレーションを実施した。モデル構築は、段階的に実施した。モデルはまず、母集団 PK モデルの構築から開始した。通常のアプローチ［すなわち、単純なモデルから開始し、モデルの特徴（コンパートメント、ラグタイム、分散項、共変量）を順次追加］を採用し、各追加項目について統計学的有意性、診断グラフィックスの改善及び生物学的妥当性を検討した。共変量モデルの選択には、ステップワイズ法（変数増加法／変数減少法）を用いた。

母集団 PK モデルを最終化した後に、最終的な個々の PK パラメータを PK/PD NONMEM データセットに組み込んだ。血小板モデルでは、life-span モデルを実施した。共変量モデルの選択には、母集団 PK 共変量解析で実施した方法と同様に、ステップワイズ法（変数増加法／変数減少法）を用いた。母集団 PK 最終モデル及び母集団 PK/PD 最終モデルは、goodness of fit プロット、ブートストラップ解析及び VPC を用いて評価した。母集団 PK/PD 最終モデルを用いて、シミュレーションを 2 回行った。1 回目のシミュレーション（用量調節なし）は、アバ

トロンボパグ（20 mg を 1 日 1 回）の開始用量を確認するために実施した。2 回目のシミュレーションは、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析で特定された有意な共変量が血小板数に及ぼす影響の大きさ、及び目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成するためのアバトロンボパグの用量調節方法を評価するために実施した。2 回目のシミュレーションでは、50～200×10^9/L を達成した被験者の割合を経時的に最大化するため、特定のアルゴリズムに従って用量を調節した（AVA-PKPD-ITP-001）。2 回目のシミュレーションでは、図 2.7.2-15 及び表 2.7.2-13 に示したとおり、基本シナリオ（ベースラインの血小板数：20×10^9/L、体重：74 kg、薬物相互作用モジュレーターとの併用なし、アバトロンボパグの開始用量：20 mg を 1 日 1 回）での計 500 例の被験者を対象に投与量又は投与頻度のいずれかを適宜変更して用量を調節した。用量調節の目標は、血小板数 50～200×10^9/L を達成した被験者の割合を経時的に最大化することであった。これらのシミュレーションは、申請する臨床用量及び血小板数の変化に応じて用量を調節する推奨事項の根拠となる。

図 2.7.2-15　慢性 ITP でのアバトロンボパグの用量及び用量調節方法



1Base Scenario Assumptions: N=500; Baseline platelet count 20×10^9/L; weight= 74 kg; no modulator; * Starting dose in the absence of interacting medications.
Three times a week: a dose on Monday, Wednesday and Friday; twice a week: a dose on Monday and Friday.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 18.

表 2.7.2-13　アバトロンボパグの用量及び用量調節方法 – 母集団 PK モデルによるシミュレーション

Platelet Count Result	Dose Adjustment or Response
<50 × 10^9/L following at least 2 weeks of avatrombopag	• Increase the dose from 20 mg QD to 40 mg 3 times a week (eg, dose on Monday, Wednesday and Friday) plus 20 mg QD for remaining 4 days of each week. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments. • If platelet count remains <50×10^9/L increase dose to a maximum of 40 mg QD.
≥200×10^9/L to ≤400×10^9/L	• Decrease the dose from 20 mg QD to 20 mg 3 times a week. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments. • If platelet count remains ≥200×10^9/L reduce to 20 mg twice a week (eg, dose on Monday and Friday), or 40 mg weekly, then 20 mg weekly.
>400×10^9/L	• Stop avatrombopag; increase the frequency of platelet monitoring to twice weekly. • Once the platelet count is <150×10^9/L, reinitiate therapy at 20 mg 3 times a week, followed by 20 mg twice a week, then 20 mg weekly.
<50×10^9/L following 4 weeks of avatrombopag 40 mg QD	• Discontinue avatrombopag.
>400×10^9/L after 2 weeks of avatrombopag 20 mg weekly	• Discontinue avatrombopag.

During therapy with avatrombopag, assess platelet counts weekly until a stable platelet count has been achieved and obtain platelet counts monthly thereafter.
QD=once daily.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 11.

