

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レボレード錠 12.5mg、同錠 25mg
[一 般 名] エルトロンボパグ オラミン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

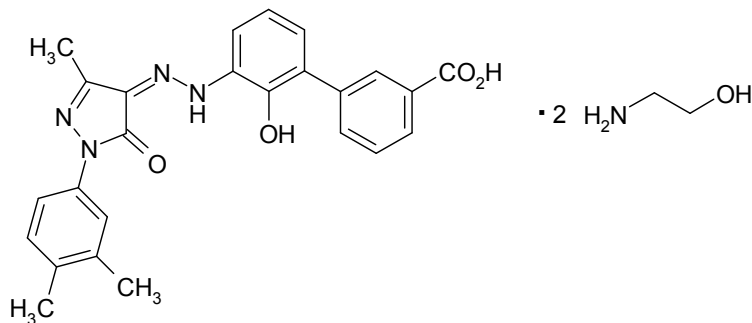
平成 22 年 8 月 17 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] レボレード錠 12.5mg、レボレード錠 25mg
[一 般 名] エルトロンボパグ オラミン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中、エルトロンボパグとして 12.5mg 又は 25mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2 (C_2H_7NO)$

分子量 : 564.63

化学名 :

(日本名) 3'-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4*H*-ピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸 ビス(2-アミノエタノール)

(英 名) 3'-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 19 年 3 月 23 日付薬食審査発第 0323003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 8 月 17 日

[販 売 名] レボレード錠 12.5mg、レボレード錠 25mg

[一 般 名] エルトロンボパグ オラミン

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、レボレード錠 12.5mg 及び同錠 25mg の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、長期使用実態下での安全性及び有効性、血栓塞栓症の発現等については、製造販売後調査において情報収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性特発性血小板減少性紫斑病

[用法・用量] 通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50mg とする。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 22 年 7 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	レボレード錠 12.5mg、レボレード錠 25mg
[一 般 名]	エルトロンボパグ オラミン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中、エルトロンボパグとして 12.5mg 又は 25mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	特発性血小板減少性紫斑病
[申請時用法・用量]	通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5mg を 1 日 1 回経口投与し、血小板数、症状に応じて適宜増減する。なお、1 日最大投与量は 50mg とする。
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 19 年 3 月 23 日付薬食審査発第 0323003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エルトロンボパグ オラミンは、英国GlaxoSmithKline社により開発された経口投与可能な低分子のトロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体（以下、「TPO-R」）アゴニストである。エルトロンボパグ（以下、「本薬」）は、TPO-Rを介して、TPOのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における細胞の増殖及び分化を促進し、その結果として血小板数を増加させると考えられる。

海外では、1999年より英国GlaxoSmithKline社によりエルトロンボパグ オラミンの開発が開始され、米国において「副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンまたは摘脾では十分な効果が得られない慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果で2008年11月に承認を取得している。2010年6月現在、39ヵ国で承認されている。

国内では、2007年よりグラクソ・スミスクライン株式会社により開発され、今般、国内外の臨床試験成績等を基に製造販売承認申請がなされた。なお、本邦では、本薬は2007年3月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬 12.5 及び 25mg 錠（以下、「本剤」）は、1 錠中にエルトロンボパグ オラミン（分子式 $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2 (C_2H_7NO)$ 、分子量 564.63）15.9 及び 31.9mg（本薬として 12.5 及び 25mg）を含有するフィルムコート錠である。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

原薬は、ヒドラゾン構造を有し、分子内水素結合により Z 配置をとるエルトロンボパグのビス 2-アミノエタノール塩である。化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル(以下、「IR」)、水素核磁気共鳴スペクトル(以下、「¹H-NMR」)、炭素核磁気共鳴スペクトル、単結晶 X 線構造解析、炭素固体核磁気共鳴スペクトル及び粉末 X 線回折により確認されている。

