

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

### トロンボポエチン受容体作動薬 アバトロンボパグ錠

# ドプテレット® 錠 20 mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アバトロンボパグマレイン酸塩 23.6mg (アバトロンボパグとして 20mg)
一般名	和名：アバトロンボパグマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Avatrombopag Maleate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年3月27日 薬価基準収載年月日：2023年5月24日 販売開始年月日：2023年6月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社 発売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-114-936 FAX：03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.asahikasei-pharma.co.jp">https://www.asahikasei-pharma.co.jp</a>

本 IF は 2023 年 6 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



(01)14987153095011

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	35
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	36
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	36
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	38
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	38
II. 名称に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
2. 一般名	5	5. 重要な基本的注意とその理由	38
3. 構造式又は示性式	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
4. 分子式及び分子量	5	7. 相互作用	41
5. 化学名(命名法)又は本質	5	8. 副作用	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
III. 有効成分に関する項目	7	10. 過量投与	42
1. 物理化学的性質	7	11. 適用上の注意	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	44
IV. 製剤に関する項目	8	1. 薬理試験	44
1. 剤形	8	2. 毒性試験	45
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	49
3. 添付溶液の組成及び容量	8	1. 規制区分	49
4. 力価	8	2. 有効期間	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	49
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	6. 同一成分・同効薬	49
9. 溶性	9	7. 国際誕生年月日	49
10. 容器・包装	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49
11. 別途提供される資材類	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	49
12. その他	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
V. 治療に関する項目	10	11. 再審査期間	50
1. 効能又は効果	10	12. 投薬期間制限に関する情報	50
2. 効能又は効果に関連する注意	10	13. 各種コード	50
3. 用法及び用量	10	14. 保険給付上の注意	50
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	51
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	51
VI. 薬効薬理に関する項目	26	2. その他の参考文献	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	XII. 参考資料	53
2. 薬理作用	26	1. 主な外国での発売状況	53
VII. 薬物動態に関する項目	31	2. 海外における臨床支援情報	54
1. 血中濃度の推移	31	XIII. 備考	57
2. 薬物速度論的パラメータ	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	57
3. 母集団(ポピュレーション)解析	33	2. その他の関連資料	57
4. 吸収(外国人データ) <sup>15)</sup>	34		
5. 分布	34		
6. 代謝	35		
7. 排泄(外国人データ) <sup>15)</sup>	35		

## 略 語 表

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
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 <sub>0-inf</sub>	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 <sub>0-t</sub>	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
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	－
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
c-Mpl	MPL, thrombopoietin receptor	トロンボポエチン受容体
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
D1	duration of zero-order absorption	0 次吸収時間
dV/dt <sub>max</sub>	maximum upstroke velocity	最大立ち上がり速度
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%有効濃度
ECL	enterochromaffin-like	消化管クロム親和性細胞様
F1	factor for bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	すべてのランダム割り付けされた被験者集団
GP	glycoprotein	糖蛋白質
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IIV	inter-individual variability	個体間変動
INR	international normalized ratio	国際標準化比
Ka	absorption rate constant	1 次の吸収速度定数
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MELD	Model for End-Stage Liver Disease	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
rhTPO	recombinant human thrombopoietin	組換え型ヒトトロンボポエチン
rm IL-3	recombinant murine interleukin-3	組換え型マウスインターロイキン-3
t <sub>1/2</sub>	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TACE	trans arterial chemoembolisation	化学塞栓療法
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt	経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
T <sub>max</sub>	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	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アバトロンボパグ（製品名：ドプテレット、一般名：アバトロンボパグマレイン酸塩）は、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球への増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく TPO 受容体に結合し、血小板産生を促進する。

血小板減少症は慢性肝疾患の患者に多くみられる合併症であり、発現機序には門脈圧上昇に伴う脾腫（血小板貯留）、肝機能低下に伴う TPO 産生低下（血小板産生の低下）、肝炎ウイルスによる骨髄抑制など複数の要因が関与しており<sup>1)</sup>、肝疾患の進行に伴って悪化する。血小板産生の主要な生理的調節因子である TPO は肝臓で産生されるため、慢性肝疾患の肝障害が進行すると、TPO 産生量が減少して血小板産生の減少、そして血小板減少症に至る。通常、慢性肝疾患患者では診断及び治療のため年に 1~3 回の侵襲的処置を必要とし、このような処置は出血リスクを伴うことから、慢性肝疾患患者を管理する上で血小板減少症は重大な課題となっている。

慢性肝疾患に伴う血小板減少症の標準治療は血小板輸血であり、出血リスクを予防的に低減するために診断的又は治療的処置の直前に行うことが多いとされている。待機的な観血の手技に対する予防的な血小板輸血の選択は、血小板数や臨床ガイドライン、さらに実施する処置の出血リスクに基づいて医師が臨床的に判断する。このような患者では、血小板減少症に対して有効な治療が行われなければ、待機的な観血の手技に伴って重大で止血困難な出血が起き、入院期間の延長や合併症の発症に至る可能性がある。また、慢性肝疾患患者では、凝固障害や食道・胃静脈瘤を合併する場合があります、これに伴う自然出血のリスクも考慮すべき重要なポイントである。血小板減少症に伴う出血に対する緊急対応としての治療法に血小板輸血がある。血小板輸血には、繰り返し施術した場合に血小板輸血不応状態に至ることがあり、施術時の入院期間の延長、出血リスクの増加、生存率の低下及び医療コストの増加を伴うことがある。

TPO 受容体作動薬は血小板減少症に対して血小板輸血に代わる治療の選択肢である。厚生労働省が発行した「血液製剤の使用指針」の血小板濃厚液の適正使用では、待機的手術患者の使用について「TPO 受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する」<sup>2)</sup>と記載されている。また「肝硬変診療ガイドライン 2020」の Q&A では「待機的な観血の手技を予定している肝硬変患者における血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬の投薬を推奨する」と記載され、推奨レベルは強（合意率 100%）、エビデンスレベルは B とされている<sup>3)</sup>。

この度、日本人を含む国際共同第 3 相試験（311 試験：ADAPT-2 試験）及び海外第 3 相試験（310 試験：ADAPT-1 試験）において、待機的な観血の手技を予定する血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者に対するアバトロンボパグの有効性及び安全性が確認されたことから、2023 年 3 月に「待機的な観血の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」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子の TPO 受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球の増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく TPO 受容体に結合し、血小板産生を促進する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) 国際共同第 3 相試験（311 試験：ADAPT-2 試験）及び海外第 3 相試験（310 試験：ADAPT-1 試験）では、待機的な観血の手技を予定する血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者 [18 歳以上、ベースラインの平均血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満、スクリーニング時の Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコアが 24 以下] に対して、アバトロンボパグは「ランダム割付けから待機的な観血の手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合」におけるプラセボに対する優越性が検証された（主要評価項目）。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
  - ・ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ $\mu$ L 未満）

【国際共同第3相試験 (311 試験)】

プラセボ群 34.9% (15/43 例)、ドプテレット 60mg 群 68.6% (48/70 例)、群間差は 33.7% (95%CI : 15.8, 51.6) ( $p=0.0006^*$ )

【海外第3相試験 (310 試験)】

プラセボ群 22.9% (11/48 例)、ドプテレット 60mg 群 65.6% (59/90 例)、群間差は 42.6% (95%CI : 27.2, 58.1) ( $p<0.0001^*$ )

- ・ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満)

【国際共同第3相試験 (311 試験)】

プラセボ群 33.3% (11/33 例)、ドプテレット 40mg 群 87.9% (51/58 例)、群間差は 54.6% (95%CI : 36.5, 72.7) ( $p<0.0001^*$ )

【海外第3相試験 (310 試験)】

プラセボ群 38.2% (13/34 例)、ドプテレット 40mg 群 88.1% (52/59 例)、群間差は 49.9% (95%CI : 31.6, 68.2) ( $p<0.0001^*$ )

待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定

※ : 有意水準  $\alpha=0.05$

- 3) 副次評価項目である「待機的な観血的手技日に血小板数が目標とした 50,000/ $\mu$ L 以上に達した被験者の割合」において、各コホートの両群間に有意差が認められた。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- ・ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満)

【国際共同第3相試験 (311 試験)】

プラセボ群 7.0% (3/43 例)、ドプテレット 60mg 群 67.1% (47/70 例)、群間差は 60.2% (95%CI : 46.8, 73.5) ( $p<0.0001^*$ )

【海外第3相試験 (310 試験)】

プラセボ群 4.2% (2/48 例)、ドプテレット 60mg 群 68.9% (62/90 例)、群間差は 64.7% (95%CI : 53.6, 75.8) ( $p<0.0001^*$ )

- ・ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満)

【国際共同第3相試験 (311 試験)】

プラセボ群 39.4% (13/33 例)、ドプテレット 40mg 群 93.1% (54/58 例)、群間差は 53.7% (95%CI : 35.8, 71.6) ( $p<0.0001^*$ )

【海外第3相試験 (310 試験)】

プラセボ群 20.6% (7/34 例)、ドプテレット 40mg 群 88.1% (52/59 例)、群間差は 67.5% (95%CI : 51.6, 83.4) ( $p<0.0001^*$ )

待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定

※ : 有意水準  $\alpha=0.05$

- 4) 副次評価項目である「ベースラインから待機的な観血的手技日までの血小板数の変化量」において、各コホートの両群間に有意差が認められた。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- ・ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満)

【国際共同第3相試験 (311 試験)】

プラセボ群 3,000/ $\mu$ L、ドプテレット 60mg 群 31,300/ $\mu$ L、群間差は 25,400/ $\mu$ L (95%CI : 19,500, 32,000) ( $p<0.0001^*$ )

【海外第3相試験 (310 試験)】

プラセボ群 800/ $\mu$ L、ドプテレット 60mg 群 32,000/ $\mu$ L、群間差は 27,500/ $\mu$ L (95%CI : 22,500, 32,500) ( $p<0.0001^*$ )

- ・ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満)

【国際共同第3相試験 (311 試験)】

プラセボ群 5,900/ $\mu$ L、ドプテレット 40mg 群 44,900/ $\mu$ L、群間差は 36,300/ $\mu$ L (95%CI : 25,500, 45,500) ( $p<0.0001^*$ )

【海外第3相試験 (310 試験)】

プラセボ群 1,000/ $\mu$ L、ドプテレット 40mg 群 37,100/ $\mu$ L、群間差は 33,000/ $\mu$ L (95%CI : 25,500, 41,500) ( $p<0.0001^*$ )

Wilcoxon の順位和検定

※：有意水準  $\alpha=0.05$

- 5) 用法は、1日1回、5日間食後の経口投与である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- 6) 国際共同第3相試験（311試験）において、ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ $\mu$ L未満）における副作用はプラセボ群 20.9%（9/43例）、アバトロンボパグ 60mg 群 8.6%（6/70例）、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ $\mu$ L以上 50,000/ $\mu$ L未満）における副作用はプラセボ群 6.1%（2/33例）、アバトロンボパグ 40mg 群 7.0%（4/57例）に認められた。海外第3相試験（310試験）において、ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ $\mu$ L未満）における副作用はプラセボ群 14.6%（7/48例）、アバトロンボパグ 60mg 群 13.5%（12/89例）、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ $\mu$ L以上 50,000/ $\mu$ L未満）における副作用はプラセボ群 6.3%（2/32例）、アバトロンボパグ 40mg 群 6.9%（4/58例）に認められた。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
- なお、重大な副作用として、血栓症、血栓塞栓症〔門脈血栓症（0.5%）〕があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMPの概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

安全性検討事項											
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】									
血栓症／血栓塞栓症	骨髄線維症 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C) 患者における安全性 血液悪性腫瘍の進行	再投与時の安全性									
有効性に関する検討事項											
該当なし											
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>市販直後調査 製造販売後データベース調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査 製造販売後データベース調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布
医薬品安全性監視計画の概要											
通常の医薬品安全性監視活動											
追加の医薬品安全性監視活動											
市販直後調査 製造販売後データベース調査											
有効性に関する調査・試験の計画の概要											
リスク最小化計画の概要											
通常のリスク最小化活動											
追加のリスク最小化活動											
市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布											



該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ドプテレット錠 20mg

(2) 洋名

Doptelet tablets

(3) 名称の由来

該当資料なし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アバトロンボパグマレイン酸塩（JAN）

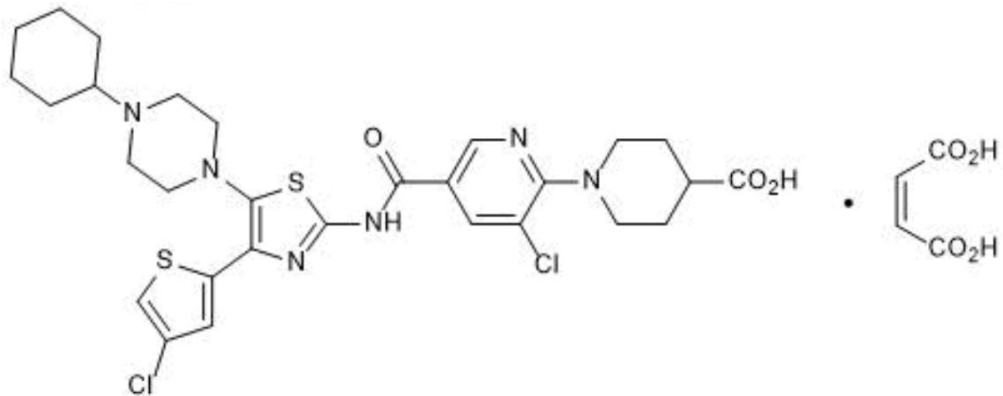
(2) 洋名（命名法）

Avatrombopag Maleate（JAN）

(3) ステム

-trombopag

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>•C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：765.73

### 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：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 monomaleate

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

E5501、AKR-501、YM477、YM-301477

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末

##### (2) 溶解性

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、*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）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、*tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：218°C（マレイン酸の離脱）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.8、3.6 及び 8.4

##### (6) 分配係数

分配係数（logD）：>4.0（pH3~9、1-オクタノール/水）

##### (7) その他の主な示性値

該当なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験（25°C/60%RH、60 ヶ月）及び加速試験（40°C/75%RH、6 ヶ月）を実施した結果、安定であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤型	淡黄色のフィルムコーティング錠
形状	 表面          裏面          側面
	直径：約 7.6mm 厚さ：約 3.8mm 質量：約 172mg

#### (3) 識別コード

AVA20

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中アバロンボパグマレイン酸塩 23.6mg（アバロンボパグとして 20mg）を含有
添加剤	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の潜在的な分解物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミニウムフィルム／アルミニウム箔	60 ヶ月	安定
加速試験	40°C	75%RH	ブリスター包装	6 ヶ月	安定

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

45 分間の Q 値は 80%（パドル法）

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

10 錠 [10 錠（ブリスターシート）×1] /箱

15 錠 [15 錠（ブリスターシート）×1] /箱

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ブリスターシート：アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血の手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。

5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血の手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

日本人を含む国際共同第3相試験(311試験:ADAPT-2試験)及び海外第3相試験(310試験:ADAPT-1試験)では、待機的な観血の手技を予定する血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者に対してアバトロンボパグの有効性及び安全性が検討された。これらの臨床試験ではランダム化前期間において、血小板数が2回測定(2回の測定がいずれも60,000/ $\mu$ L以下、2回の測定の平均値50,000/ $\mu$ L未満)され、ベースラインの血小板数が低いコホート(40,000/ $\mu$ L未満)又はベースラインの血小板数が高いコホート(40,000/ $\mu$ L以上50,000/ $\mu$ L未満)の患者にアバトロンボパグ又はプラセボが投与された。しかし、血液製剤の使用指針<sup>2)</sup>では血小板数の減少のみに基づいて血小板輸血を決定すべきではないとされている。したがって、血小板数などの臨床検査値や臨床症状から出血のリスクが高いと考えられる場合に使用することとした。

(参考)厚生労働省医薬・生活衛生局:血液製剤の使用指針(平成31年3月)<sup>2)</sup>

#### IV 血小板濃厚液の適正使用

##### 3. 使用指針

血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度および合併症の有無により決定することを基本とする。特に、血小板数の減少は重要ではあるが、そのみから安易に一律に決定すべきではない。出血ないし出血傾向がみられる場合は、必要に応じて凝固・線溶系の検査などを行い、血小板数の減少または機能異常によるものではない場合(特に血管損傷)には、血小板輸血の適応とはならない。なお、本指針に示された血小板数の設定はあくまでも目安であって、全ての症例に合致するものではないことに留意すべきである。