シミュレーション方法を以下に示した。

反復投与 1：シミュレーションした被験者 500 例全例にアバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、14 週間投与し、その後各週で血小板数を以下の 4 つに分類して集計した。

- Bin=1：血小板数低値（50×10^9/L 未満）
- Bin=2：目標血小板数（50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満）
- Bin=3：血小板数高値（200×10^9/L 以上 400×10^9/L 以下）
- Bin=4：血小板数極めて高値（400×10^9/L 超）

各週で該当する Bin 番号と認められた血小板数のパターンに基づき、被験者を 12 のグループに分類した（表 2.7.2-14）。例えば、グループ 1 は Week 2 で血小板数低値（50×10^9/L 未満）となったため、増量による漸増が必要であった。グループ 2 は Week 2～14 で目標血小板数（50～200×10^9/L）の範囲内であったため、漸増の必要はなかった。残りのグループでは、特定の時点で血小板数高値又は極めて高値となったため、投与頻度の調節による漸減が必要であった。

各グループで血小板数 50～200×10^9/L を達成する被験者の割合を最大化するために、複数回の用量調節を行った。各グループの用量調節結果及び用量調節ステップの詳細を母集団 PK 及び PK/PD モデリング報告書（AVA-PKPD-ITP-001）に示した。

表 2.7.2-14　反復投与 1 の結果に基づくグループ別の被験者（アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、14 週間投与された全ての被験者）

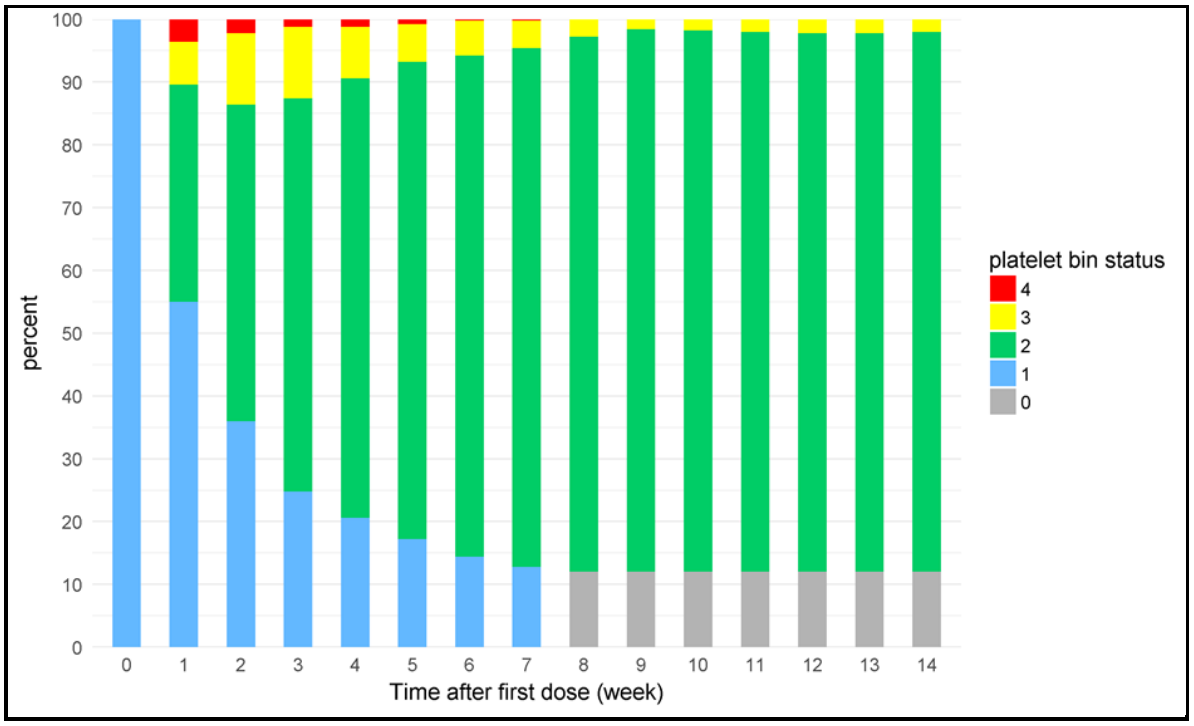
Group	bin.wk1	bin.wk2	bin.wk3	bin.wk4	bin.wk5	bin.wk6	bin.wk7	bin.wk8	bin.wk9	bin.wk10	bin.wk11	bin.wk12	bin.wk13	bin.wk14	Count (%)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	180 (36.0)
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	
1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	
1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	
2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	206 (41.2)
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
3	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	1 (0.2)
4	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	1 (0.2)
5	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	5 (1.0)
5	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4	4	
5	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
6	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	7 (1.4)
6	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	
6	1	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	
6	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
7	1	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3 (0.6)
7	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
8	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	8 (1.6)
8	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
9	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	34 (6.8)
9	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	34 (6.8)
10	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
11	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3 (0.6)
12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	18 (3.6)

QD=once daily, wk=week.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 12.