②一般特性

一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数(以下、「pKa」)、分配係数、結晶多形、旋光度及び粒子径が検討されている。性状は、赤色～褐色の粉末であり、溶解性は、水にやや溶けにくく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けにくく、0.1mol/L 塩酸にはほとんど溶けない。吸湿性はなく、125℃まで熱力学的に安定であり、それ以上の温度で分解に伴う吸熱が認められた。カルボキシル基、フェノール性水酸基及びヒドラゾンの pKa はそれぞれ 4.06、9.57 及び 11.88 であり、分配係数(1-オクタノール/水)は 4.05 であった。様々な結晶化条件による検討の結果、これまでに 1 種類の結晶形のみ確認された。原薬は、旋光性を示さず、■%累積分布に一致している粒子径(■)は、■～■μm であった。

2) 製造方法

原薬は、以下の 5 工程により製造される。

第一工程：■を■に溶かし、■及び■を加え、■を得る。

第二工程：第一工程の反応液から■を■により除去し、■を pH■～■に調整し、■を加え、■(gsk001*)を得る。pH■～■に調整し、■と反応させた後、生成した 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシ-3-ビフェニルカルボン酸(エルトロンボパグ)を■及び■で析出させる。析出したエルトロンボパグを■もしくは■で洗浄後、■する。

第三工程：エルトロンボパグを■に溶解後、■に加え、生成した 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸 ビス(2-アミノエタノール)(エルトロンボパグ オラミン)を単離し、■で洗浄後、■を流入しながら■下で■する。

第四工程：エルトロンボパグ オラミンを粉碎する。

第五工程：エルトロンボパグ オラミン粉碎品をポリエチレン袋に入れる。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

3) 重要工程の管理

第■工程及び第■工程が重要工程と設定され、第■工程において、不純物 gsk002* の量、第二工程において、gsk001* の量及び重要中間体であるエルترونボパグの規格が工程管理項目として設定されている。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、■（■法））、水分、強熱残分、■（■法）、含量（HPLC）及び■（■法）が設定されている。

5) 原薬の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

① 長期保存試験（30℃/65%RH、ポリエチレンボトル、24 ヶ月）

② 加速試験（40℃/75%RH、ポリエチレンボトル、6 ヶ月）

また、パイロットスケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

③ 苛酷試験－温度に対する安定性（50℃、ポリエチレン袋/段ボール箱、3 ヶ月）

④ 苛酷試験－光に対する安定性（約 25℃、白色蛍光ランプ（総照度 120 万 lx・h 以上）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）、無包装）

性状、類縁物質、水分及び含量が、すべての試験の全測定時点で測定され、■が、長期保存試験及び加速試験の全測定時点で測定された。

性状、類縁物質及び含量について、いずれの保存条件においても経時的な変化は認められなかった。水分について、長期保存試験及び苛酷試験（温度）及び苛酷試験（光）では経時的な変化は認められなかったが、加速試験では規格を超えない範囲内で増加した ■について、長期保存試験では経時的な変化は認められなかったが、加速試験では、エルترونボパグの■が認められた。

長期保存試験及び加速試験の開始後に実生産スケールで製造されたロット（■3044）において、長期保存試験と同じ条件で 18 ヶ月間の保存の結果、性状の変化が■で認められ、不適合と判定された。また、24 ヶ月保存後も追加試験として継続中の長期保存試験においても 30 ヶ月保存時の性状は、不適合と判定された。原薬の性状の変化が生じた部分にエルترونボパグの■の存在が認められた。

以上の結果より、原薬の貯法は密閉容器に入れて室温保存とされ、■3044 においても変化が認められなかった期間を踏まえ、原薬のリテスト期間は 12 ヶ月間とされた。

(2) 標準物質

原薬の標準物質の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR 及び ¹H-NMR）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分及び純度が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

* 新薬承認情報提供時に置き換え

本剤は、原薬、D-マンニトール（ ）、結晶セルロース（ ）、ポビドン（ ）、デンプングリコール酸ナトリウム（ ）及びステアリン酸マグネシウム（ ）からなる素錠部とオパドライホワイト YS-1-7706-G（コーティング剤）からなるコーティング部より構成される白色円形のフィルムコート錠である。