血小板輸血を行う場合には、事前に血小板数を測定する。血小板輸血の適応を決定するに当たって、血小板数と出血症状の大略の関係を理解しておく必要がある。

一般に、血小板数が5万/ $\mu$ L以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはない。

血小板数が2~5万/ $\mu$ Lでは、時に出血傾向を認めることがあり、止血困難な場合には血小板輸血が必要となる。血小板数が1~2万/ $\mu$ Lでは、時に重篤な出血をみることがあり、血小板輸血が必要となる場合がある。血小板数が1万/ $\mu$ L未満ではしばしば重篤な出血をみることがあるため、血小板輸血を必要とする。

しかし、慢性に経過している血小板減少症(再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など)で、他に出血傾向を来す合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が5千~1万/ $\mu$ Lであっても、血小板輸血なしで重篤な出血を来すことはまれなことから、血小板輸血は極力避ける。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を1日1回、5日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満：40mg  
投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 未満：60mg

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<基本的な薬物動態と作用発現までの時間>

アバトロンボパグの薬物動態学的挙動は日本人と日本人以外で同様であった。アバトロンボパグは、市販予定製剤である第2世代(2G)製剤を用いて検討した最高用量の80mgまで、線形の薬物動態を示した。2G製剤を経口投与したときの血漿中濃度推移は、投与後すぐに(0.5~0.75時間)検出可能な値となり、投与後6~8時間でピークに達した。アバトロンボパグの半減期は、用量及び時間に関係なく平均約19時間であり、1日1回投与に適していた。母集団薬物動態解析で推定した分布容積は大きく、細胞内に分布すると考えられる。アバトロンボパグは主に糞中に排泄され、投与量の約88%を占めた。

第1相試験では投与開始後3~5日以内に血小板数の増加がみられた。薬力学的作用は、10mgの低用量アバトロンボパグを経口懸濁液として健康被験者に単回投与した場合でも明らかであった。

待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした202試験では、最長7日間のアバトロンボパグ1日1回経口投与の有効性、安全性及び母集団薬物動態が評価された。本試験では血小板数は予測どおりに増加し、ベースラインからの平均変化量は初回投与後Day10~14に最大となり、平均血小板数はDay25~30にベースライン値に戻った。血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者を対象とした204試験では、アバトロンボパグ1日1回5日間経口投与の有効性、安全性及び薬物動態が評価された。本試験でも同様に、血小板数の増加は予測どおりで、ベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグの各用量群で初回投与後Day10(+3)に最大となり、平均血小板数はDay35(+7)までにベースライン値に戻った。

待機的な観血的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象とした国際共同第3相試験(311試験)及び海外第3相試験(310試験)では、アバトロンボパグ1日1回経口投与の有効性及び安全性が評価された。第3相試験の試験ごとのデータ及び併合データでも、同様の血小板数の増加パターンが認められた。2つのアバトロンボパグ群(40mg及び60mg)のいずれでも、平均血小板数は1日1回投与の5日目の5~8日後に当たるDay10~13に最高となり、Day35(+3)にほぼベースライン値に戻った。

<食事の影響>

日本人及び白人の健康被験者を対象にした018試験ではアバトロンボパグ単回投与の薬物動態及び薬力学的作用を評価し、食事の影響を最終的に評価した。高脂肪食又は低脂肪食の摂取後にアバトロンボパグを投与したとき、アバトロンボパグの吸収速度や吸収量に影響はなかったが、食事の種類にかかわらず、食後投与は空腹時投与と比較して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最大50%低下させた。したがって、アバトロンボパグは食後投与が推奨される。

<第3相試験で評価する用量の選択>

第3相試験の用量を選択するための母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析は、202試験のデータを用いて実施した。第2相試験では、5日間投与レジメンで毎日同じ用量で投与した場合とDay1にローディングドーズを行った場合と同程度の総投与量で比較して、ローディングドーズを行っても血小板数への効果に対して利点がないことが示されたことから、第3相試験ではローディングドーズを行わないこととした。血小板数に対するシミュレーション結果から、ベースラインの血小板数が低い(40,000/ $\mu$ L未満)被験者と高い(40,000/ $\mu$ L以上50,000/ $\mu$ L未満)被験者に対して異なる用量を用いると、各コホートで同程度のレスポンスが得られる利点が示された。ベースラインの血小板数が異なる2つのコホート、すなわち60mgを5日間投与するコホートと40mgを5日間投与するコホートで、それぞれ89%及び91%の被験者がDay12に目標の血小板数50,000/ $\mu$ L以上を達成すると推定された。

<用量反応に関する情報>

第3相試験において、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ60mg群、高いコホートの40mg群のいずれでも、平均血小板数は投与4日目(Day4)に増加し始め、Day10~13(待機的な観血的手技日)に50,000/ $\mu$ Lを超える最高値となった。第3相試験の併合データでも同様に、2つのアバトロンボパグ群(40mg及び60mg)のいずれでも、平均血小板数は1日1回5日間投与の5~8日後に当たるDay10~13に最高となり、その後減少して、Day35(+3)にほぼベースライン値に戻った。血小板数をベースラインの50,000/ $\mu$ L未満から予測可能で一時的な増加をさせ、待機的な観血的手技日までに目標値(50,000/ $\mu$ L以上)に達するようにするためには、



薬物動態/薬力学モデルから 5 日間投与が適切と考えられた。また、待機的な観血の手技日に目標の血小板数に達する患者を最大にするるとともに、血栓・塞栓イベントのリスクが高まる 200,000/ $\mu\text{L}$  以上<sup>4)</sup> となる患者を最小限に抑えるために、ベースラインの血小板数によって異なる用量とすること [血小板数が低い患者 (40,000/ $\mu\text{L}$  未満) には 60mg、血小板数が高い患者 (40,000/ $\mu\text{L}$  以上 50,000/ $\mu\text{L}$  未満) には 40mg] が適切と考えられた。202 試験で得られた知見に基づき、日本人患者を対象とした 204 試験でアバロンボバグ 20mg、40mg 及び 60mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの血小板数に対する効果を検討した。待機的な観血の手技日の血小板数が 50,000/ $\mu\text{L}$  以上に達し、かつベースラインからの変化量が 20,000/ $\mu\text{L}$  以上となった被験者の割合 (主要評価項目) は、プラセボ群 9.1% に比べて 40mg 群 63.6% 及び 60mg 群 40.0% で有意に高かった ( $p < 0.025$ 、Shirley-Williams 検定)。また、待機的な観血の手技日の血小板数のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 3,320/ $\mu\text{L}$ 、20mg 群で 12,710/ $\mu\text{L}$ 、40mg 群で 38,140/ $\mu\text{L}$ 、60mg 群で 27,050/ $\mu\text{L}$  であり、上述の被験者の割合と同様に、40mg 群及び 60mg 群でプラセボ群より有意に大きかった (それぞれ  $p = 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。これらの結果に基づき、アバロンボバグ 40mg 及び 60mg の 1 日 1 回投与は血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対する有効な治療法となることが示唆された。日本人を含む国際共同第 3 相試験 (311 試験) において、ランダム割り付けから待機的な観血の手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合 (主要評価項目) は、ベースラインの血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれでも、アバロンボバグ群 (40mg 又は 60mg) のほうがプラセボ群より有意に高かった [血小板数が高いコホート: 40mg 群 87.9%、プラセボ群 33.3% ( $p < 0.0001$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)、血小板数が低いコホート: 60mg 群 68.6%、プラセボ群 34.9% ( $p = 0.0006$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)]。待機的な観血の手技日に血小板数が目標の 50,000/ $\mu\text{L}$  以上となった被験者の割合も、2 つのコホートのいずれでもアバロンボバグ群 (40mg 又は 60mg) のほうがプラセボ群より有意に高かった [血小板数が高いコホート: 40mg 群 93.1%、プラセボ群 39.4% ( $p < 0.0001$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)、血小板数が低いコホート: 60mg 群 67.1%、プラセボ群 7.0% ( $p < 0.0001$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)]。さらに、待機的な観血の手技日の血小板数のベースラインからの変化量は、2 つのコホートのいずれでもアバロンボバグ群 (40mg 又は 60mg) のほうがプラセボ群より有意に大きかった [血小板数が高いコホート: 40mg 群 44,900/ $\mu\text{L}$ 、プラセボ群 5,900/ $\mu\text{L}$  ( $p < 0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定)、血小板数が低いコホート: 60mg 群 31,300/ $\mu\text{L}$ 、プラセボ群 3,000/ $\mu\text{L}$  ( $p < 0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定)]。

#### <日本人部分集団>

アバロンボバグの薬物動態が日本人と日本人以外で同様であることから、国際共同試験に基づいて本剤の用法・用量を設定することは妥当であると考えられた。311 試験の日本人部分集団において、ランダム割り付けから待機的な観血の手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合 (主要評価項目) は、ベースラインの血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれでも、アバロンボバグ群 (40mg 又は 60mg) のほうがプラセボ群より有意に高かった [血小板数が高いコホート: 40mg 群 100%、プラセボ群 28.6% ( $p = 0.0020$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)、血小板数が低いコホート: 60mg 群 71.4%、プラセボ群 10.0% ( $p = 0.0022$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)]。待機的な観血の手技日に血小板数が目標の 50,000/ $\mu\text{L}$  以上となった被験者の割合も、2 つのコホートのいずれでもアバロンボバグ群 (40mg 又は 60mg) のほうがプラセボ群より有意に高かった [血小板数が高いコホート: 40mg 群 100%、プラセボ群 42.9% ( $p = 0.0134$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)、血小板数が低いコホート: 60mg 群 71.4%、プラセボ群 0% ( $p = 0.0002$ 、待機的な観血の手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)]。さらに、待機的な観血の手技日の血小板数のベースラインからの変化量は、2 つのコホートのいずれでもアバロンボバグ群 (40mg 又は 60mg) のほうがプラセボ群より有意に大きかった [血小板数が高いコホート: 40mg 群 39,500/ $\mu\text{L}$ 、プラセボ群 -1,300/ $\mu\text{L}$  ( $p = 0.0005$ 、Wilcoxon の順位和検定)、血小板数が低いコホート: 60mg 群 31,300/ $\mu\text{L}$ 、プラセボ群 100/ $\mu\text{L}$  ( $p = 0.0003$ 、Wilcoxon の順位和検定)]。以上の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本人患者でも、アバロンボバグ 40mg 及び 60mg の 1 日 1 回投与は慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する有効な治療法となり得ることが示された。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は観血の手技の施行予定日の 10~13 日前を目安に開始すること。

7.2 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。

(解説)

7.1 臨床試験結果から設定した。

7.2 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていないことから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

Phase 試験 ID	試験の標題	日本人/ 外国人	対象	試験の 目的	被験者数	アバロンボバグ
第1相 018 試験	日本人及び白人の健康被験者を対象としたアバロンボバグ単回投与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	日本人 及び 外国人	健康被験者	薬物動態/ 薬力学 安全性	48 例 (日本人、 外国人、 各 24 例)	アバロンボバグ 2G 製剤 (ドプテレット) 20mg (1×20mg 錠)、40mg (2×20mg 錠)、60mg (3×20mg 錠)、単回投与
第2相 202 試験	待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として最長7日間のアバロンボバグ1日1回経口投与の有効性、安全性及び母集団薬物動態を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	外国人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 薬物動態/ 薬力学	130 例	アバロンボバグ第1世代 (1G) /2G 製剤 コホート A (1G) : 100mg を投与後 20mg、40mg、80mg を1日1回6日間投与、又はプラセボを1日1回7日間投与 コホート B (2G) : 80mg を投与後 10mg を1日1回6日間投与、又は 20mg を1日1回3日間投与後プラセボを1日1回3日間投与又はプラセボを1日1回7日間投与
第2相 204 試験	血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者を対象としたアバロンボバグ1日1回5日間経口投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	日本人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 薬物動態/ 薬力学	39 例	アバロンボバグ 2G 製剤 ベースラインの血小板数が低いコホート : 20mg、40mg、60mg、プラセボ、1日1回5日間投与 ベースラインの血小板数が高いコホート : 20mg、40mg、プラセボ、1日1回5日間投与
第3相 310 試験 : ADAPT-1 試験	待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者を対象としたアバロンボバグ1日1回5日間経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム	外国人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 薬物動態/ 薬力学	231 例	アバロンボバグ 2G 製剤 ベースラインの血小板数が低いコホート : 60mg (3×20mg 錠)、プラセボ、1日1回5日間投与 ベースラインの血小板数が高いコホート : 40mg (2×20mg 錠)、プラセボ、1日1回5日間投与

	化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験					
第3相 311試験： ADAPT-2 試験	待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ1日1回5日間経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	日本人及び外国人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 薬物動態/薬力学	204例 (日本人 50例)	アバトロンボパグ2G製剤 ベースラインの血小板数が低いコホート： 60mg (3×20mg錠)、プラセボ、1日1回5日間投与 ベースラインの血小板数が高いコホート： 40mg (2×20mg錠)、プラセボ、1日1回5日間投与

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を1日1回、5日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が40,000/μL以上50,000/μL未満：40mg 投与開始前の血小板数が40,000/μL未満：60mg」である。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### 2) 薬力学的試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

## (3) 用量反応探索試験

・国内第2相試験 (204試験)<sup>5)</sup>

目的	血小板減少症を伴う日本人の慢性肝疾患患者を対象として、待機的な観血的手技日 [Day 10 (+3)] の血小板数が50,000/μL以上で、かつベースラインから20,000/μL以上増加した被験者の割合を評価することにより、アバトロンボパグの血小板数に対する効果を検討する。
試験デザイン	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
対象	血小板減少症を伴う日本人の慢性肝疾患患者39例
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上</li> <li>・ベースラインの平均血小板数が50,000/μL未満</li> <li>・MELDスコアが24以下</li> <li>・ベラパミル以外のP-糖蛋白質 (P-gp) 阻害剤を服用している場合は、スクリーニング検査前7日間の用量に変更がない</li> <li>など</li> </ul>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動脈又は静脈の血栓症 (部分閉塞又は完全閉塞を含む) の病歴を有する</li> <li>・スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症 (部分閉塞又は完全閉塞) の現病を有するエビデンスが認められている [超音波断層検査で確認する。超音波断層検査では十分な観察ができない場合には、コンピュータ断層撮影 (CT) スキャン又は磁気共鳴画像法 (MRI) 検査を実施する]</li> <li>・スクリーニング時の門脈血流速度が10cm/s未満</li> <li>・治療困難な肝性脳症</li> <li>・Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 病期分類C又はDの (全身化学療法が必要な) 肝細胞癌</li> <li>など</li> </ul>

試験方法	<p>ランダム化前期間に、スクリーニングのため血小板数を 2 回測定した。スクリーニング時及びベースラインの平均血小板数に応じて、「ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 未満)」又は「ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満)」のいずれかに被験者を分けた。ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 未満) ではプラセボ又はアバトロンボパグ 20mg、40mg、60mg を投与する群に 1 : 1 : 1 : 3 の比で、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満) ではプラセボ又はアバトロンボパグ 20mg、40mg を投与する群に 2 : 1 : 2 の比でランダム割り付けした (指定された症例登録センターによる中央ランダム割り付け)。</p> <p>ランダム化期間は治験薬投与期とフォローアップ期を含み、Day 1 から 1 日 1 回 5 日間治験薬を食後に経口投与した。治験薬の最終投与の 30 日後まで、臨床観察及び評価を実施した。</p> <p>予定された待機的な観血的手技及びその他の治療は、Day 10 (+3) の有効性評価で血小板数が 200,000/<math>\mu</math>L 以下のとき、治験担当医師の判断で実施することとした。</p>																																																																									
評価項目	<p>&lt;有効性評価項目&gt; 〔主要評価項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>待機的な観血の手技日 [Day 10 (+3)] の血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上で、かつベースラインから 20,000/<math>\mu</math>L 以上増加した被験者の割合 (レスポnder割合)</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象 など</li> </ul>																																																																									
結果	<p>&lt;有効性評価項目&gt; 〔主要評価項目〕</p> <p>1) レスポnder割合は、プラセボ群 9.1% (1/11 例)、アバトロンボパグ 20mg 群 28.6% (2/7 例)、40mg 群 63.6% (7/11 例)、60mg 群 40.0% (4/10 例) であった。プラセボ群と比較した群間差は、アバトロンボパグ 40mg 群及び 60mg 群で有意であったが (それぞれ <math>p=0.004^*</math>、<math>p=0.024^*</math>、Shirley-Williams 検定)、アバトロンボパグ 20mg 群では有意差は認められなかった (<math>p=0.146^*</math>、Shirley-Williams 検定)。</p> <p>※ : 有意水準片側 <math>\alpha=0.025</math></p> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <p style="text-align: right;">安全性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="400 1339 1444 2018"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ (n=11)</th> <th colspan="3">アバトロンボパグ</th> </tr> <tr> <th>20mg (n=7)</th> <th>40mg (n=11)</th> <th>60mg (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>0 (0)</td> <td>2 (28.6)</td> <td>2 (18.2)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>結膜出血</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>口渇</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>皮脂欠乏性湿疹</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>酒さ</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%), MedDRA ver. 17.1</p>		プラセボ (n=11)	アバトロンボパグ			20mg (n=7)	40mg (n=11)	60mg (n=10)	副作用	0 (0)	2 (28.6)	2 (18.2)	0 (0)	眼障害	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	結膜出血	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	胃腸障害	0 (0)	1 (14.3)	1 (9.1)	0 (0)	便秘	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	下痢	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	口渇	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	臨床検査	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	白血球数減少	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	皮脂欠乏性湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	酒さ	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)
	プラセボ (n=11)			アバトロンボパグ																																																																						
		20mg (n=7)	40mg (n=11)	60mg (n=10)																																																																						
副作用	0 (0)	2 (28.6)	2 (18.2)	0 (0)																																																																						
眼障害	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)																																																																						
結膜出血	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)																																																																						
胃腸障害	0 (0)	1 (14.3)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						
便秘	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						
下痢	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)																																																																						
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						
口渇	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						
臨床検査	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)																																																																						
白血球数減少	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)																																																																						
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						
皮脂欠乏性湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						
酒さ	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)																																																																						