用量調節期中の各週の該当する Bin 番号別の被験者の割合を図 2.7.2-16 に示す。1 週間の総投与量別の各週の目標血小板数を達成した被験者の割合を表 2.7.2-15 に示す。用量調節開始時（Week 0）は、全被験者の血小板数が 20×10^9/L（Bin=1）であった。

用量調節が進むにつれて、目標血小板数（$50\sim200\times10^9$/L）（Bin=2）を達成した被験者の割合は経時的に増加し、Week 8 以降一定となった。14 週間の投与期間終了までに、被験者の 86%が目標血小板数を達成した。

図 2.7.2-16　用量調節期間中の各週の該当する Bin 番号別の被験者の割合



Bin=0: discontinued due to low platelet count (<50×10^9/L) after up-titration to 40 mg QD (maximum dose) for 4 weeks;
Bin=1: low platelet count (<50×10^9/L);
Bin=2: target platelet count (50-200×10^9/L);
Bin=3: high platelet count (≥200×10^9/L to ≤400×10^9/L);
Bin=4: very high platelet count (>400×10^9/L).
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 26.

表 2.7.2-15　1 週間の総投与量別の各週の目標血小板数を達成した被験者の割合

Total Weekly Dose (mg)	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12	Week 13	Week 14	Total % at Week 14
0	0	0.200	0.200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21.8
20	0	0	0	0	0	0.600	1.60	2.80	3.20	3.40	3.40	3.60	3.60	3.60	
40	0	0	0	1.40	4.40	6.00	5.80	6.60	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	
60	0	4.00	6.60	9.20	10.2	10.0	10.4	10.6	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	11.0	
140	**34.6**	**46.2**	**44.6**	**44**	**42.6**	**41.6**	**41.6**	**41.4**	**41.4**	**41.4**	**41.4**	**41.2**	**41.2**	**41.2**	**41.2**
200	0	0	11.2	15.4	15.4	15.4	15.4	15.2	15.2	14.8	14.6	14.4	14.4	14.4	23.0
280	0	0	0	0	3.40	6.20	7.80	8.60	8.60	8.60	8.60	8.60	8.60	8.60	
Total % at Each Week	**34.6**	**50.4**	**62.6**	**70.0**	**76.0**	**79.8**	**82.6**	**85.2**	**86.4**	**86.2**	**86.0**	**85.8**	**85.8**	**86.0**	**86.0**

Total weekly dose=0 for stopping dosing; 20 for 20 mg weekly; 40 for 20 mg twice a week (or 40 mg weekly); 60 for 20 mg 3 times a week; 140 for 20 mg QD; 200 for 40 mg 3 times a week, plus 20 mg QD for remaining 4 days of each week; 280 for 40 mg QD.
QD=once daily.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 23.

2.7.2.3.4　用法・用量の選択

慢性 ITP 患者における本剤の固定用量による投与法と用量調節による投与法の両方を臨床的に検討した。

ITP に対して既に承認されている 2 種類の TPO 受容体作動薬と同様に、時間の経過とともに疾患の重症度が変動することが予想され、目標血小板数を維持するために投与期間中に投与量を増減する必要があるため、第 3 相試験では用量調節による投与法を選択した。

外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）で用いた用法・用量は、以下のデータに基づいて設定した。

- 慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験（CL-003 試験）の安全性及び有効性の評価結果
- 全ての第 1 相試験及び第 2 相試験 3 試験［慢性 ITP 患者を対象とした 2 試験（CL-003 及び CL-004 試験）及び CLD に伴う血小板減少症を有する被験者を対象とした 1 試験（E5501-G000-202 試験）］のデータを用いた母集団 PK 解析

慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）では長期的な投与が必要であり、選択したアバトロンボパグの開始用量の主な目的は 1）血小板数を増加させて維持すること、2）ITP 治療薬の併用の必要性を減らすこと（該当する場合）であった。アバトロンボパグの用法・用量として、開始用量を 20 mg とし、その後、1 日投与量を許容可能な 5、10、20、30 又は 40 mg のいずれかに調節する投与法で、個々の ITP 患者の血小板数に基づき、血小板反応を最適化して維持することとした。本用法・用量は、血小板反応が速やかに得られ、6 ヵ月のコア期の治療期間中に効果が維持できるよう設定された。

慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）では、目標血小板数（50～150×10^9/L）を維持するため、アバトロンボパグの 1 日投与量を調節できるよう含量の異なる製剤（5、10 及び 20 mg 錠）を用いた。しかし、市販製剤は 20 mg 錠のみであることから、慢性 ITP 患者の血小板数に基づいてアバトロンボパグの 1 回投与量又は投与頻度の変更により用量を調節する申請用法・用量を裏付けるため、PK/PD のシミュレーションを実施した（AVA-PKPD-ITP-001、Figure 18）。本アプローチは、アバトロンボパグの 1 回投与量又は投与頻度の変更による用量調節を裏付ける PK/PD モデリングデータ並びに TPO 受容体作動薬の作用機序及び血小板産生に対する PD 作用によってさらに裏付けられた（Jenkins, 2007）。

血小板の成熟に必要な時間と循環血中血小板の半減期により、望ましい PD 作用を得るために血漿中アバトロンボパグ濃度を毎日一定とする必要はない。血漿中アバトロンボパグの消失半減期は約 19 時間である。ITP 患者の血小板の平均寿命（標準偏差）は 2.5 日（±1.9 日）であり、母集団 PK/PD 最終モデルの推定値と一致していた（Louwes, 1999）。したがって、血漿中アバトロンボパグの消失半減期ではなく、血小板数の変動に影響を与える可能性の高い血小板成熟及びターンオーバーの速度の個人差が PD 作用の律速段階となる。

第 3 相試験（302 及び 305 試験）は目標血小板数を 50～150×10^9/L としたが、母集団 PK/PD モデルでは、既承認の TPO 受容体作動薬であるロミプロスチム及びエルトロンボパグと同様に、血小板数を 50～200×10^9/L に維持することを目標とした。また、日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）でも、目標血小板数を 50～200×10^9/L とした。

エルトロンボパグの推奨投与法は、血小板数に基づく含量の異なる錠剤（12.5、25、50 及び 75 mg）を用いた投与量の増減及び投与中断であるが、投与頻度の変更による投与法も実臨床で用いられている。公表されているエルトロンボパグを用いた長期投与試験（EXTEND）では、含量の異なる錠剤が利用可能であるにもかかわらず、被験者の 36%（108/302 例）は、血小板数を目標範囲に維持するために、25 mg の隔日投与又はそれ以下の頻度で投与を行ったことが報告されている（Wong, 2017）。

用量調節のシミュレーションの結果、血小板数 50～200×10^9/L を達成する被験者の割合を経時的に最大化する目標を達成するために、アバトロンボパグの投与量及び／又は投与頻度を調節する投与法が支持された（AVA-PKPD-ITP-001、Section 3.4.2）。2 種類のアバトロンボパグの用量［20 mg（1 錠）又は 40 mg（2 錠）］と種々の投与頻度（1 日 1 回、週 3 回、週 2 回及び週 1 回）の組み合わせにより、アバトロンボパグの 1 週間の総投与量を効果的に 20、40、60、140 mg、200～280 mg に調節できることが示された（表 2.7.2-15）。血小板数のモニタリング頻度は、主に慢性 ITP 患者での血小板成熟及びターンオーバーの速度により決まり、PK の差が影響する可能性は低い。

したがって、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの推奨開始用量は 20 mg を 1 日 1 回食後に投与であり、薬物相互作用の結果に基づき、開始用量を以下のとおり調節する。

- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下で、アバトロンボパグの開始用量を 40 mg 1 日 1 回投与に調節
- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬併用投与下で、アバトロンボパグの開始用量を 20 mg 週 3 回投与に調節