2) 製剤設計

本剤の成分組成は 12.5 及び 25mg 錠で であり、錠剤の単位表面積あたりのフィルム層の質量も である。

3) 製造方法

製剤は以下の 11 工程により製造される。

第一工程（ 工程）：原薬、 、 及び を
にて混合する。

第二工程（造粒工程）： に を して混合し、 を製する。

第三工程（解砕工程）： を にて解砕する。

第四工程（乾燥工程）：解砕した顆粒を にて乾燥する。

第五工程（整粒工程）：乾燥した顆粒を にて整粒する。

第六工程（混合工程）：整粒した顆粒、 及び
 を 混合機にて混合後、 を加え、さらに混合する。

第七工程（打錠工程）： を打錠し、 を製する。

第八工程（皮膜工程）： に の 液を
した後、乾燥し、フィルムコート錠とする。

第九工程（保管工程）：フィルムコート錠を保管する。

第十工程（一次包装工程）： Press Through Pack（以下、「PTP」）包装機を用い、フィルムコート錠をアルミニウムシートに充填してアルミニウム箔を加熱シールし、PTP シートを裁断する。

第十一工程（二次包装工程、表示、保管）： PTP シートを紙箱に入れ、包装し、保管する。

4) 重要工程の管理

第 工程（ 工程）が重要工程とされている。また、第 工程（ 工程）及び第 工程（ 工程）にデザインスペースが設定されており、第 工程（ 工程）及び第 工程（ 工程）に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

5) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（パドル法、紫外可視吸光度測定法）及び含量（HPLC）が設定されている。

6) 製剤の安定性

実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ① 長期保存試験（30℃/65%RH、両面アルミニウム PTP シート、12.5mg 錠では 24 ヶ月、25mg 錠では 48 ヶ月）
- ② 加速試験（40℃/75%RH、両面アルミニウム PTP シート、6 ヶ月）
- ③ 苛酷試験-温度に対する安定性（50℃、両面アルミニウム PTP シート、3 ヶ月）
- ④ 苛酷試験-光に対する安定性（25℃、白色蛍光ランプ（総照度 120 万 lx・h 以上）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上））

性状、含量、類縁物質及び溶出性が全試験の全測定時点で測定された。

いずれの保存条件においても、性状、含量、類縁物質及び溶出性に経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 12.5 及び 25mg 錠の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審査発 0603004 号）に基づいて、それぞれ 36 及び 48 ヶ月間と設定された。なお、12.5mg 錠の長期保存試験は ■ ヶ月まで継続される予定である。

<審査の概要>

1) 原薬の安定性について

機構は、原薬の保存期間中に ■■■■■ により ■■■■■ の存在が検出されたことから、原薬の品質を担保する上で、性状の変化による確認のみでは不十分と考え、■■■■■ による原薬の ■■■■■ の確認を原薬の規定に設定する必要性を検討するとともに、原薬の保存条件が ■■■■■ の生成に影響を及ぼした可能性及び保存条件の変更を検討する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。■■■■■ による原薬の ■■■■■ の確認を原薬の規格に設定する。また、原薬の安定性試験の結果では、30℃以下で保存した原薬は 12 ヶ月まで ■■■■■ の存在が認められず、いずれも規格に適合していることから、現時点で保存条件を変更する必要はないと考えるが、■■■■■ の生成は、■■■■■ の ■■■■■ に伴い、■■■■■ により ■■■■■ されることから、リテスト期間の延長のために、追加安定性試験を ■■■■■ の保存条件で実施することを検討している。

機構は、リテスト期間 1 年とするのであれば、密閉容器にて室温保存とした保存条件を変更しないとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

2) 製剤の製造工程におけるデザインスペースについて

機構は、以下の考えに基づき、本剤の ■■■■■ 工程及び ■■■■■ 工程におけるデザインスペースの工程パラメータの立証許容範囲（以下、「PAR」）を一部変更承認申請事項とするよう求めた。