	本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。
--	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバロンボパグとして以下の用量を1日1回、5日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が40,000/μL以上50,000/μL未満:40mg 投与開始前の血小板数が40,000/μL未満:60mg」である。

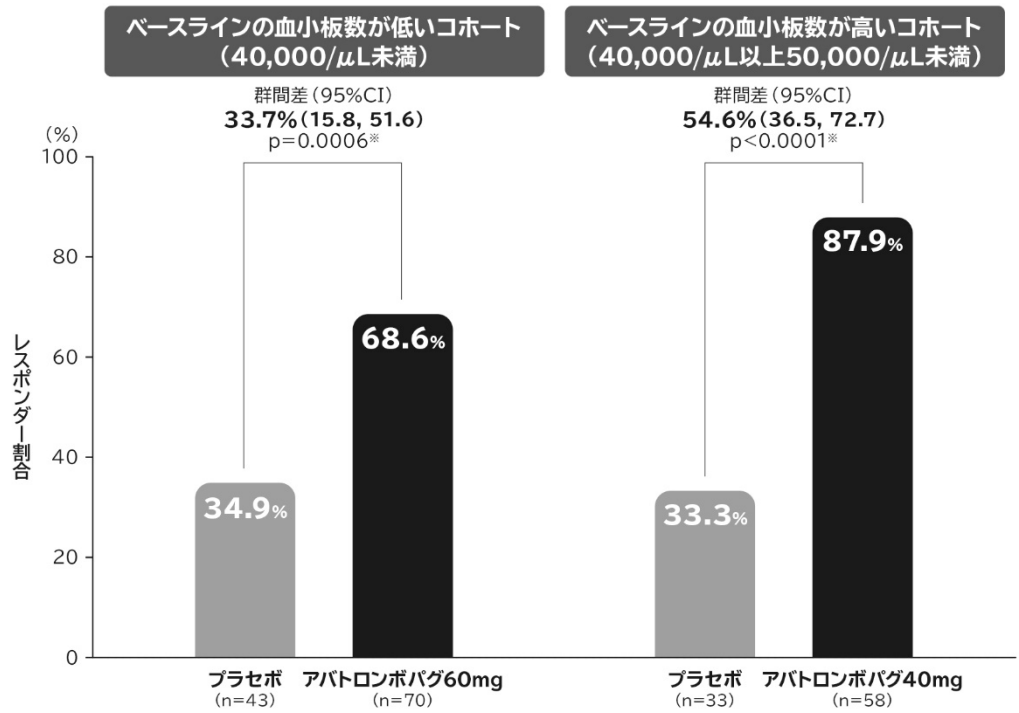
#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

・国際共同第3相試験(311試験:ADAPT-2試験)<sup>9)</sup>

目的	血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者での、ランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置の回避率について、アバロンボパグ(血小板数40,000/μL未満の被験者には60mg、40,000/μL以上50,000/μL未満の被験者には40mg)のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	国際共同、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
対象	待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者204例(日本人50例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・慢性肝疾患</li> <li>・ベースラインの平均血小板数が50,000/μL未満</li> <li>・本試験で許容される待機的な観血的手技を予定しており、ベースラインから臨床的に意義のある血小板数の増加がない場合に、待機的な観血的手技の出血リスクに対処するため、治験担当医師により血小板輸血が必要と判断されている</li> <li>・スクリーニング時のMELDスコアが24以下</li> <li>・ベラパミル以外のP-gp阻害剤を服用している場合は、スクリーニング検査前7日間の用量に変更がない</li> <li>など</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動脈又は静脈の血栓症(部分閉塞又は完全閉塞を含む)の既往を有する</li> <li>・スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症(部分閉塞又は完全閉塞)の現病を有するエビデンスが認められている</li> <li>・スクリーニング時の門脈血流速度が10cm/s未満</li> <li>・治療困難な肝性脳症</li> <li>・BCLC病期分類C又はDの肝細胞癌</li> <li>・スクリーニング検査前7日以内に血小板輸血又は血小板を含有する血液製剤の輸血を受けている(ただし、濃厚赤血球輸血を受けた患者は除外しなくてよい)</li> <li>・スクリーニング検査前7日以内に、ヘパリン、ワルファリン、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、ベラパミル、又はチクロピジン、もしくはGPIIb/IIIa拮抗薬(例:tirofiban)などの抗血小板剤を使用</li> <li>など</li> </ul>
試験方法	ランダム化前期間には、被験者の血小板数が2回測定(2回の測定がいずれも60,000/μL以下、2回の測定の平均値が50,000/μL未満)され、ベースラインの平均血小板数に基づいて「ベースラインの血小板数が低いコホート(40,000/μL未満)」又は「ベースラインの血小板数が高いコホート(40,000/μL以上50,000/μL未満)」のいずれかに分けられた。各コホート内で被験者をさらに待機的な観血的手技の出血リスク(低、中、高) <sup>*</sup> 及び肝細胞癌の状態(あり、なし)により層別し、プラセボ群又はアバロンボパグ群にランダムに1:2で割り付けた。 ランダム化期間には、プラセボ又はアバロンボパグが1日1回、5日間食後経口投与された。ベースラインの血小板数が低いコホート(40,000/μL未満)の被験者にはアバロンボパグ60mg、ベースラインの血小板数が高いコホート(40,000/μL以上50,000/μL未満)の被験者にはアバロンボパグ40mgが投与され、治験薬の最終投与の5~8日後に予定された待機的な観血的手技を実施

	<p>した。</p> <p>フォローアップ期間には、治験薬の最終投与の 30 日後まで被験者の追跡調査を行った。</p> <p>血小板数は Day 4、Day 10～13（待機的な観血的手技日）、待機的な観血的手技の 7 日後及び Day 35 に測定した。</p> <p>※：許容された待機的な観血的手技とその出血リスク</p> <table border="1" data-bbox="403 349 1437 748"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 349 683 398">出血リスク</th> <th data-bbox="683 349 1437 398">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 398 683 533">低リスク (検出しやすく止血が容易)</td> <td data-bbox="683 398 1437 533">腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 533 683 622">中リスク</td> <td data-bbox="683 533 1437 622">肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 622 683 748">高リスク (検出し難く止血が困難)</td> <td data-bbox="683 622 1437 748">胆管系処置、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）</td> </tr> </tbody> </table>	出血リスク	処置	低リスク (検出しやすく止血が容易)	腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）	中リスク	肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）	高リスク (検出し難く止血が困難)	胆管系処置、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）
出血リスク	処置								
低リスク (検出しやすく止血が容易)	腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）								
中リスク	肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）								
高リスク (検出し難く止血が困難)	胆管系処置、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）								
評価項目	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ランダム割り付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（レスポonder割合）</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>待機的な観血的手技日に血小板数が目標とした 50,000/<math>\mu</math>L 以上に達した被験者の割合（レスポonder割合）</li> <li>ベースラインから待機的な観血的手技日までの血小板数の変化量</li> </ul> <p>[探索的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各来院時での血小板数 など</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象 など</li> </ul>								
結果	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>1) ランダム割り付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（レスポonder割合）</p> <p>ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/<math>\mu</math>L 未満）におけるレスポonder割合は、プラセボ群 34.9%、アバトロンボバグ 60mg 群 68.6%、群間差は 33.7%（95%CI：15.8, 51.6）であり、アバトロンボバグ 60mg 群ではプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された。</p> <p>また、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満）におけるレスポonder割合は、プラセボ群 33.3%、アバトロンボバグ 40mg 群 87.9%、群間差は 54.6%（95%CI：36.5, 72.7）であり、アバトロンボバグ 40mg 群でもプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された。</p> <p>以上の結果から、レスポonder割合におけるアバトロンボバグのプラセボに対する優越性が検証された。</p>								



解析対象集団：FAS 待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化CMH検定  
 ※：有意水準 $\alpha=0.05$

〔副次評価項目〕

- 1) 待機的な観血的手技日に血小板数が目標とした 50,000/μL 以上に達した被験者の割合（レスポonder割合）

ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/μL 未満) におけるレスポonder割合は、プラセボ群 7.0%、アバロンボバグ 60mg 群 67.1%、群間差は 60.2% (95%CI : 46.8, 73.5) であり、アバロンボバグ 60mg 群ではプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された ( $p<0.0001^*$ 、待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)。

また、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/μL 以上 50,000/μL 未満) におけるレスポonder割合は、プラセボ群 39.4%、アバロンボバグ 40mg 群 93.1%、群間差は 53.7% (95%CI : 35.8, 71.6) であり、アバロンボバグ 40mg 群でもプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された ( $p<0.0001^*$ 、待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定)。

※：有意水準  $\alpha=0.05$

- 2) ベースラインから待機的な観血的手技日までの血小板数の変化量

ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/μL 未満) におけるベースラインから待機的な観血的手技日までの血小板数の変化量は、プラセボ群 3,000/μL、アバロンボバグ 60mg 群 31,300/μL、群間差は 25,400/μL (95%CI : 19,500, 32,000) であり、アバロンボバグ 60mg 群ではプラセボ群に比べて血小板数の変化量が有意に大きいことが示された ( $p<0.0001^*$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

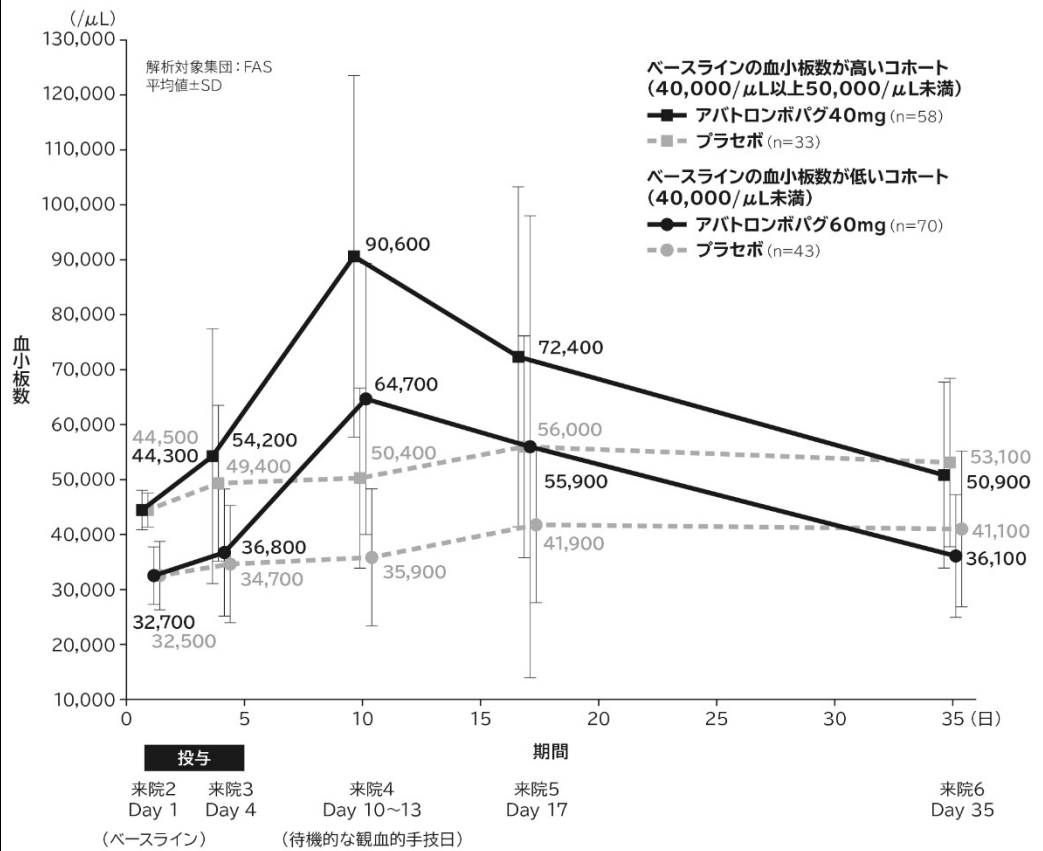
また、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/μL 以上 50,000/μL 未満) におけるベースラインから待機的な観血的手技日までの血小板数の変化量は、プラセボ群 5,900/μL、アバロンボバグ 40mg 群 44,900/μL、群間差は 36,300/μL (95%CI : 25,500, 45,500) であり、アバロンボバグ 40mg 群でもプラセボ群に比べて血小板数の変化量が有意に大きいことが示された ( $p<0.0001^*$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

※：有意水準  $\alpha=0.05$

〔探索的評価項目〕

1) 各来院時での血小板数

ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満) 及びベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満) における各来院時での血小板数の推移は以下のとおりであった。



<安全性評価項目>

安全性解析対象集団

	ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満)		ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満)	
	プラセボ (n=43)	アバトロンボバグ 60mg (n=70)	プラセボ (n=33)	アバトロンボバグ 40mg (n=57)
副作用	9 (20.9)	6 (8.6)	2 (6.1)	4 (7.0)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
眼障害	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	1 (1.8)
結膜出血	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
眼部腫脹	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
眼部不快感	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
視力障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
胃腸障害	4 (9.3)	3 (4.3)	2 (6.1)	1 (1.8)
腹痛	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	1 (2.3)	0 (0)	1 (3.0)	0 (0)



便秘	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)	0 (0)
下痢	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
悪心	1 (2.3)	2 (2.9)	0 (0)	1 (1.8)
口内炎	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>2 (4.7)</b>	<b>2 (2.9)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (3.5)</b>
無力症	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
疼痛	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
発熱	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1.8)</b>
門脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>1 (2.3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
食欲減退	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1.4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
筋骨格痛	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)
<b>神経系障害</b>	<b>4 (9.3)</b>	<b>2 (2.9)</b>	<b>1 (3.0)</b>	<b>0 (0)</b>
浮動性めまい	1 (2.3)	1 (1.4)	1 (3.0)	0 (0)
頭痛	3 (7.0)	2 (2.9)	1 (3.0)	0 (0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1 (2.3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1.8)</b>
発声障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)
口腔咽頭痛	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

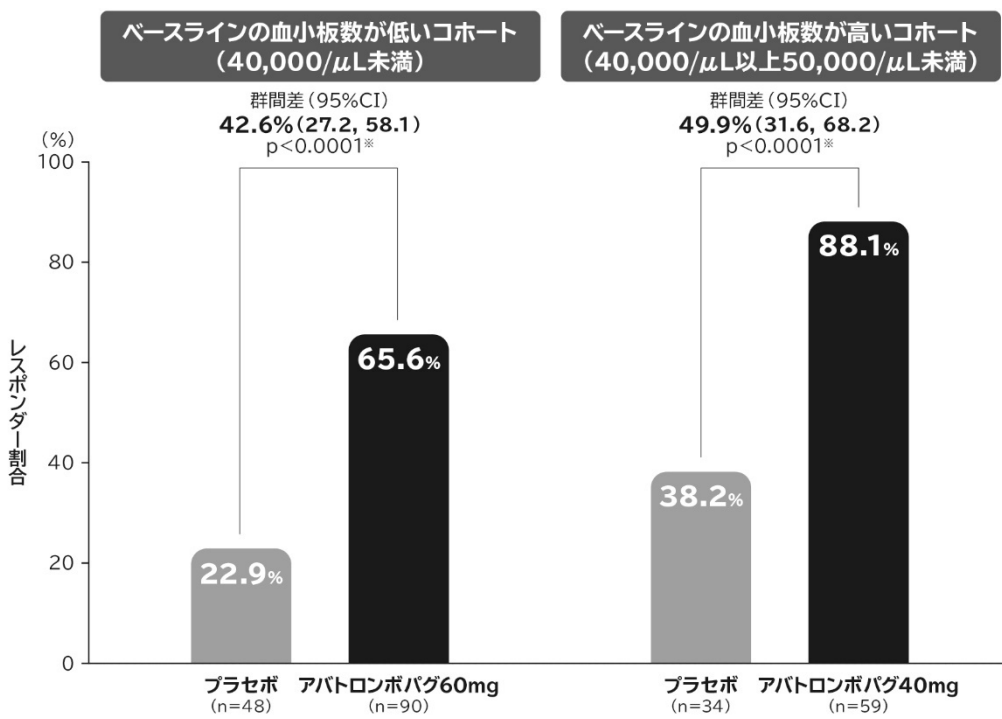
例数 (%), MedDRA ver. 19.1

死亡は、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満) におけるプラセボ群で 1 例 (急性心筋梗塞・多臓器機能不全症候群) に認められたが、治験薬と関連なしと判断された。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