その後、目標血小板数を維持するため、表 2.7.2-16 に示したとおり、患者の血小板数に基づき、投与量及び／又は投与頻度を調節する申請用法・用量が推奨される。

これらの投与法を用いて PK/PD をシミュレーションした結果、アバトロンボパグを投与された被験者の 86%で血小板数が目標値（50～200×10^9/L）の範囲内に入ると予測された。

表 2.7.2-16　慢性 ITP 患者に対する血小板数別のアバトロンボパグの推奨用量調節方法

血小板数 ($\times 10^9$/L)	用量調節又は処置
50 未満（アバトロンボパグを 2 週間以上投与後）	表 2.7.2-17 の用量レベルを 1 段階ずつ上げる。 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。
200 以上 400 以下	表 2.7.2-17 の用量レベルを 1 段階ずつ下げる。 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。
400 超	アバトロンボパグの休薬。 血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。 血小板数が 150×10^9/L 未満の場合は表 2.7.2-17 の用量レベルを 1 段階下げて投与を再開。
50 未満（アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、4 週間投与後）	アバトロンボパグの投与中止。
400 超（アバトロンボパグ 20 mg を週 1 回、2 週間投与後）	アバトロンボパグの投与中止。

注：アバトロンボパグ投与中は、血小板数が安定するまでは週ごとに血小板数を評価し、その後は月ごとに測定する。
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 11.

表 2.7.2-17　慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの用量レベル

用量	用量レベル
40 mg を 1 日 1 回投与	6
40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与	5
20 mg を 1 日 1 回投与*	**4**
20 mg を週 3 回投与	3
20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与	2
20 mg を週 1 回投与	1

*初回投与用量（CYP2C9 及び CYP3A4 の強い又は中程度の誘導薬、又は強い又は中程度の阻害薬を服用している被験者を除く）
慢性 ITP 患者での CYP2C9 及び CYP3A4 の強い又は中程度の誘導薬、又は強い又は中程度の阻害薬併用時のアバトロンボパグの推奨用量の調節は表 2.7.2-12 参照

上述の用法・用量を 307 試験にも適用した。日本人慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの曝露量は外国人慢性 ITP 患者と比較して高値であった。この曝露量の差は、体重の違いに起因すると考えられる。一方、体重はアバトロンボパグによる血小板数の変化にほとんど影響しないことが確認されている。また、日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）と外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）で得られた有効性及び安全性の結果は、両人種間で一貫していた。これらのことから、人種の違いによるアバトロンボパグの用量調節は不要と考える。

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験はない。

2.7.2.5　要約及び結論

慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験のデータを用いてアバトロンボパグの PK 及び PD プロファイルを評価し、PK 及び PK/PD に影響を及ぼす可能性のある要因を特定した。

慢性 ITP 患者の有効性及び安全性データは、母集団 PK/PD シミュレーション結果とともに、目標血小板数 50～200×10^9/L を達成する被験者の割合を経時的に最大化するために、表 2.7.2-16 に示した用量調節を伴うアバトロンボパグ 20 mg の開始用量の設定を支持するものであった。この用法・用量を 307 試験にも適用した。307 試験の母集団 PK/PD 解析の結果は更新前の母集団 PK/PD 解析の結果（Model 32）と一貫していた。

2.7.2.5.1　母集団薬物動態及び曝露量-反応関係

慢性 ITP 患者を対象とした母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析で得られた臨床薬理に関する主要な所見を以下に示す。

- 健康被験者及び慢性 ITP 患者でのアバトロンボパグの PK モデルは、吸収部位コンパートメント（腸管）への 0 次流入に続く、中心コンパートメント（血漿及び血漿と迅速平衡状態にある組織）での 1 次吸収及び排泄を伴う 1 コンパートメントモデルにより適切に記述された。
- 製剤は Ka 及びバイオアベイラビリティに対する有意な共変量であった。体重は CL/F1 及び V/F1 に対する有意な共変量であった。強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬、並びに強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬の併用投与は、CL/F1 に対する有意な共変量であった。また、被験者（健康被験者対慢性 ITP 患者）は CL/F1 に対する有意な共変量であった。
- 年齢、性別、人種、民族、食事、クレアチンクリアランス、eGFR、アルブミン、P-gp 阻害薬及び P-gp 誘導薬は、慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの PK に有意な影響を及ぼさなかった。
- 2G 製剤（市販製剤）を投与され、薬物相互作用モジュレーター（強い又は中程度の CYP3A4 又は CYP2C9 阻害薬又は誘導薬）を併用投与されなかった体重 74.0 kg の典型的な ITP 患者での、アバトロンボパグの CL/F1 及び V/F1 の母集団推定値は、それぞれ 5.74 L/hr 及び 235 L であった。
- 慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの PK/PD は、血小板産生に対するアバトロンボパグの効果が線形の 6-コンパートメント PK/PD life-span モデルにより適切に記述された。本モデルは 2 つの PK コンパートメントと 4 つの PD コンパートメントから構成