本剤の ■■■■■ 工程に関しては、パイロットスケールにおいて、重要品質特性（以下、「CQA」）である ■■■■■ への影響を検討した結果、デザインスペースが構築され、■■■■■ の不適合領域より PAR は ■■～■■%とされた。続いて、実生産スケールでの検討結果により、構築されたデザインスペースでは、■■■■■ の PAR は、パイロットスケールでは最適範囲外と考えられる領域を含む ■■～■■%とされた。このように、本工程におけるデザインスペースは、スケールの影響を受けることから、パイロットスケールでの検討結果のみから実生産スケールにおける不適合領域を推定することは困難である。以上の点及び本工程が ■■■■■ 及び ■■■■■ に影

響を及ぼす重要工程であることも考慮し、本工程のデザインスペースの工程パラメータの PAR は一部変更承認申請事項とすることが妥当であると考えます。

また、本剤の[]工程に関しては、[]及び[]等の CQA に対する工程パラメータの影響について実生産スケールで検討した結果、デザインスペースが構築されているが、当該検討では不適合領域が明確にされていないこと、及び一般的に[]工程は錠剤の[]及び錠剤の[]等にも影響すると考えられることを考慮すると、本工程のデザインスペースの工程パラメータの PAR は一部変更承認申請事項とするのが妥当と考える。

申請者は、上記の PAR を一部変更承認申請事項に変更した。

機構は、申請者の対応を了承し、本剤の品質について特段の問題はみられないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 血小板産生促進作用

①巨核球系細胞株の増殖に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

内在的に TPO-R を発現しているヒト巨核芽球性白血病細胞株（以下、「N2C-TPO 細胞」）に、本薬二ナトリウム塩（本薬として 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μ M）、ヒト遺伝子組換え型 TPO（以下、「rhTPO」）5、10、50、100 及び 200ng/mL 又は媒体を添加し 68 時間培養後、³H-チミジンを添加した。³H-チミジン添加 4 時間後までの ³H-チミジンの細胞への取り込み量は、本薬及び rhTPO の濃度依存的に増加し、50%有効濃度（以下、「EC₅₀」）はそれぞれ 0.3 μ M 及び 30ng/mL であった。また、N2C-TPO 細胞に、本薬一ナトリウム塩（本薬として 0.0001、0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μ M）又は rhTPO 75ng/mL を添加し 44 時間培養後、5-ブromo-2'-デオキシウリジン（以下、「BrdU」）を添加した。BrdU 添加 4 時間後までの BrdU の細胞への取り込み量は、本薬 0.01～3 μ M の範囲で濃度依存的に増加し、EC₅₀ は 0.03 μ M であった。本薬 3 μ M 添加時の BrdU 取り込み量は、rhTPO 75ng/mL 添加時より多かった。

②N2C-TPO 細胞増殖促進作用における TPO の影響（添付資料 4.2.1.1.3）

N2C-TPO 細胞に、本薬オラミン（本薬として 0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 μ M）、rhTPO 0、1、3、10、30 及び 100ng/mL 添加、又は本薬オラミンと rhTPO の各濃度をすべての組み合わせで同時に添加し、68 時間培養後、³H-チミジンを添加した。³H-チミジン添加 4 時間後の ³H-チミジンの細胞への取り込み量は、本薬 0.03 μ M 以上及び rhTPO 3ng/mL 以上で濃度依存的に増加した。また、本薬のいずれの濃度における ³H-チミジンの取り込み量に対しても、rhTPO は濃度依存的な増強作用を示し、rhTPO のいずれの濃度における ³H-チミジンの取り込み量に対しても、本薬は濃度依存的な増強作用を示した。

③骨髄前駆細胞の分化に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2）

正常ヒト骨髄から分離した CD34 陽性細胞を、本薬 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 μ M、

rhTPO 1、10 及び 100ng/mL 又は媒体とヒト遺伝子組換え型幹細胞増殖因子 (rhSCF) (100ng/mL) を含む培地中で 10 日間培養後、総細胞数に対する CD41 陽性細胞数の割合 (被験薬添加時の割合と被験薬非添加時の割合の差) を算出した。分化の程度は、rhTPO 添加による CD41 陽性細胞数の割合に対する本薬添加による CD41 陽性細胞数の割合の相対値 (%) を指標に評価した。CD41 陽性細胞数の割合の相対値は、本薬の濃度依存的に増加し、EC₅₀ は 0.1μM であった。本薬の分化促進作用は 1μM で最大に達した (相対値: 約 150%)。