・海外第 3 相試験 (310 試験 : ADAPT-1 試験) (海外データ) 7)

目的	血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者での、ランダム割り付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置の回避率について、アバロンボバグ (血小板数 40,000/ $\mu$ L 未満の被験者には 60mg、40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満の被験者には 40mg) のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	国際共同、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
対象	待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者 231 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上</li> <li>・ 慢性肝疾患</li> <li>・ ベースラインの平均血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>・ 本試験で許容される待機的な観血的手技を予定しており、ベースラインから臨床的に意義のある血小板数の増加がない場合に、待機的な観血的手技の出血リスクに対処するため、治験担当医師により血小板輸血が必要と判断されている</li> <li>・ スクリーニング時の MELD スコアが 24 以下</li> <li>・ ベラパミル以外の P-gp 阻害剤を服用している場合は、スクリーニング検査前 7 日間の用量に変更がない</li> <li>など</li> </ul>
主な	・ 動脈又は静脈の血栓症 (部分閉塞又は完全閉塞を含む) の既往を有する

除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症（部分閉塞又は完全閉塞）の現病を有するエビデンスが認められている</li> <li>スクリーニング時の門脈血流速度が 10cm/s 未満</li> <li>治療困難な肝性脳症</li> <li>BCLC 病期分類 C 又は D の肝細胞癌</li> <li>スクリーニング検査前 7 日以内に血小板輸血又は血小板を含有する血液製剤の輸血を受けている（ただし、濃厚赤血球輸血を受けた患者は除外しなくてよい）</li> <li>スクリーニング検査前 7 日以内に、ヘパリン、ワルファリン、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、ベラパミル、又はチクロピジン、もしくは GPIIb/IIIa 拮抗薬（例：tirofiban）などの抗血小板剤を使用 など</li> </ul>								
試験方法	<p>ランダム化前期間には、被験者の血小板数が 2 回測定（2 回の測定がいずれも 60,000/<math>\mu</math>L 以下、2 回の測定の平均値が 50,000/<math>\mu</math>L 未満）され、ベースラインの平均血小板数に基づいて「ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/<math>\mu</math>L 未満）」又は「ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満）」のいずれかに分けられた。各コホート内で被験者をさらに待機的な観血的手技の出血リスク（低、中、高）※及び肝細胞癌の状態（あり、なし）により層別し、プラセボ群又はアバトロンボパグ群にランダムに 1：2 で割り付けた。</p> <p>ランダム化期間には、プラセボ又はアバトロンボパグが 1 日 1 回、5 日間食後経口投与された。ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/<math>\mu</math>L 未満）の被験者にはアバトロンボパグ 60mg、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満）の被験者にはアバトロンボパグ 40mg が投与され、治験薬の最終投与の 5～8 日後に予定された待機的な観血的手技を実施した。</p> <p>フォローアップ期間には、治験薬の最終投与の 30 日後まで被験者の追跡調査を行った。</p> <p>血小板数は Day 4、Day 10～13（待機的な観血的手技日）、待機的な観血的手技の 7 日後及び Day 35 に測定した。</p> <p>※：許容された待機的な観血的手技とその出血リスク</p> <table border="1" data-bbox="403 1151 1444 1559"> <thead> <tr> <th>出血リスク</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低リスク (検出しやすく止血が容易)</td> <td>腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）</td> </tr> <tr> <td>中リスク</td> <td>肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）</td> </tr> <tr> <td>高リスク (検出し難く止血が困難)</td> <td>胆管系処置、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）</td> </tr> </tbody> </table>	出血リスク	処置	低リスク (検出しやすく止血が容易)	腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）	中リスク	肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）	高リスク (検出し難く止血が困難)	胆管系処置、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）
出血リスク	処置								
低リスク (検出しやすく止血が容易)	腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）								
中リスク	肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）								
高リスク (検出し難く止血が困難)	胆管系処置、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）								
評価項目	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ランダム割り付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（レスポonder割合）</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>待機的な観血的手技日に血小板数が目標とした 50,000/<math>\mu</math>L 以上に達した被験者の割合（レスポonder割合）</li> <li>ベースラインから待機的な観血的手技日までの血小板数の変化量</li> </ul> <p>[探索的評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各来院時での血小板数 など</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象</li> </ul>								

結果	<p>など</p> <p>&lt;有効性評価項目&gt; 〔主要評価項目〕</p> <p>1) ランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までの出血に対する血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（レスポonder割合）</p> <p>ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/<math>\mu</math>L未満）におけるレスポonder割合は、プラセボ群 22.9%、アバロンボバグ 60mg 群 65.6%、群間差は 42.6%（95%CI：27.2, 58.1）であり、アバロンボバグ 60mg 群ではプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された。</p> <p>また、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/<math>\mu</math>L以上 50,000/<math>\mu</math>L未満）におけるレスポonder割合は、プラセボ群 38.2%、アバロンボバグ 40mg 群 88.1%、群間差は 49.9%（95%CI：31.6, 68.2）であり、アバロンボバグ 40mg 群でもプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された。</p> <p>以上の結果から、レスポonder割合におけるアバロンボバグのプラセボに対する優越性が検証された。</p>
	 <p>解析対象集団：FAS 待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化CMH検定 ※：有意水準<math>\alpha=0.05</math></p> <p>〔副次評価項目〕</p> <p>1) 待機的な観血的手技日に血小板数が目標とした 50,000/<math>\mu</math>L 以上に達した被験者の割合（レスポonder割合）</p> <p>ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/<math>\mu</math>L未満）におけるレスポonder割合は、プラセボ群 4.2%、アバロンボバグ 60mg 群 68.9%、群間差は 64.7%（95%CI：53.6, 75.8）であり、アバロンボバグ 60mg 群ではプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された（<math>p&lt;0.0001^*</math>、待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定）。</p> <p>また、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/<math>\mu</math>L以上 50,000/<math>\mu</math>L未満）におけるレスポonder割合は、プラセボ群 20.6%、アバロンボバグ 40mg 群 88.1%、群間差は 67.5%（95%CI：51.6, 83.4）であり、アバロンボバグ 40mg 群でもプラセボ群に比べてレスポonder割合が有意に高いことが示された（<math>p&lt;0.0001^*</math>、待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化 CMH 検定）。</p>

※：有意水準  $\alpha=0.05$

2) ベースラインから待機的な観血の手技日までの血小板数の変化量

ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満) におけるベースラインから待機的な観血の手技日までの血小板数の変化量は、プラセボ群 800/ $\mu$ L、アバロンボパグ 60mg 群 32,000/ $\mu$ L、群間差は 27,500/ $\mu$ L (95%CI: 22,500, 32,500) であり、アバロンボパグ 60mg 群ではプラセボ群に比べて血小板数の変化量が有意に大きいことが示された ( $p<0.0001$ ※、Wilcoxon の順位和検定)。

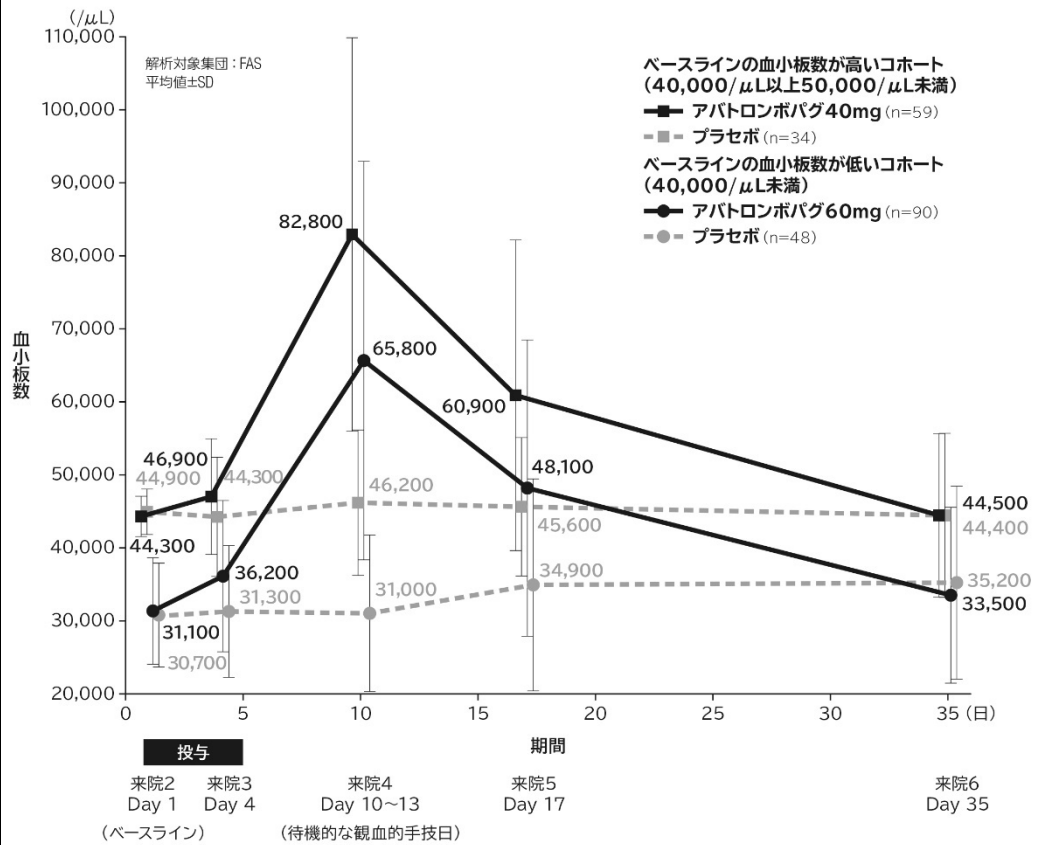
また、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満) におけるベースラインから待機的な観血の手技日までの血小板数の変化量は、プラセボ群 1,000/ $\mu$ L、アバロンボパグ 40mg 群 37,100/ $\mu$ L、群間差は 33,000/ $\mu$ L (95%CI: 25,500, 41,500) であり、アバロンボパグ 40mg 群でもプラセボ群に比べて血小板数の変化量が有意に大きいことが示された ( $p<0.0001$ ※、Wilcoxon の順位和検定)。

※：有意水準  $\alpha=0.05$

[探索的評価項目]

1) 各来院時での血小板数

ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満) 及びベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満) における各来院時での血小板数の推移は以下のとおりであった。



<安全性評価項目>

安全性解析対象集団

	ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満)	ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満)

	プラセボ (n=48)	アパトロンボパグ 60mg (n=89)	プラセボ (n=32)	アパトロンボパグ 40mg (n=58)
副作用	7 (14.6)	12 (13.5)	2 (6.3)	4 (6.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
貧血	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
眼障害	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
視力低下	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	2 (4.2)	5 (5.6)	2 (6.3)	2 (3.4)
腹痛	1 (2.1)	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
下痢	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (3.1)	0 (0)
口内乾燥	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
悪心	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (3.1)	1 (1.7)
直腸出血	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の 状態	2 (4.2)	3 (3.4)	2 (6.3)	1 (1.7)
疲労	0 (0)	2 (2.2)	1 (3.1)	0 (0)
熱感	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	1 (1.7)
口渇	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血小板数減少	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
食欲減退	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	3 (3.4)	0 (0)	1 (1.7)
背部痛	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
骨痛	0 (0)	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
筋肉痛	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	3 (6.3)	2 (2.2)	1 (3.1)	2 (3.4)
浮動性めまい	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.7)
頭痛	2 (4.2)	1 (1.1)	1 (3.1)	2 (3.4)
嗜眠	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
妄想	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
紅斑	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
ほてり	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)

	<p>例数 (%), MedDRA ver. 19.1</p> <p>重篤な副作用は、ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 未満) におけるプラセボ群で 1 例 (血小板数減少)、アパロンボパグ 60mg 群で 1 例 (貧血・筋肉痛)、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満) におけるプラセボ群で 1 例 (下痢・発熱) に認められた。投与中止に至った副作用は、ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 未満) におけるアパロンボパグ 60mg 群で 1 例 (貧血・筋肉痛) に認められた。死亡は、ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/<math>\mu</math>L 以上 50,000/<math>\mu</math>L 未満) におけるアパロンボパグ 40mg 群で 2 例 (多臓器機能不全症候群、肝性昏睡各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。</p>
--	---

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査 (実施予定)

待機的な観血的手技の前に、本剤が投与された慢性肝疾患患者において、既存治療である血小板輸血された患者を対照群とし、薬剤投与終了後から 1 ヶ月以内の「血栓/血栓塞栓症」イベントの発現頻度の比較を行う。また、副次的解析として潜在的リスクである「重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者」の死亡イベントの発現頻度を比較検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

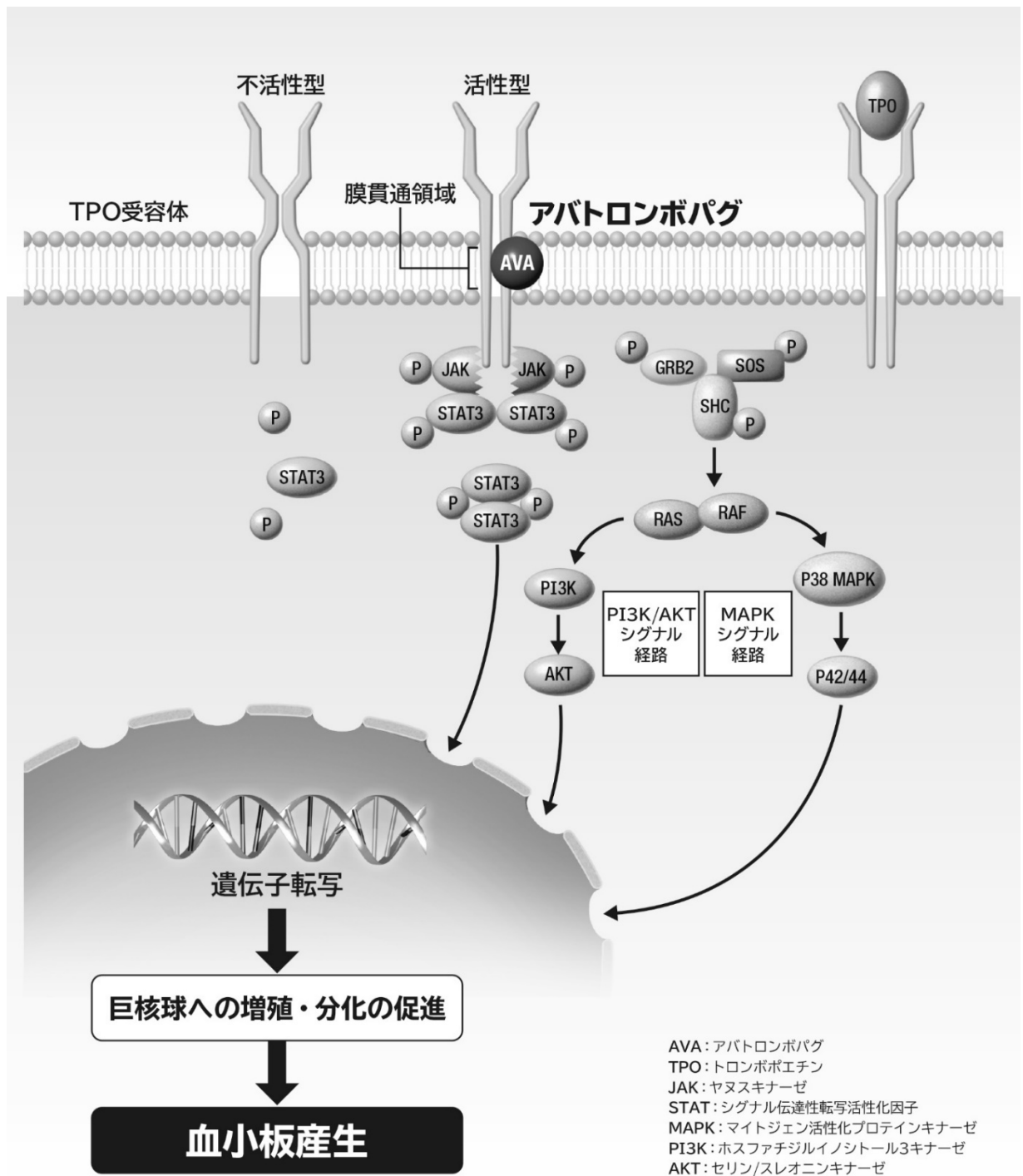
トロンボポエチン受容体作動薬（ルストロンボバグ）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アバトロンボバグは、経口投与可能な低分子の TPO 受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球の増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボバグは、TPO と競合することなく TPO 受容体に結合し、血小板産生を促進する。