された。本モデルでベースラインの血小板数、血小板産生に対する線形薬物効果のSLOPE、Kin 及び Kout がパラメータ化された。

- ベースラインの血小板数（hockey-stick）は SLOPE に対する有意な共変量であった。
- 副腎皮質ステロイド（ITP 治療薬として）の併用及び脾臓摘出術は、アバトロンボパグの PD に有意な影響を及ぼさなかった。
- 臨床薬理試験のデータ、母集団 PK/PD 解析の結果、並びに第 2 相及び第 3 相試験の有効性及び安全性の結果は、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回投与の開始用量及び開始用量を調節する申請用法・用量を支持するものであった。
  - 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下で、目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成した慢性 ITP 患者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（45.8%）と比較して 40 mg 1 日 1 回投与に調節したときに高かった（54.4%）。
  - 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬併用投与下で、目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成した慢性 ITP 患者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（46.2%）と比較して 20 mg 週 3 回投与に調節したときにわずかに高かった（51.6%）。
- 母集団 PK/PD のシミュレーションの結果は、アバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回投与の開始用量及び血小板数の変化に応じて投与量及び／又は投与頻度を適宜調節する申請用法・用量を支持するものであった。本シミュレーションで支持された申請用法・用量を 307 試験にも適用した。307 試験の母集団 PK/PD 解析の結果は更新前の母集団 PK/PD 解析の結果（Model 32）と一貫していた。
- 初期母集団 PK/PD のシミュレーションにより、体重の違い（範囲：55～110 kg）、強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬の併用投与、及び強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬の併用投与が血小板数に及ぼす影響はわずかであることが示された。したがって、これらに該当する場合、アバトロンボパグの開始用量（20 mg を 1 日 1 回）の調節は不要と考える。
- 日本人と外国人慢性 ITP 患者の間で、体重に起因すると考えられるアバトロンボパグの曝露量の差が認められた。一方、体重はアバトロンボパグによる血小板数の変化にほとんど影響しないことから、日本人と外国人慢性 ITP 患者の間で認められた曝露量の差は臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられた。したがって、人種の違いによるアバトロンボパグの用量調節は不要と考える。

2.7.2.5.2 用法・用量の選択-添付文書での推奨事項

- 日本人患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）の結果、臨床薬理試験のデータ、母集団 PK/PD 解析の結果、並びに外国人患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の有効性及び安全性の結果は、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回投

与の開始用量及び以下のとおり開始用量を調節する申請用法・用量を支持するものであった。

・　強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下で、目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成した ITP を有する被験者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（45.8%）と比較して 40 mg 1 日 1 回投与に調節したときに高かった（54.4%）。

・　強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬併用投与下で、目標血小板数（50～200×10^9/L）を達成した ITP を有する被験者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（46.2%）と比較して 20 mg 週 3 回投与に調節したときにわずかに高かった（51.6%）。

- 母集団 PK/PD のシミュレーションの結果は、アバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回投与の開始用量及び血小板数の変化に応じて投与量及び／又は投与頻度を適宜調節する申請用法・用量を支持するものであった。本シミュレーションで支持された用法・用量を 307 試験にも適用した。307 試験の母集団 PK/PD 解析の結果は更新前の母集団 PK/PD 解析の結果（Model 32）と一貫していた。
- シミュレーションの結果、体重の違い（範囲：55～110 kg）、強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬の併用投与、及び強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬の併用投与が血小板数に及ぼす影響はわずかであることが示された。したがって、これらに該当する場合、アバトロンボパグの開始用量（20 mg を 1 日 1 回）の調節は不要と考える。