④N2C-TPO 細胞における抗アポトーシス作用 (添付資料 4.2.1.1.3)

N2C-TPO 細胞に、本薬オラミン (本薬として 0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3μM)、rhTPO 0、1、3、10、30 及び 100ng/mL を添加、又は本薬オラミンと rhTPO の各濃度をすべての組み合わせで同時に添加し、72 時間培養後、Caspase-Glo™ 試薬 (Promega 社製) を添加し、室温でさらに 90 分間培養した。カスパーゼ-3/-7 活性に比例する発光シグナルの生成量より、本薬は 0.03μM 以上で、rhTPO は 10ng/mL 以上で抗アポトーシス作用を示すことが示唆された。また、本薬と rhTPO は、互いの抗アポトーシス作用を阻害しなかった。

⑤正常チンパンジーの血小板数に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.4)

雌チンパンジー (7~8 年齢、n=2~3) に、本薬オラミン (本薬として 10mg/kg) 又は媒体を 5 日間反復経口投与したとき、初回投与前の血小板数に対する初回投与 11、15 及び 22 日目の血小板数の比 (平均値) は、1.6、1.7 及び 1.3 倍であり、網血小板数の比 (平均値) は、2.2、1.5 及び 0.91 倍であった。なお、本薬 10mg/kg の 5 日間反復経口投与により、一般状態、体重、凝固系パラメータ及び血小板数以外の血液学・血液生化学的パラメータに影響は認められなかった。

2) TPO のシグナル伝達に及ぼす影響

①インターフェロン調節因子-1 プロモーターを導入したマウスリンパ球性白血病細胞におけるシグナル伝達性転写因子活性化作用 (添付資料 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

ヒト組換え TPO-R 遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を結合したインターフェロン調節因子-1 (IRF-1) プロモーターを発現したマウスリンパ球性白血病細胞株 (以下、「BAF3-TPO 細胞」) に、本薬 0.006、0.012、0.024、0.049、0.10、0.20、0.39、0.78、1.6、3.1、6.3、12.5 及び 25μM 又は rhTPO 100ng/mL を添加し、4 時間培養した。シグナル伝達性転写因子 (以下、「STATs」) 活性化の指標となる細胞中に産生したルシフェラーゼ量に依存する発光量は、本薬の濃度依存的に増加し (EC₅₀: 0.27μM)、その最大値 (本薬 25μM) は rhTPO 100ng/mL の発光量の約 95% であった。また、BAF3-TPO 細胞に、本薬 0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30μM を添加し、rhTPO 3ng/mL 存在下又は非存在下で 7 時間培養したところ、本薬による発光量は、rhTPO 非存在下に比し、rhTPO 存在下で増加した。

②N2C-TPO 細胞における STAT5 活性化作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

N2C-TPO 細胞に、本薬 10μM 又は rhTPO 100ng/mL を添加後、60 分間培養した。STAT5 活性化の指標となる STAT5 のリン酸化は、本薬添加 5 分後から検出され、10 分後に最大となり、その後、低下したものの 60 分後も検出された。rhTPO による STAT5 のリン酸化は、添

加 5 分後に検出され、その後、維持されたまま 60 分後も検出された。

③ヒト洗浄血小板における STATs 活性化作用 (添付資料 4.2.1.1.7)

ヒト洗浄血小板に、本薬オラミン 1、2.5、5、7.5、10 及び 15 μ M、rhTPO 100ng/mL 又は媒体を添加後、15 分間培養し、STAT1、3 及び 5 のリン酸化によりそれぞれの活性化作用を評価した。本薬 (1~15 μ M) 及び rhTPO は STAT1、3 及び 5 をリン酸化させたが、本薬による STAT1 のリン酸化は軽度であった。

④MAPK 活性化に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.5)

N2C-TPO 細胞に、本薬 10 μ M 又は rhTPO 50ng/mL を添加後、60 分間培養した。マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (以下、「MAPK」) 活性化の指標となる p44/42MAPK のリン酸化は、本薬及び rhTPO 添加 5 分後から認められ、60 分後も検出された。