Markham A : Drugs 81 : 1905, 2021 より作成

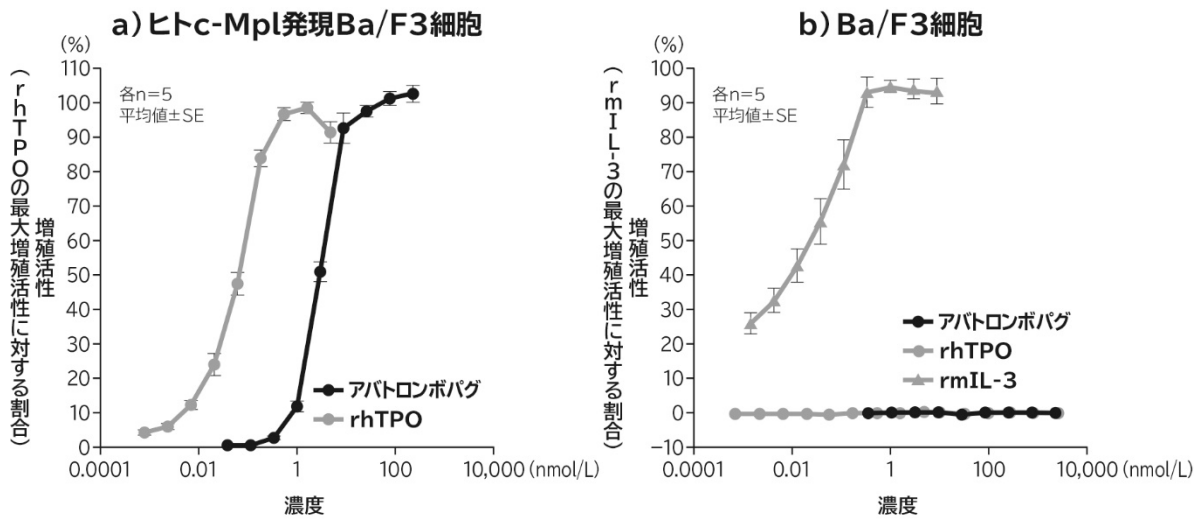
## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞の増殖促進作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞に対するアバトロンボパグ及び組換え型ヒトトロンボポエチン (rhTPO) の増殖促進作用を検討したところ、アバトロンボパグの最大増殖活性は rhTPO と同程度であり、50%有効濃度 (EC<sub>50</sub>) (平均値 ±SE) はアバトロンボパグ群で 3.3 ± 0.2 nmol/L、rhTPO 群で 0.065 ± 0.005 nmol/L であった。アバトロンボパグ及び rhTPO は c-Mpl 欠損親株 Ba/F3 細胞の増殖を促進せず、一方、組換え型マウスインターロイキン-3 (rm IL-3) は c-Mpl 欠損親株 Ba/F3 細胞の増殖を促進した。これらの結果から、アバトロンボパグはヒト c-Mpl に作用し、細胞増殖を促進することが示された。



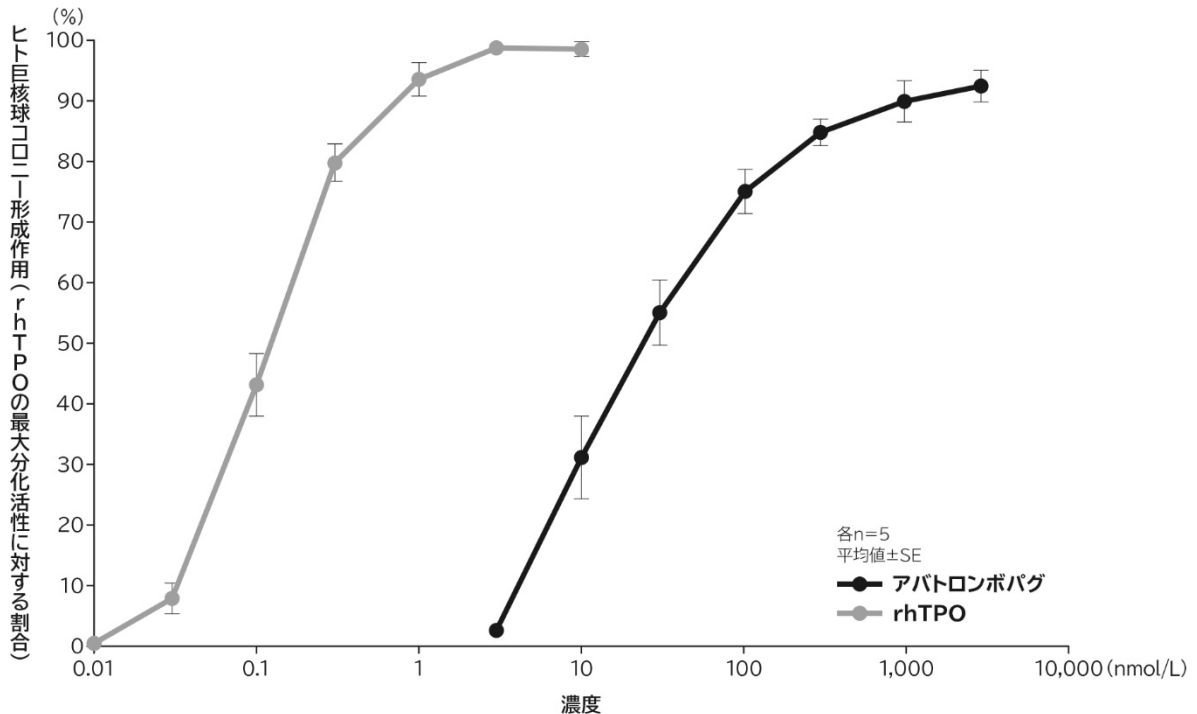
ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞及び Ba/F3 細胞に対するアバトロンボパグの細胞増殖作用



2) ヒト臍帯血 CD34 陽性細胞から巨核球への分化 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ヒト臍帯血 CD34 陽性細胞から巨核球への分化に対するアバトロンボパグ及び rhTPO の作用を検討したところ、アバトロンボパグの最大分化活性は rhTPO と同程度であり、EC<sub>50</sub> (平均値±SE) はアバトロンボパグ群で 25.0±7.8nmol/L、rhTPO 群で 0.122±0.014nmol/L であった。アバトロンボパグ及び rhTPO の存在下で形成されたヒト巨核球コロニーの形態学的特性は同様であった。これらの結果から、アバトロンボパグはヒト臍帯血 CD34 陽性細胞から巨核球への分化を、rhTPO の活性と同程度のレベルまで促進することが示された。

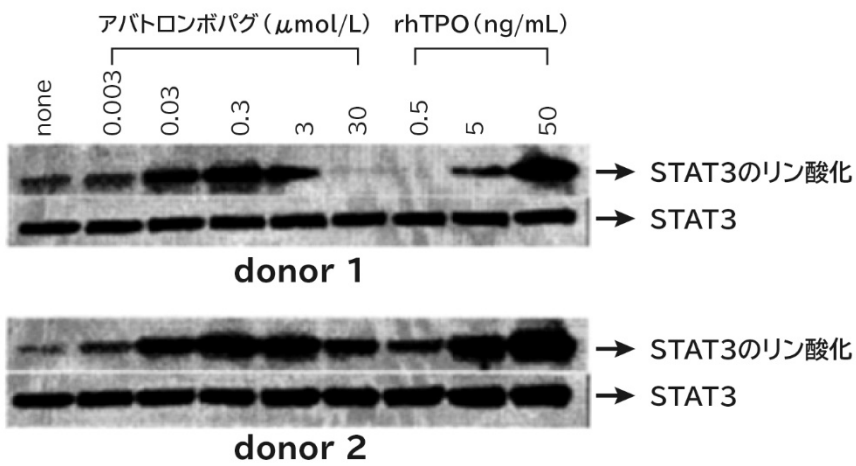
アバトロンボパグ及び rhTPO のヒト臍帯血 CD34 陽性細胞からの巨核球コロニー形成作用



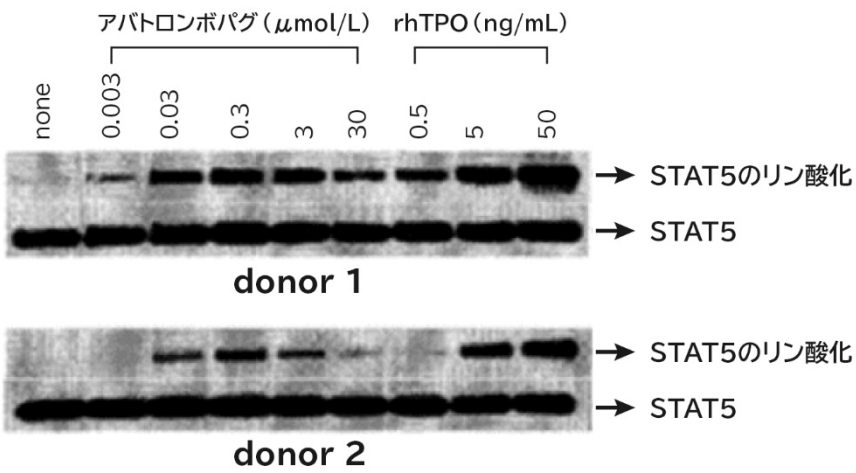
3) c-Mpl の活性化を介したシグナル伝達 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

アバトロンボパグのヒト c-Mpl を介したシグナル伝達刺激作用を検討したところ、アバトロンボパグは rhTPO と同様に、ヒト血小板及びヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞で STAT3、STAT5 又は ERK タンパクのリン酸化を誘導した。このことから、アバトロンボパグがヒト c-Mpl を介した JAK-STAT 及び SHC-Ras-Raf-ERK のシグナル伝達経路の両方を活性化することが示された。

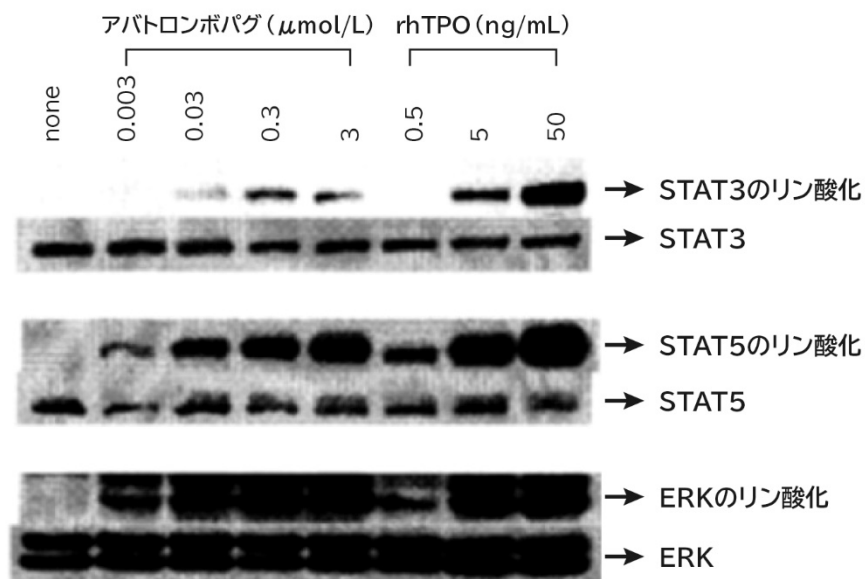
ヒト血小板でのアバロンボバグ又は rhTPO による STAT3 のチロシンリン酸化



ヒト血小板でのアバロンボバグ又は rhTPO による STAT5 のチロシンリン酸化



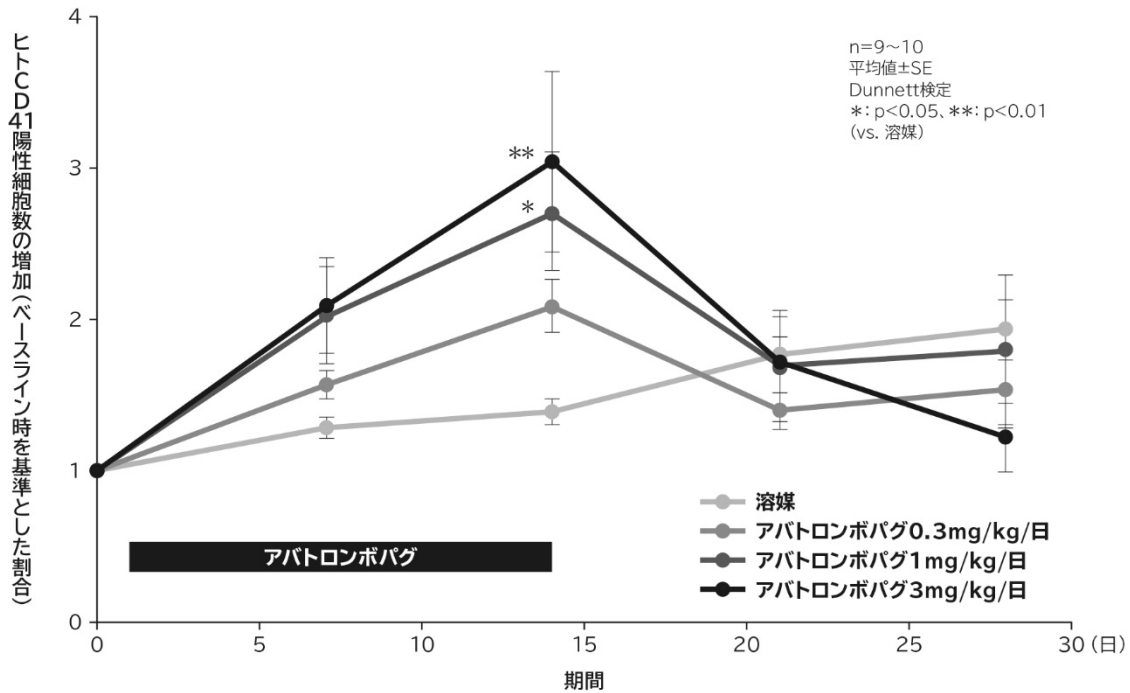
ヒト c-Mpl 発現 Ba/F3 細胞でのアバロンボバグ又は rhTPO による STAT3、STAT5 及び ERK のチロシン又はスレオニンのリン酸化



#### 4) ヒト血小板産生 (マウス)<sup>9)</sup>

ヒトの造血幹細胞 (胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞) を移植した NOD/SCID マウスを用いて、ヒト血小板産生に対するアバロンボパグの薬理作用を検討したところ、アバロンボパグはヒト血小板数を用量依存的に増加させ、Day 14 の 1mg/kg/日 で約 2.7 倍、3mg/kg/日 で約 3.0 倍に増加させた。また、アバロンボパグの投与を中止すると、ヒト血小板数はほぼ投与前のレベルに戻り、一方でアバロンボパグはいずれの用量でもマウス血小板数を変化させなかった。

ヒトの造血幹細胞 (胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞) を移植した NOD/SCID マウスでのアバロンボパグのヒト血小板産生作用



#### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

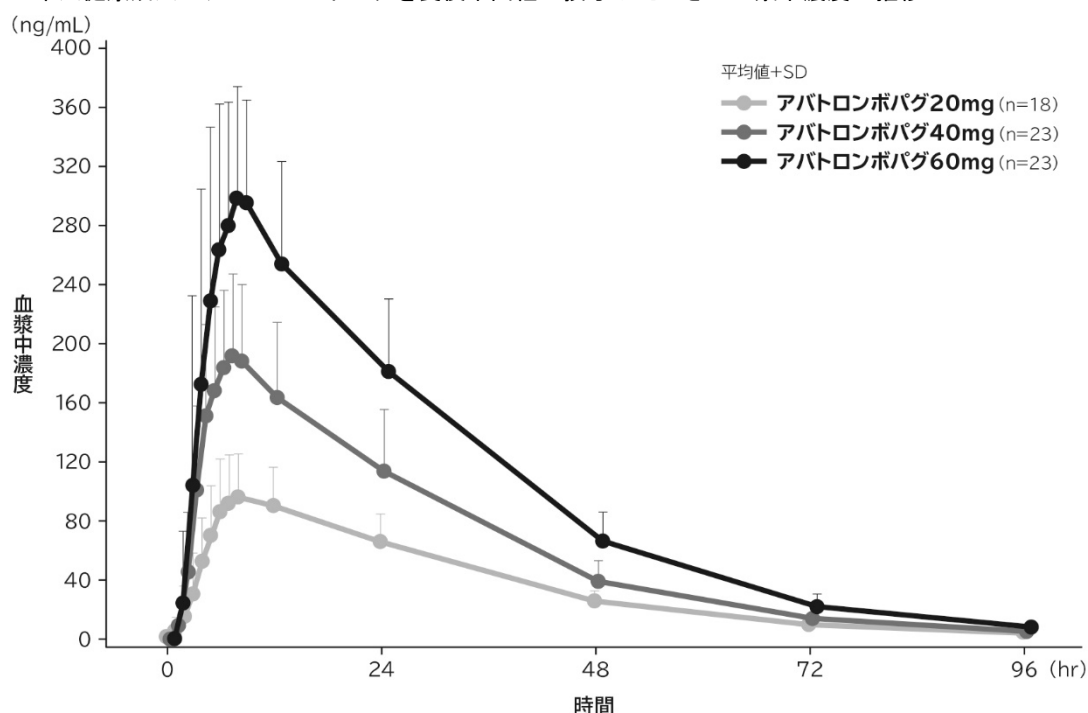
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>10)</sup>

日本人健康成人 23 例にアバロンボパグ 20<sup>注)</sup>、40 及び 60mg を食後単回経口投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人健康成人にアバロンボパグを食後単回経口投与したときの血漿中濃度の推移



日本人健康成人にアバロンボパグを食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

アバロンボパグ 投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
20mg (n=18)	109±26.9	7.00 (3.12, 12.0)	3220±831	16.4±2.09
40mg (n=23)	208±54.1	6.02 (3.00, 12.0)	5870±1790	16.1±1.96
60mg (n=23)	332±93.3	7.00 (3.00, 24.0)	9400±2240	16.0±1.54

算術平均値±SD 又は中央値 (最小値, 最大値)

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度    T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間    AUC<sub>0-inf</sub>: 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  
t<sub>1/2</sub>: 終末相消失半減期

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満: 40mg 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満: 60mg」である。

##### 2) 反復投与<sup>11, 12)</sup>

日本人健康成人 9 例にアバロンボパグ 10mg<sup>注)</sup> を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのアバロン

ボパグの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>11)</sup>。

空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

アバロンボパグ 投与量	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-τ</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
10mg (n=9)	1	75.2±43.9	6.00 (4.00, 8.00)	1000±623	—
	7	112.8±57.0	5.00 (3.00, 8.00)	1584±825	15.3±2.86

算術平均値±SD 又は中央値（最小値，最大値）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度 T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間 AUC<sub>0-τ</sub>：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 t<sub>1/2</sub>：終末相消失半減期

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40mg 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60mg」である。

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、本剤 40 又は 60 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データを含む<sup>12)</sup>。

母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の薬物動態パラメータ（外国人データを含む）

アバロンボパグ 投与量	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	AUC <sup>※1, 2</sup> (ng・hr/mL)	CL/F <sup>※1</sup> (L/hr)
40mg (n=115)	214.3 (42.66)	3717 (62.44)	7.24 (15.66)
60mg (n=160)	352.2 (47.33)	4820 (85.11)	7.46 (19.66)

※1：幾何平均値（幾何変動係数%）

※2：定常状態での 1 日あたりの AUC

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積 CL/F：見かけのクリアランス

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データを含む）<sup>10)</sup>

健康成人にアバロンボパグ 40 又は 60mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub>の幾何平均値の比は、40mg でそれぞれ 0.841 及び 0.922、60mg でそれぞれ 0.958 及び 1.09 であった。

空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

アバロンボパグ 投与量	空腹時/ 食後	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> (ng・hr/mL)
40mg	空腹時 (n=18)	239 (46.1)	5.00 (3.00, 12.0)	6130 (47.9)
	食後 (n=23)	201 (26.0)	6.02 (3.00, 12.0)	5650 (30.5)
60mg	空腹時 (n=18)	334 (53.0)	5.00 (4.00, 7.00)	8420 (51.7)
	食後 (n=23)	320 (28.1)	7.00 (3.00, 24.0)	9160 (23.8)

※1：幾何平均値（幾何変動係数%）

※2：中央値（最小値，最大値）

2) 併用薬の影響

①ベラパミル（外国人データ）<sup>13)</sup>

アバロンボパグ 20mg<sup>注)</sup>単回投与と P-gp 及び中等度の CYP3A 阻害薬であるベラパミルを併用投与したとき、

アバロンボパグの薬物動態パラメータの比（併用投与/単独投与）は  $AUC_{0-inf}$  1.61、 $C_{max}$  1.26 であった。

②シクロスポリン（外国人データ）<sup>13)</sup>

アバロンボパグ 20mg<sup>注)</sup> 単回投与と P-gp 阻害薬であるシクロスポリンを併用投与したとき、アバロンボパグの薬物動態パラメータの比（併用投与/単独投与）は  $AUC_{0-inf}$  0.83、 $C_{max}$  0.66 であった。

③フルコナゾール（外国人データ）<sup>14)</sup>

アバロンボパグ 20mg<sup>注)</sup> 単回投与と中等度の CYP2C9 及び CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールを併用投与したとき、アバロンボパグの薬物動態パラメータの比（併用投与/単独投与）は  $AUC_{0-inf}$  2.16、 $C_{max}$  1.17 であった。

④イトラコナゾール（外国人データ）<sup>14)</sup>

アバロンボパグ 20mg<sup>注)</sup> 単回投与と強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールを併用投与したとき、アバロンボパグの薬物動態パラメータの比（併用投与/単独投与）は  $AUC_{0-inf}$  1.37、 $C_{max}$  1.07 であった。

⑤リファンピシン（外国人データ）<sup>14)</sup>

アバロンボパグ 20mg<sup>注)</sup> 単回投与と中等度の CYP2C9 及び強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンを併用投与したとき、アバロンボパグの薬物動態パラメータの比（併用投与/単独投与）は  $AUC_{0-inf}$  0.57、 $C_{max}$  1.04 であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満：40mg 投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 未満：60mg」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>12)</sup>

母集団薬物動態解析で推定したアバロンボパグの CL/F は 6.89L/h であった。

### (5) 分布容積<sup>12)</sup>

母集団薬物動態解析で推定したアバロンボパグの見かけの分布容積 (V/F) は 180L であった。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法<sup>12)</sup>

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

### (2) パラメータ変動要因<sup>12)</sup>

健康被験者を対象とする第 1 相の 10 試験の 391 例、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）の 196 例から合計 15,515 の濃度-時間記録より、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により、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。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。アバ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 は懸濁液の 74.5%、1G 製剤の Lot No. 56789-101 の F1

は懸濁液の 21.3%であった。1G 製剤及び 2G 製剤の  $K_a$  は懸濁液の 25.8%であった。

体重及び慢性肝疾患 (CLD) (CLD 患者であるか否か) はアバトロンボバグの 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、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薬もしくは  $H_2$  遮断薬の併用投与は有意な共変量ではなかった。

#### 4. 吸収 (外国人データ) <sup>15)</sup>

ヒトマスバランス試験では、投与した [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグの約 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バグの少なくとも 44%が吸収されることが示唆された。

#### 5. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>16)</sup>

Fischer (アルビノ) ラットに [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグを 1mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間まで検体を採取し、液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能濃度を測定した。その結果、アルビノラットの眼球、脳及び中枢神経系からは放射能はほとんど検出されなかった。

##### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>17)</sup>

妊娠 Sprague Dawley ラットに [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグを 3mg/kg の用量で単回経口投与したときの胎盤移行性を評価した。投与後 24 時間までのラット胎児中放射能濃度と母動物血漿中放射能濃度の比は、妊娠 13 日では 0.04~0.42、妊娠 18 日では 0.02~0.22 であった。妊娠 13 日及び妊娠 18 日の投与後 24 時間までに胎児に移行した放射能の割合 (%) は、投与放射能の 0.01%以下であった。これらの結果から、ラットに [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグを単回経口投与したとき、胎盤に移行する放射能は少ないことが示唆された。胎児中、胎児血漿中 (妊娠 18 日のみ) 及び母動物血漿中から主に未変化体が検出されたことから、アバトロンボバグは胎児に移行することが示唆された。

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>18)</sup>

授乳中の Sprague Dawley ラットに [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグを単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄を評価した。授乳中の Sprague Dawley ラットに [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグを 3mg/kg の用量で単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度推移及び薬物動態パラメータは、血漿中と類似しており、血漿中放射能に対する乳汁中放射能の  $AUC_{0-\infty}$  比は 0.94 であった。乳汁中及び血漿中の放射能は主として未変化体由来しており、アバトロンボバグの乳汁移行が示唆された。乳汁中と血漿中の放射能濃度は同様の濃度推移で減少したことから、乳汁中に放射能の蓄積はないことが示唆された。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>16)</sup>

Fischer (アルビノ) ラットに [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグを 1mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間まで検体を採取し、LSC を用いて放射能濃度を測定した。 [ $^{14}C$ ] アバトロンボバグ由来の放射能は組織に広く分布し、精巣以外のすべての組織で投与後 1~4 時間で最高濃度に達した。投与後 1 時間の組織中 (消化管を除く) 放射能は肝臓で最も高く (血漿中濃度の約 11 倍)、次いで副腎、腎臓、心臓、顎下腺、肺、脾臓、膵臓、骨髄の順であった。投与後 0.5、1、4 及び 24 時間での骨髄組織/血漿比はそれぞれ 1.56、1.80、2.24 及び 4.30 で、標的組織である骨髄

内にアバトロンボパグが保持されることが示唆された。

#### (6) 血漿蛋白結合率<sup>19)</sup>

アバトロンボパグの *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は 0.05~50 $\mu$ g/mL の範囲で濃度に依存せず 96.3~96.6%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）<sup>15)</sup>

健康成人 6 例に [<sup>14</sup>C]-アバトロンボパグ 20mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、血漿中に代謝物は検出されなかった。約 88%が糞中に排泄され、そのうち 33.5%が未変化体、43.8%が 4-ヒドロキシ体であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満：40mg 投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 未満：60mg」である。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率<sup>20)</sup>

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。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、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 CYP 分子種であった。

#### 1) CYP 誘導 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

アバトロンボパグによるヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の *in vitro* 誘導能について評価した結果、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。

#### 2) CYP 阻害 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

アバトロンボパグは、ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A 活性に対して 50 $\mu$ mol/L まで顕著な競合阻害作用を示さず、CYP2E1 活性に対して 10 $\mu$ mol/L まで顕著な競合阻害作用を示さなかった。また、50 $\mu$ mol/L まで、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A 活性に対して時間依存的阻害 (TDI) 作用を示さなかった。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄（外国人データ）<sup>15)</sup>

健康成人 6 例に [<sup>14</sup>C]-アバトロンボパグ 20mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、投与された総放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に排泄された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満：40mg 投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 未満：60mg」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験の結果、アバトロンボパグは P-gp の基質であることが示唆された。アバトロンボパグは、CYP2B6 及び CYP3A4 を弱く誘導し、UGT1A1 及び UGT2B7 を弱く阻害した。アバトロンボパグは、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 を阻害し、P-gp、OATP1B1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を弱く阻害した。



## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者（外国人データを含む）<sup>12)</sup>

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、腎機能正常患者（CLcr 90mL/min 以上）、軽度の腎機能障害患者（CLcr 60mL/min 以上 90mL/min 未満）及び中等度の腎機能障害患者（CLcr 30mL/min 以上 60mL/min 未満）に本剤 40 又は 60mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の腎機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

アバロンボバグ 投与量	CLcr (mL/min)	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	AUC <sup>※1, 2</sup> (ng・hr/mL)
40mg	90 以上 (n=71)	172 (56.8)	3670 (55.4)
	60 以上 90 未満 (n=26)	156 (69.6)	3260 (76.2)
	30 以上 60 未満 (n=14)	199 (64.3)	4290 (62.3)
60mg	90 以上 (n=104)	219 (63.8)	4670 (64.8)
	60 以上 90 未満 (n=37)	289 (77.6)	6060 (83.3)
	30 以上 60 未満 (n=15)	186 (112)	3750 (122)

※1：幾何平均値（幾何変動係数%）

※2：定常状態での 1 日あたりの AUC

### (2) 肝機能障害患者（外国人データを含む）<sup>12)</sup>

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に本剤 40 又は 60mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の肝機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

アバロンボバグ 投与量	Child-Pugh 分類	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (ng/mL)	AUC <sup>※1, 2</sup> (ng・hr/mL)
40mg	A (n=63)	182 (61.7)	3870 (59.1)
	B (n=45)	155 (61.0)	3290 (66.5)
	C (n=7)	223 (30.1)	5070 (29.2)
60mg	A (n=92)	243 (79.4)	5070 (81.2)
	B (n=58)	216 (63.2)	4620 (68.2)
	C (n=7)	211 (49.7)	4640 (60.3)

※1：幾何平均値（幾何変動係数%）

※2：定常状態での 1 日あたりの AUC

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者での重篤な過敏症のリスクを考慮して設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 観血的手技の施行前には血小板数が十分に増加していることを確認すること。本剤を投与しても、観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。
- 8.2 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

（解説）

- 8.1 処置の前に、本剤投与によって血小板数が十分に増加していることを確認する手順として設定した。また、本剤を投与しても十分な血小板数の増加が得られない場合があるため設定した。
- 8.2 臨床試験で認められた事例から設定した。
- 8.3 臨床試験で認められた事例から設定した。
- 8.4 血小板数は一定期間後に投与前の値に戻り、易出血性の状態も元に戻るため設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

###### 9.1.2 先天性血栓症の発現因子を有する患者

先天性血栓症の発現因子（凝固第V因子ライデン変異・プロトロンビン G20210A 変異、抗トロンピン欠

損症、プロテイン C 又は S 欠損症など) を有する患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

### 9.1.3 門脈血流速度が低下している患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。門脈血流速度が 10cm/秒未満の患者は臨床試験では除外されている。

(解説)

血栓症や血栓塞栓症、先天性血栓症など血栓塞栓症の危険因子を有する患者、門脈血流速度が低下している患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。また、臨床試験ではこれらの患者を除外したため臨床経験はない。以上のことから設定した。

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

投与可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行うこと。

(解説)

重度の肝機能障害患者での使用経験は限られていることから設定した。

Child-Pugh 分類別にみたレスポンス割合は以下のとおりであった。

日本人を含む国際共同第 3 相試験 (311 試験 : ADAPT-2 試験) 及び海外第 3 相試験 (310 試験 : ADAPT-1 試験) における Child-Pugh 分類別にみたレスポンス割合<sup>6,7)</sup>

		ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満)		ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満)	
		プラセボ (n=91)	アバロンボパグ 60mg (n=160)	プラセボ (n=67)	アバロンボパグ 40mg (n=117)
Child-Pugh 分類	A	29.4% (15/51 例)	73.1% (68/93 例)	38.9% (14/36 例)	85.7% (54/63 例)
	B	23.7% (9/38 例)	62.1% (36/58 例)	29.2% (7/24 例)	90.9% (40/44 例)
	C	2/2 例	3/7 例	2/6 例	9/9 例

ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満) の Child-Pugh 分類 C 被験者の血小板数の推移、血小板輸血の有無、待機的な観血的手技の可否、Day 1 から待機的な観血的手技までの日数及び待機的な観血的手技の種類の一覧を以下に示す。

311 試験及び 310 試験におけるベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ $\mu$ L 未満) の Child-Pugh 分類 C 被験者の一覧<sup>6,7)</sup>

年齢、 人種、 性別	治験薬	血小板数 ( $\mu$ L)			血小板 輸血の 有無	待機的な 観血的 手技の 可否	Day 1 から 待機的な 観血的 手技 までの日数	待機的な 観血的 手技の 種類
		投与前	Day 4	待機的な 観血的 手技日				
20 歳代、 白人、 女性	アバロンボパグ 60mg	26,000	32,000	32,000	無	可	10 日	大腸内視鏡検査 (大腸ポリペクトミー、 生検あり)
30 歳代、 白人、 女性	アバロンボパグ 60mg	28,500	31,000	63,000	無	可	10 日	歯科処置
40 歳代、 白人、 男性	アバロンボパグ 60mg	34,500	31,000	59,000	有	可	12 日	上部消化管内視鏡検査 (生検なし)

50 歳代、 アジア人、 男性*	アバトロンボパグ 60mg	22,000	—	—	無	—	—	—
50 歳代、 白人、 男性	アバトロンボパグ 60mg	35,500	42,000	42,000	無	可	15 日	大腸内視鏡検査 (大腸ポリペクトミー、 生検なし)
50 歳代、 その他、 男性	アバトロンボパグ 60mg	27,000	24,000	36,000	有	可	10 日	歯科処置
60 歳代、 アジア、 女性	アバトロンボパグ 60mg	27,000	25,000	46,000	有	可	12 日	歯科処置
50 歳代、 白人、 男性	プラセボ	38,500	60,000	64,000	無	可	10 日	上部消化管内視鏡下 静脈瘤結紮術
60 歳代、 その他、 男性	プラセボ	31,000	34,000	36,000	無	可	10 日	上部消化管内視鏡下 静脈瘤結紮術

※：Day 2 に発熱が発現し（アバトロンボパグとの因果関係は否定）、同意撤回のため中止

Child-Pugh 分類別にみた有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

### 311 試験及び 310 試験における Child-Pugh 分類別にみた有害事象の発現状況<sup>6,7)</sup>

安全性解析対象集団

	Child-Pugh 分類 A		Child-Pugh 分類 B		Child-Pugh 分類 C	
	プラセボ (n=86)	アバトロンボパグ (n=155)	プラセボ (n=62)	アバトロンボパグ (n=102)	プラセボ (n=7)	アバトロンボパグ (n=16)
すべての有害事象	49 (57.0)	76 (49.0)	34 (54.8)	62 (60.8)	3 (42.9)	10 (62.5)
治験薬との因果関係 が否定できない有害 事象	10 (11.6)	15 (9.7)	10 (16.1)	11 (10.8)	0 (0)	0 (0)
死亡に至った 有害事象	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)
重篤な有害事象	5 (5.8)	7 (4.5)	9 (14.5)	10 (9.8)	0 (0)	3 (18.8)
CTCAE Grade 3 以上 の有害事象	6 (7.0)	12 (7.7)	9 (14.5)	13 (12.7)	1 (14.3)	5 (31.3)
投与中止に至った 有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (6.3)
血栓塞栓症 関連事象*	2 (2.3)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

例数 (%)

MedDRA ver. 19.1

※：MedDRA SMQ「塞栓および血栓イベント」に該当する事象

アバトロンボパグ群における重篤な有害事象（CTCAE Grade 3 以上）を発現した Child-Pugh 分類 C 被験者の一覧を以下に示す。

311 試験及び 310 試験において重篤な有害事象（CTCAE Grade 3 以上）を発現した Child-Pugh 分類 C 被験者の一覧（アバトロンボパグ投与群）<sup>6,7)</sup>

年齢、人種、 性別	治験薬	有害事象名 (MedDRA 基本語)	有害事象 発現時期*	CTCAE Grade/ 因果関係	転帰 (転帰日*)
50 歳代、その他、	アバトロンボパグ	肝性脳症	12 日目	Grade3/関連なし	回復 (40 日目)

男性	60mg、5日間				
50歳代、白人、 女性	アバトロンボパグ 40mg、5日間	肝性昏睡	34日目	Grade5/関連なし	死亡（34日目）
50歳代、白人、 男性	アバトロンボパグ 40mg、5日間	1. 食道静脈瘤出血 2. 多臓器機能不全症候群	1. 32日目 2. 34日目	1. Grade3/関連なし 2. Grade5/関連なし	1. 後遺症はあるが 回復（32日目） 2. 死亡（40日目）
50歳代、アジア人、 女性	アバトロンボパグ 40mg、5日間	1. 胃腸出血 2. 敗血症	1. 27日目 2. 27日目	1. Grade3/関連なし 2. Grade3/関連なし	1. 回復（55日目） 2. 回復（55日目）
70歳代、アジア人 （日本人）、女性	アバトロンボパグ 40mg、5日間	うつ病	1日目	Grade3/関連なし	回復（36日目）

※：治験薬の初回投与日からの日数

MedDRA ver. 19.1

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児の AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 14 及び 1 倍）。

（解説）

生殖発生毒性試験では、催奇形性は認められなかったものの高用量で妊娠期間の延長及び分娩異常、胎児の子宮内発育抑制、出生後の生存率及び次世代の発育抑制が認められた。また、本剤はラットで胎盤を通過し、胎児に移行することが確認された。以上の理由から、本注意事項を設定した。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁移行性が認められている。

（解説）

本剤はラットで乳汁移行性が認められており、ヒトでもその可能性が考えられることから設定した。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児での使用経験がないことから設定した。

#### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で発現した副作用に基づいて設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症、血栓塞栓症

門脈血栓症 (0.5%) があらわれることがある。[8.2、8.3 参照]

(解説)

血栓症・血栓塞栓症は TPO 受容体作動薬で知られた副作用である。臨床試験で、注目すべき有害事象の血栓・塞栓イベントとして、因果関係が否定できない門脈血栓症が 2 例 (311 試験の 40mg 群及び 202 試験の 80mg 群) に発現したことから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

器官別大分類	1-5%	1%未満	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫
胃腸障害	悪心	腹痛	
神経系障害	頭痛		
代謝および栄養障害			低ナトリウム血症
血液およびリンパ系障害		貧血	
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	
免疫系障害		過敏症 (そう痒、発疹、息詰まり、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹など)	

(解説)

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で発現した副作用及び Company Core Data Sheet に基づいて設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがある。

### 13.2 処置

患者の状態及び血小板数を十分にモニターすること。アバトロンボバグの尿中排泄率は約6%であり、血漿蛋白結合率が高く、透析による除去は期待できない。

(解説)

過量投与時には、血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがあることから設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.2 服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。

(解説)

- 14.1.1 ブリスターシート包装の薬剤での一般的な注意事項であり、ブリスターシートの誤飲予防策として設定した。
- 14.1.2 湿気の影響を受けることが示されているため設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外臨床試験において、慢性特発性血小板減少性紫斑病（承認外効能・効果）に対し長期使用した際に、骨髄線維症が報告された。
- 15.1.2 トロンボポエチン受容体作動薬は、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

(解説)

承認外の効能・効果の臨床試験や類薬で認められた情報であるが、重要な転帰であるため情報提供することとした。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に起因する影響は評価されていない。

(解説)

毒性試験で薬理活性に起因する影響は評価されていないことを情報提供するため設定した。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) *In vitro* 安全性薬理試験

###### ① hERG カリウム電流に対する作用（ホールセルパッチクランプ法）（*In vitro*）<sup>26)</sup>

ヒト急速活性化遅延整流カリウムチャンネル遺伝子（hERG）遺伝子導入ヒト胎児腎臓（HEK293）細胞を用いて、アバトロンボパグの hERG 電流に対する作用をホールセルパッチクランプ法で検討した。hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞（1 群当たり 5cells）に対してアバトロンボパグを 0.1、1 及び 3 $\mu$ mol/L で灌流処置し、15 分間曝露した。15 分間処置後の名目上の濃度である 1 及び 3 $\mu$ mol/L の実際の濃度はそれぞれ 0.65 及び 2.54 $\mu$ mol/L であり、これは被験物質の装置への吸着によるものであった。アバトロンボパグは、hERG 電流を抑制し、IC<sub>50</sub> は 1.4 $\mu$ mol/L であることが示された。

###### ② 単離モルモット乳頭筋を用いた活動電位に対する作用（*In vitro*）<sup>26)</sup>

単離モルモット乳頭筋を用いて、アバトロンボパグの活動電位に対する作用をガラス微小電極法で検討した。単離モルモット乳頭筋（1 群当たり 6 個）に対してアバトロンボパグを 0.1、1 及び 3 $\mu$ mol/L で灌流処置し、45 分間曝露した。灌流後の 1 及び 3 $\mu$ mol/L 群の実際の濃度はそれぞれ 0.51 及び 1.37 $\mu$ mol/L であり、これは、被験物質の装置への吸着によるものであった。静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度（dV/dt<sub>max</sub>）及び活動電位持続時間 [30%、60%及び 90%再分極での活動電位持続時間（それぞれ APD<sub>30</sub>、APD<sub>60</sub> 及び APD<sub>90</sub>）] に対する作用の有無について検討した。アバトロンボパグは最高濃度（1.37 $\mu$ mol/L）までいずれのパラメータにも影響を与えなかった。

##### 2) *In vivo* 安全性薬理試験

###### ① 心血管系及び呼吸機能に対する作用（イヌ）<sup>27)</sup>

テレメトリーシステムを装着した覚醒ビーグル犬（雄 4 匹）に対して、アバトロンボパグ（0、3、30 及び 300mg/kg）を単回強制経口投与し、心血管系及び呼吸機能に対する影響の有無について評価した。対照群に対しては同容量の溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を投与した。心血管系パラメータ（血圧、心拍数及び心電図）及び呼吸系パラメータ（呼吸数及び血液ガス）に対する影響の有無、一般状態、体重、摂餌量、体温及びトキシコキネティクスを評価した。イヌに対して 300mg/kg までの用量で投与した結果、アバトロンボパグは心血管系機能及び呼吸機能に対して影響を示さなかった。30mg/kg 以上の用量では T<sub>max</sub> 付近の時点で嘔吐が認められた。投与後 48 時間までのトキシコキネティクス評価では、T<sub>max</sub> は 1~4 時間であった。曝露量は 3 及び 30mg/kg の間では用量依存的に増加したが、30 及び 300mg/kg の間では用量比を下回って増加した。

###### ② 中枢神経系機能に対する作用（ラット）<sup>27)</sup>

雄の F344 ラット（1 群当たり 6 匹）に対して、アバトロンボパグ（0、1、10 及び 100mg/kg）を単回強制経口投与し、中枢神経系機能に対する影響の有無について Irwin 法で評価した。対照群に対しては同容量の溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を投与した。投与後 48 時間まで動物を観察した。アバトロンボパグは 100mg/kg までの用量でいずれの中枢神経系パラメータにも影響を与えなかった。

###### ③ 腎機能に対する作用（イヌ）<sup>27)</sup>

雄のビーグル犬（1 群当たり 4 匹）に対して、アバトロンボパグ（0、3、30 及び 300mg/kg）を単回強制経口投与し、7 日後に剖検した。対照群に対しては同容量の対照物質/溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を投与した。一般状態、体重、摂餌量及び腎機能（糸球体濾過量、有効腎血漿流量及び CL<sub>cr</sub>）の評価、血液生化学的検査、トキシコキネティクス解析、尿検査及び腎臓の病理組織学的検査を行った。いずれの投与群にもアバトロンボパグ投与に

関連すると考えられる死亡例は認められなかった。アバトロンボパグ投与による影響は、最高用量群（300mg/kg）にのみ認められ、糞便の色調又は量の変化、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニンの上昇、血清中無機リン酸の低下、尿中タンパク、尿糖、尿中ケトン体及び尿潜血、尿量の増加、尿浸透圧の低下、糸球体濾過量の減少並びに有効腎血漿流量の減少が認められた。アバトロンボパグの投与の7日後までに、これらのパラメータは投与前値に回復した。また、病理組織学的変化として尿細管に可逆的な尿円柱及び皮質の単核細胞浸潤を伴う再生及び拡張が認められた。30mg/kg までの用量ではアバトロンボパグ投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。アバトロンボパグの濃度が検出限界以下となる投与72時間後までの全身曝露量を求めた。T<sub>max</sub>は2～3時間であり、曝露量は30mg/kgと300mg/kgで同程度であった。要約すると、イヌではアバトロンボパグは300mg/kgで腎機能に可逆的な影響が認められ、血清中のBUN、クレアチニンの上昇、尿の変化、糸球体濾過量及び有効腎血漿流量の減少がみられ、さらに、近位尿細管に可逆的な病理組織学的変化を伴っていた。30mg/kgまでの用量ではアバトロンボパグによる変化は認められなかった。したがって、無毒性量（NOAEL）は30mg/kgであった。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験（ラット、サル）<sup>28)</sup>

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別、n/群	最大非致死量 (mg/kg)	所見
単回投与毒性試験	ラット/ F344	経口	単回	0、30（雄）、100、300、1000、2000	雄・雌、各5匹/群	雄：300 雌：2000	1000mg/kg以上において、雄では1例を除きすべて投与翌日に死亡し、よるめき歩行、自発運動の減少、軟便、緩徐呼吸が認められた。雌では2000mg/kgでも死亡は認められなかった。300mg/kg以上の雌雄生存例にも同様の症状がみられたが、その程度は死亡例よりも概して軽く、2000mg/kgでみられた一部の症状は投与後3日間にわたり持続した。
	サル/ カニクイザル	経口	単回	0、100、300、1000、2000（用量漸増）	雄・雌、各2匹/群	2000	2000mg/kgまでにおいて、死亡は認められなかった。2000mg/kg群では嘔吐、軟便、BUN及びクレアチニンの軽微な増加が認められた。

### (2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット、サル）<sup>29)</sup>

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別、n/群	無毒性量 (mg/kg)	所見
反復投与毒性試験	マウス/ CD-1	経口	13週	0、80、160、320	雄・雌、各12匹/群	80	160mg/kg以上において、胃粘膜に影響が認められた。320mg/kgまでにおいて、良好な忍容性を示したことから、本試験における最大耐量（MTD）は320mg/kgを超えると推定された。
	ラット/ F344	経口	4週	0、3（雄）、10、30、100、300（雌）	雄・雌、各12匹/群	10	30mg/kg以上において、骨格筋に可逆的な変化、100mg/kg以上において、胃粘膜に血漿ガストリン濃度の上昇を伴う可逆的な変化が認められた。
	ラット/ Sprague Dawley	経口	13週	0、5、20、80	雄・雌、各15匹/群	20	80mg/kgにおいて、胃粘膜の可逆的な変化とそれに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌）が認められた。

ラット/ Sprague Dawley	経口	13 週	0、80、160、320	雄・雌、 各 10 匹/群	—※	320mg/kg 群において、雄 1 例が死亡し、アバトロンボパグとの関連性を完全に否定することはできなかった。 80mg/kg 以上において、胃粘膜の変化とそれに伴う血清ガストリン濃度の上昇が認められた。本試験における MTD は 160mg/kg と判断された。
ラット/ Sprague Dawley	経口	26 週	0、20、80、160	雄・雌、 各 10 匹/群	20	80mg/kg 以上において、胃粘膜の変化とそれに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌）が認められた。
サル/ カニクイ ザル	経口	4 週	0、3、10、100、 1000	雄・雌、 各 3～5 匹/ 群	<3	100mg/kg 以上において、血漿ガストリン濃度の上昇（雄）を伴う胃粘膜の変化が認められた。これらの変化は概ね可逆的であり、4 週間の回復期間終了時には一部の病理組織学的変化を除いて消失した。さらに、100mg/kg 以上において、大腿四頭筋及び他の後肢骨格筋に局限して骨格筋の壊死/変性が、3mg/kg 以上において、筋線維の変性変化が認められたが、これらの変化も概ね可逆的であった。
サル/ カニクイ ザル	経口	13 週	0、1、5、15	雄・雌、 各 5 匹/群	15	15mg/kg までにおいて、投与に関連すると考えられる特記すべき所見は認められなかった。
サル/ カニクイ ザル	経口	52 週	0、5、15、45	雄・雌、 各 6 匹/群	5	45mg/kg までにおいて、良好な忍容性を示した。15mg/kg 以上では胃底腺領域に変性及び再生性上皮細胞過形成、45mg/kg では粘膜萎縮と血清ガストリン濃度の上昇が認められたが、胃に認められた変化は 4 週間の回復期間終了時には概ね回復した。

※：無毒性量の判定を行わなかった。

### (3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット) <sup>30,31)</sup>

試験項目	試験	投与経路	投与期間	濃度又は投与量	試験結果
遺伝毒性試験	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>in vitro</i>	—	1.5～5000µg/plate	陰性
	<i>In vitro</i> 染色体異常試験	<i>in vitro</i>	—	6.25～200µg/mL	陰性
	ラットを用いた骨髄小核試験	経口	2 日	0、25 (雄)、50 (雄)、70 (雌)、100 (雄)、200 (雌)、600mg/kg (雌)	陰性

### (4) がん原性試験 (マウス、ラット) <sup>32)</sup>

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別、n/群	所見
がん原性試験	マウス/ CD-1	経口	2 年	0、20、60、160	雄・雌、 各 62～64 匹/群	60mg/kg 群の雌 1 例及び 160mg/kg 群の雄 1 例の 2 例の胃に悪性消化管クロム親和性細胞様 (ECL) 細胞腫瘍が認められた。ECL 細胞腫瘍はアバトロンボパグによる腺胃粘膜への影響により生じた高ガストリン血症に続く二次的影響と考えられた。他の臓器や組織に投与関連の腫瘍性病変の発現