⑤AKT 活性化に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.7)

ヒト洗浄血小板に、本薬オラミン 10 μ M、rhTPO 100ng/mL 又は媒体を添加後、ADP 非存在下又は存在下 (最終濃度 1 μ M、被験薬添加の 13 分間後に添加) で 15 分間培養した。AKT (プロテインキナーゼ B) 活性化の指標となる AKT のリン酸化は、ADP 添加の有無にかかわらず、本薬では認められなかった。一方、rhTPO では、ADP 非存在下でも AKT のリン酸化が認められ、ADP 存在下ではさらに増強した。

⑥巨核球特異的プロモーター活性化に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.5)

ヒト組換え TPO-R 遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を結合した巨核球特異的プロモーターである膜糖蛋白 IIb (以下、「gp IIb」) プロモーターを発現したマウス骨髓細胞 (32D-mp1 細胞) に、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μ M 又は rhTPO 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30ng/mL を添加後、5 時間培養した。被験薬の gp IIb プロモーター活性化の指標となる細胞中に産生したルシフェラーゼ量に依存する発光量は、本薬 3 μ M で最大となり、その発光量は、rhTPO (30ng/mL) による最大の発光量と同程度であった。濃度-発光量の反応曲線に基づく本薬の EC₅₀ 値は 0.1 μ M であった。

⑦初期応答遺伝子の発現に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.5)

N2C-TPO 細胞に、本薬 30 μ M 又は rhTPO 75ng/mL を添加後、120 分間培養したところ、本薬は、Fos、初期増殖応答タンパク質 1 (EGR-1) 及び thyroid-like receptor3 (TR3) mRNA の発現を促進した。

3) TPO-R に対する選択性

①各種サイトカイン受容体を発現した細胞に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.8)

ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (以下、「G-CSF」) 受容体を発現させたマウスリンパ球性白血病細胞株 (以下、「BAF3-GCSFR 細胞」)、エリスロポエチン (以下、「Epo」) 受容体を内在的に発現しているヒト巨核芽球系白血病細胞株 (以下、「UT7-Epo 細胞」) に、本薬 (BAF3-GCSFR 細胞 : 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μ M、UT7-Epo 細胞 : 0.03、

0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μ M) 又は rhTPO 100ng/mL を添加したとき、BrdU の取り込み量を増加させなかった。また、IL-3 受容体を内在的に発現している BAF3 細胞並びに IFN- α 及び- γ により STATs が活性化される HepG2 細胞に、本薬 (BAF3 細胞 : 0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μ M、HepG2 細胞 : 10 μ M) 又は rhTPO (BAF3 細胞 : 100ng/mL、HepG2 細胞 : 50ng/mL) を添加したとき、レポータージーンアッセイ又はゲルシフトアッセイにて評価した STATs 活性化に影響を及ぼさなかった。

②巨核球系細胞以外の造血前駆細胞への分化に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.9)

正常ヒト骨髓細胞に、本薬オラミン (本薬として 0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 μ g/mL (0.02、0.07、0.2、0.7、2 及び 7 μ M))、幹細胞増殖因子 (以下、「SCF」) 50ng/mL、G-CSF (顆粒球単球コロニー形成細胞 (以下、「CFU-GM」) の陽性対照) 50ng/mL、顆粒球単球コロニー刺激因子 (以下、「GM-CSF」) (CFU-GM の陽性対照) 25ng/mL、Epo (赤芽球バースト形成細胞 (以下、「BFU-E」) の陽性対照) 2U/mL 又は rhTPO 100ng/mL を添加後、14 日間培養した。G-CSF 及び GM-CSF 存在下では CFU-GM の、Epo 存在下では BFU-E のコロニー数の増加が認められたが、本薬及び rhTPO 存在下では、CFU-GM 及び BFU-E のコロニーは認められなかった。また、正常ヒト骨髓細胞を本薬オラミン (本薬として 0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 μ g/mL) 又は rhTPO 100ng/mL と SCF 50ng/mL の共存下 14 日間培養したとき、BFU-E のコロニーは認められず、本薬及び rhTPO は SCF による CFU-GM のコロニー数の増加作用に影響を及ぼさなかった。