						頻度増加は認められなかった。20mg/kg では投与に関連すると考えられる腫瘍増加は認められなかった。
	ラット/ Sprague Dawley	経口	2年	0、20、50、160	雄・雌、 各60匹/群	160mg/kg 群の雄1例、雌3例に良性のECL、雌雄各1例に悪性のECLが認められた。また、これに関連して50及び160mg/kg 群では用量依存的かつ局所的なECL細胞の過形成が認められた。ECL細胞腫瘍はアバトロンボグによる腺胃粘膜への影響により生じた高ガストリン血症に続く二次的影響と考えられた。他の臓器や組織に投与関連の腫瘍性病変の発現頻度増加は認められなかった。50mg/kg では投与に関連すると考えられる腫瘍増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) 33-35)

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別、n/群	無毒性量 (mg/kg)	所見
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット/ Sprague Dawley	経口	交配期間の4週間前、無処置雌との交配期間中、Day 58までの期間	0、10、30、100	雄、20匹/群	一般毒性：100 生殖能及び初期胚発生：100	100mg/kg までにおいて、雄ラットの受胎能や初期胚発生への影響は認められなかった。
	ラット/ Sprague Dawley	経口	交配期間の14日前、無処置雌との交配期間中、妊娠7日までの期間	0、100、300、1000	雌、20匹/群	一般毒性：100 生殖能及び初期胚発生：1000	100mg/kg までにおいて、雌ラットの受胎能や初期胚発生への影響は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験	ラット/ Sprague Dawley	経口	妊娠7～17日までの期間	0、100、300、1000	雌、22～24匹/群	一般毒性：100 生殖能及び胚・胎児発生：100	100mg/kg までにおいて、胚・胎児発生への影響は認められなかった。
	ウサギ/ ニュージ ーランド 白色種	経口	妊娠6～18日までの期間	0、100、300、600	雌、19～20匹/群	一般毒性：100 生殖能及び胚・胎児発生：600	600mg/kg までにおいて、胚・胎児発生への影響は認められなかった。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/ Sprague Dawley	経口	妊娠6日～授乳20日までの期間	0、100、300、600	雌、25匹/群	—	すべての用量で妊娠21日～授乳2日間の母動物の死亡と授乳期間中のF1出生児の顕著な死亡をもたらした。
	ラット/ Sprague Dawley	経口	妊娠6日～授乳20日までの期間	0、5、15、50 (マレイン酸塩として)	雌、25匹/群	F1出生児の発生及び出生後の成長・発達：15 親世代 (F0) の母体毒性、F1出生児 (雌雄) の神経行動及び生殖毒性：50	50mg/kg までにおいて、F0母動物に投与に関連した影響は認められなかった。 50mg/kg では、出生後4～25日の出生児生存率の低下、出生後7～63日の雄出生児及び出生後7～56日の雌出生児の低体重が認められ、さらに、それに伴う性成熟の遅延が認められた。F1出生児の神経行動学的評価項目や生殖能及び子宮内胚生存状態には投与に関連した影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (ウサギ)<sup>36)</sup>

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量	性別、n/群	所見
皮膚刺激性試験	ウサギ/ 日本白色種	皮膚	単回	0.5g (マレイン酸塩として)	雄、 3匹/群	皮膚刺激性は認められなかった。
眼刺激性試験	ウサギ/ 日本白色種	眼	単回	0.013g (マレイン酸塩として)	雄、 3匹/群	眼刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性 (モルモット、ラット)<sup>37)</sup>

試験項目	動物	投与経路	投与期間	投与量	性別、n/群	所見
皮膚感作試験	モルモット/ Hartley	皮内、 局所塗布、 皮膚塗布	—	皮内：1% w/v 局所塗布：25% w/w 皮膚塗布：25% w/w 及び 5% w/w	雄、 5~20匹/群	皮膚感作性は認められなかった。
光毒性試験	ラット/ Long-Evans	経口	単回	0、3、30、300mg/kg	雄、 5匹/群	光毒性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アバロンボバグマレイン酸塩

### 2. 有効期間

有効期間：5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：

その他の患者向け資材：

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ルストロンボパグ

### 7. 国際誕生年月日

2018年5月21日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ドブテレット錠 20mg	2023年3月27日	30500AMX00110000	2023年5月24日	2023年6月1日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

再審査期間 8 年：2023 年 3 月 27 日～2031 年 3 月 26 日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドブテレット錠 20mg	3399012F1021	3399012F1021	129408801	622940801

## 14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。」とされていることから、このような症例には使用しないこと。また、観血的手技の名称及び実施予定年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Afdhal N, et al. : J Hepatol 48 : 1000, 2008 (PMID : 18433919)
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局 : 血液製剤の使用指針 (平成 31 年 3 月)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf> (閲覧 : 2023 年 3 月)
- 3) Yoshiji H, et al. : J Gastroenterol 56 : 593, 2021 (PMID : 34231046)
- 4) Afdhal N, et al. : N Engl J Med 367 : 716, 2012 (PMID : 22913681)
- 5) 社内資料 : 国内第 2 相試験 (E5501-J081-204 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.6.17)
- 6) 社内資料 : 国際共同第 3 相試験 (E5501-G000-311 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.6.19)
- 7) 社内資料 : 海外第 3 相試験 (E5501-G000-310 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.6.18)
- 8) 社内資料 : *In vitro* 薬理試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1)
- 9) 社内資料 : *In vivo* 薬理試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2)
- 10) 社内資料 : 国際共同第 1 相試験 (E5501-A001-018 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2)
- 11) 社内資料 : 日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験 (E5501-A001-006 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2)
- 12) 社内資料 : 母集団薬物動態/薬力学解析報告書 (CPMS-E5501-005R-v1.0) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.2)
- 13) 社内資料 : 薬物相互作用試験 (ベラパミル及びビシクロスポリン) (E5501-G000-008 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.1)
- 14) 社内資料 : 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) (E5501-G000-019 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.2)
- 15) 社内資料 : ヒトマスバランス試験 (501-PK-901 試験) (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3)
- 16) 社内資料 : ラットに単回投与したときの放射能組織内分布 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1)
- 17) 社内資料 : 胎盤移行 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.4.3)
- 18) 社内資料 : 乳汁中排泄 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.6.3)
- 19) 社内資料 : *In vitro* 血漿蛋白結合 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2)
- 20) 社内資料 : *In vitro* 薬物代謝 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1)
- 21) 社内資料 : CYP 誘導 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4)
- 22) 社内資料 : CYP 阻害 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4)
- 23) 社内資料 : 排出トランスポーター (P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2) との相互作用 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.8)
- 24) 社内資料 : 取込みトランスポーター (OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3) との相互作用 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.8)
- 25) 社内資料 : OATP2B1 及び OATP1A2 の基質の可能性又は OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害薬としての *in vitro* 評価 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.4.8)
- 26) 社内資料 : *In vitro* 安全性薬理試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.2.4)
- 27) 社内資料 : *In vivo* 安全性薬理試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.2.4)
- 28) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.2)
- 29) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.3)
- 30) 社内資料 : *In vitro* 遺伝毒性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.4)
- 31) 社内資料 : *In vivo* 遺伝毒性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.4)
- 32) 社内資料 : がん原性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.5)
- 33) 社内資料 : 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 34) 社内資料 : 胚・胎児発生に関する試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 35) 社内資料 : 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 36) 社内資料 : 局所刺激性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.7)
- 37) 社内資料 : その他の毒性試験 (2023/3/27 承認、申請資料概要 2.6.6.8)



## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2018年5月に米国において初めて承認された。2022年11月時点、欧米を含む8つの国又は地域で承認されている。

国名	米国 (2018年5月承認)									
会社名	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)									
販売名	DOPTELET									
剤形・規格	Tablet: 20 mg									
効能又は効果 (抜粋)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease (CLD)</b></p> <p>DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure.</p>									
用法及び用量 (抜粋)	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Recommended Dosage for Patients with Chronic Liver Disease</b></p> <p>Begin DOPTELET dosing 10 to 13 days prior to the scheduled procedure. The recommended daily dose of DOPTELET is based on the patient's platelet count prior to the scheduled procedure (see Table 1). Patients should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of DOPTELET.</p> <p>DOPTELET should be taken orally once daily for 5 consecutive days with food. In the case of a missed dose, patients should take the next dose of DOPTELET as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose at the usual time the next day; all 5 days of dosing should be completed.</p> <p>Table 1: Recommended Dose and Duration in Patients with Chronic Liver Disease Scheduled to Undergo a Procedure</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Platelet Count (<math>\times 10^9/L</math>)</th> <th>Once Daily Dose</th> <th>Duration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Less than 40</td> <td>60 mg (3 tablets)</td> <td>5 days</td> </tr> <tr> <td>40 to less than 50</td> <td>40 mg (2 tablets)</td> <td>5 days</td> </tr> </tbody> </table> <p>DOPTELET has been investigated only as a single 5-day once daily dosing regimen in clinical trials in patients with chronic liver disease [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. DOPTELET should not be administered to patients with chronic liver disease in an attempt to normalize platelet counts.</p> <p><b>Monitoring:</b> Obtain a platelet count prior to administration of DOPTELET therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count.</p>	Platelet Count ( $\times 10^9/L$ )	Once Daily Dose	Duration	Less than 40	60 mg (3 tablets)	5 days	40 to less than 50	40 mg (2 tablets)	5 days
Platelet Count ( $\times 10^9/L$ )	Once Daily Dose	Duration								
Less than 40	60 mg (3 tablets)	5 days								
40 to less than 50	40 mg (2 tablets)	5 days								

国名	欧州 (2019年6月承認)
会社名	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
販売名	Doptelet
剤形・規格	Each film-coated tablet contains avatrombopag maleate equivalent to 20 mg of avatrombopag.
効能又は効果 (抜粋)	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure.</p>
用法及び用量 (抜粋)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p>Treatment should be initiated by and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. Doptelet should be taken at the same time of day (e.g. in the morning or evening) with food, including when taking the dose less frequently than once daily.</p> <p><u>Chronic Liver Disease</u></p>

	<p>Obtain a platelet count prior to the administration of Doptelet therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count, and no unexpectedly high increase in platelet count in the patient populations specified in sections 4.4 and 4.5.</p> <p>The recommended daily dose of avatrombopag is based on the patient's platelet count (see Table 1). Dosing should begin 10 to 13 days prior to the planned procedure. The patient should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of avatrombopag.</p> <p><b>Table 1: Daily dose recommendation for avatrombopag</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Platelet count (x 10<sup>9</sup>/L)</th> <th>Once-daily dose</th> <th>Duration of dosing</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 40</td> <td>60 mg (Three 20 mg tablets)</td> <td>5 days</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 to &lt; 50</td> <td>40 mg (Two 20 mg tablets)</td> <td>5 days</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Duration of treatment</i> Due to limited information, avatrombopag should not be taken for more than 5 days.</p> <p><i>Missed doses</i> If a dose is missed, it should be taken as soon as it is remembered. Two doses should not be taken at one time to make up for a missed dose. The next dose should be taken at the usual time the next day.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly</i> No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).</p> <p><i>Renal impairment</i> Avatrombopag is not renally excreted, therefore no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Avatrombopag has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).</p> <p><i>Hepatic impairment</i> No dosage adjustment is necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) to moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. Due to limited information available, the safety and efficacy of avatrombopag in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C, MELD score &gt; 24) have not been established (see section 4.4). No dosage adjustment is expected for these patients. Avatrombopag therapy should only be initiated in patients with severe hepatic impairment if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p><u>Method of administration</u> Doptelet is for oral use, and the tablets should be taken with food (see section 5.2).</p>	Platelet count (x 10 <sup>9</sup> /L)	Once-daily dose	Duration of dosing	< 40	60 mg (Three 20 mg tablets)	5 days	≥ 40 to < 50	40 mg (Two 20 mg tablets)	5 days
Platelet count (x 10 <sup>9</sup> /L)	Once-daily dose	Duration of dosing								
< 40	60 mg (Three 20 mg tablets)	5 days								
≥ 40 to < 50	40 mg (Two 20 mg tablets)	5 days								

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等に関する海外情報

米国の添付文書	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal reproduction studies, DOPTelet may cause fetal harm when administered to a pregnant woman (<i>see Data</i>). The available data on DOPTelet in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of avatrombopag resulted in adverse developmental outcomes when administered during organogenesis in rabbits and during organogenesis and the lactation period in rats. However, these findings were observed at exposures based on an AUC</p>
---------	---

	<p>substantially higher than the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In embryo-fetal development studies, avatrombopag was administered during organogenesis at doses of 100, 300, and 1000 mg/kg/day in rats and doses of 100, 300, and 600 mg/kg/day in rabbits. Minimal decreases in fetal weights were observed in rats at the maternally toxic dose of 1000 mg/kg/day with exposures 190 times the human exposure based on AUC. Spontaneous abortions were observed at all doses tested in rabbits and were associated with decreased body weights and food consumption at 300 and 600 mg/kg/day; exposures at the lowest dose of 100 mg/kg/day were 10 times the AUC in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. There were no embryo-fetal effects in rats administered avatrombopag at doses up to 100 mg/kg/day (53 times the human exposure based on AUC) or rabbits administered avatrombopag at doses up to 600 mg/kg (35 times the human exposure based on AUC).</p> <p>In pre- and postnatal development studies in rats, avatrombopag was administered during both the organogenesis and lactation periods at doses ranging from 5 to 600 mg/kg/day. Doses of 100, 300, and 600 mg/kg/day caused maternal toxicity leading to total litter losses, decreased body weight in pups, and increased pup mortality, with the majority of the pup mortality occurring from postnatal days 14 to 21. At a dose of 50 mg/kg/day that did not produce clear maternal toxicity, avatrombopag caused increased pup mortality from postnatal days 4 to 21, and mortality continued through postnatal day 25. The 50 mg/kg/day dose also decreased body weight gain in the pups, resulting in a delay in sexual maturation. There were no effects on behavioral or reproductive functions in the offspring. The 50 mg/kg/day dose resulted in maternal exposures 43 times and pup exposures approximately 3 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from DOPTOLET, breastfeeding is not recommended during treatment with DOPTOLET and for at least 2 weeks after the last dose (see <i>Clinical Considerations</i>).</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><u>Minimizing Exposure</u></p> <p>A lactating woman receiving DOPTOLET for brief periods, such as prior to an invasive procedure, should interrupt breastfeeding and pump and discard breastmilk during treatment and for two weeks after the last dose of DOPTOLET in order to minimize exposure to a breastfed child. Advise lactating women receiving chronic DOPTOLET therapy not to breastfeed during treatment with DOPTOLET and for at least 2 weeks after the last dose.</p>
欧州の添付文書	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of avatrombopag in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Doptelet is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p>

	<p><u>Breast-feeding</u></p> <p>There are no data on the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. It is unknown whether avatrombopag or its metabolites are excreted in human milk. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats, see section 5.3. A risk to the breast-feeding child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Doptelet therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>The effect of avatrombopag on human fertility has not been established, and a risk cannot be ruled out. In animal studies, avatrombopag had no effect on male and female fertility or early embryogenesis in rats (see section 5.3).</p>
--	---

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項における記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

<b>9.5 妊婦</b>	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床用量を超える用量を投与したラットで胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）。</p>
---------------	--

<b>9.6 授乳婦</b>	<p>本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 2 週間は授乳を避けさせること。ラットで乳汁移行性が認められている。</p>
----------------	--

(2) 小児等に関する記載

米国の添付文書	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p> <p>In a 10-week juvenile toxicology study in rats, avatrombopag was administered at doses ranging from 20 to 300 mg/kg/day. There was no test article-related mortality and there were no clinical signs at doses up to 300 mg/kg/day. In the stomach, dose-dependent degeneration, regenerative hyperplasia, and atrophy of the glandular epithelium occurred at 100 and 300 mg/kg/day; exposures at 100 mg/kg/day in male rats were 14 times the AUC in patients at the highest recommended dose of 60 mg once daily. An increased incidence of background focal mineralization was also observed in the kidneys of females at 300 mg/kg/day (female rat exposure was 50 times the human exposure based on AUC at the 60 mg daily dose).</p>
欧州の添付文書	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of avatrombopag in children aged less than 18 years have not been established. No data are available.</p>

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項における記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

<b>9.7 小児等</b>	<p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
----------------	-------------------------------

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

IFDOP202300002  
AVA20-002-2306 改訂