4) 種特異性

①STATs 活性化作用の種特異性 (添付資料 4.2.1.1.10)

マウス、コットンラット、ネコ、ブタ、カニクイザル、フェレット、ツパイ、チンパンジー及びヒトの血小板に、本薬 0.3、1、3、10 及び 30 μ M 又は rhTPO 100ng/mL を 20 分間反応させた後、血小板を可溶化し IRF-1 DNA プロブの 32 P 標識体 (フェレットのみ TTCCIC DNA プロブの 32 P 標識体) と室温で 20 分間反応させた。本薬はヒト及びチンパンジーの血小板の STATs を濃度依存的にリン酸化したが (ヒト EC_{50} : 3 μ M) 、その他の動物種の血小板の STATs はリン酸化しなかった。一方、rhTPO はすべての動物種の血小板の STATs をリン酸化した。

②活性発現に関与するヒト TPO-R のアミノ酸残基の検討

i) 各種動物及びヒト TPO-R アミノ酸配列の比較 (添付資料 4.2.1.1.11、4.2.1.1.12)

ラット、イヌ、ヒヒ及びカニクイザルの TPO-R の cDNA をクローニングし、TPO-R の膜貫通領域及び膜近傍領域のアミノ酸のコンセンサス配列について、米国 NCBI 遺伝子データベース (GenBank) を用いてヒト及び各種動物 (チンパンジー、アカゲザル、リスザル、マーモセット、マウス、モルモット及びウシ) の配列と比較した。膜貫通領域 (N 末端から 492~513 番目) のアミノ酸配列は、ヒト及びチンパンジーは相同で、499 番目のアミノ酸残基がヒスチジンであるのに対し、カニクイザル、ヒヒ、イヌ、ラット、マウス及びウシではロイシン、アカゲザル、リスザル、マーモセット及びモルモットではフェニルアラニンであった。また、ヒト、チンパンジー、カニクイザル及びヒヒでは、507 番目

のアミノ酸残基がバリンであるのに対し、他の動物種ではロイシンであった。イヌ、マウス、ラット及びウシでは、ヒトと異なるアミノ酸残基がさらに 2~3 ヵ所に認められた。膜近傍領域（479~491 番目）のアミノ酸配列は、ヒトでは 481 番目のアミノ酸残基がトレオニンであるのに対し、他の動物種ではアラニン又はバリンであった。

ii) TPO-R 膜貫通領域に類似させた変異型マウス G-CSF 受容体に対する作用（添付資料 4.2.1.1.13）

マウス野生型 G-CSF 受容体の膜貫通領域のうち、ヒト TPO-R の膜貫通領域のヒスチジン 499 又はヒスチジン 499 及びトレオニン 496 に対応するアミノ酸残基をヒスチジン 499 又はヒスチジン 499 及びトレオニン 496 に置換した変異型 G-CSF 受容体の遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を結合させた IRF-1 プロモーターを発現させた HepG2 細胞に本薬 10 及び 30 μ M 又は G-CSF 50ng/mL を添加し、5 時間培養した。STATs 活性化の指標となる細胞中に産生されるルシフェラーゼ量に依存する発光量は、本薬 10 及び 30 μ M により、いずれの変異型 G-CSF 受容体を発現している HepG2 細胞でも濃度依存的に増加した。ヒスチジン 499 のみ置換した変異型に比し、ヒスチジン 499 及びトレオニン 496 を置換した変異型の方が、発光量が多かった。なお、G-CSF は野生型及びいずれの変異型 G-CSF 受容体を発現している HepG2 細胞においても発光量を著明に増加したが、本薬は、野生型 G-CSF 受容体を発現している HepG2 細胞でルシフェラーゼを産生しなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体及び酵素に対する作用（添付資料 4.2.1.2.1 、 4.2.1.2.2）

30 種類の動物及びヒトの神経伝達物質、ホルモン受容体及びイオンチャネルのうち、アドレナリン α_{2B} 、イミダゾリン I_2 、並びにエストロゲン α 及び β 受容体に対して、本薬はリガンドの結合に対する阻害作用を示したが（50%抑制濃度（以下、「IC₅₀」）：15.5、1.71、0.344 及び 1.94 μ M）、その他 26 種類に対して本薬 1 μ M（本薬 50mg をヒトに反復投与したときの血漿蛋白非結合型未変化体の最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）（0.027 μ M 未満と推定）の約 37 倍以上）は、ほとんど結合阻害作用を示さなかった（結合阻害率 20%以下）。また、各種酵素に対する阻害作用を検討したが、検討した 11 種類の酵素に対して本薬 1 μ M は、ほとんど阻害作用を示さなかった（阻害率 20%以下）。

2) 正常血小板機能に及ぼす影響

①ヒト全血における P-セレクトイン発現に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.3）

クエン酸処理した健康成人血液に、本薬オラミン（本薬として 0.1、0.3、1.0、3.0 及び 10 μ M）、rhTPO 150ng/mL 又は媒体を加え 5 分間反応させた。本薬は血小板膜上の P-セレクトインの発現を誘導しなかったが、rhTPO は P-セレクトイン陽性血小板数の割合が媒体群に比し約 2 倍に増加した。

②ヒト多血小板血漿における P-セレクトイン発現に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.4）

ヒト多血小板血漿に、本薬オラミン 1、3、10、30 及び 100 μ M 又は rhTPO 100ng/mL を添加し室温で 15 分間静置した後、ADP1 μ M 添加又は非添加によりさらに室温で 5 分間静置した。

本薬は ADP の有無にかかわらず、血小板膜上の P-セレクトリン発現にほとんど影響を及ぼさなかった。一方、rhTPO は ADP 非存在下では P-セレクトリン発現に対してほとんど影響を及ぼさなかったが、ADP 存在下では P-セレクトリン発現を増加させた。

③アゴニスト誘発血小板凝集に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.4）

ヒト洗浄血小板又は多血小板血漿に、本薬オラミン 1、3、10、30 及び 100 μ M、rhTPO 100ng/mL 又は媒体を加え 15 分間反応後、ADP 又はコラーゲンを添加したときの血小板凝集を評価した。ヒト洗浄血小板を用いた検討で、本薬 10 μ M は、ADP (0.25 μ M) 誘発血小板凝集に影響を及ぼさず、閾値下濃度のコラーゲン（ドナーにより 0.0625～0.25 μ g/mL）存在下での非凝集の血小板の凝集を誘発しなかった。多血小板血漿を用いた検討で、本薬は 100 μ M まで、ADP (1.5 μ M) 誘発血小板凝集に影響を及ぼさず、閾値下濃度のコラーゲン存在下でのほとんど凝集していない血小板の凝集を誘発しなかった。一方、rhTPO は、洗浄血小板及び多血小板血漿のいずれにおいても、ADP 誘発血小板凝集をほぼ最大まで増強させ、閾値下濃度のコラーゲン存在下でほとんど又はまったく凝集していない血小板の凝集をほぼ最大まで増強させた。

3) 各種がん細胞株の増殖に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.5～9）

17 種類のヒト白血病細胞株及び 10 種類のヒト固形がん細胞株（肝臓がん、肺がん、卵巣がん及び前立腺がん）に、本薬オラミン 0.1～100 μ g/mL (0.2～226 μ M) 又は rhTPO 100ng/mL (rhTPO の検討を行ったヒト白血病細胞株は 6 種類) を添加し、54 又は 72 時間培養した。本薬は、TPO-R 及び巨核球マーカー（CD41 及び CD61）を発現している 2 種の白血病細胞株 N2C-TPO 及び HEL92.1.7 の増殖を 0.006～1.7 μ g/mL (0.01～3.8 μ M) 及び 0.1～1 μ g/mL (0.2～2 μ M) の範囲で促進し（最大増殖率：350 及び 110～120%）、それよりも高い濃度で抑制した（IC₅₀：20.7 μ g/mL (46.8 μ M) 及び 2.3 μ g/mL (5.2 μ M)）。また、本薬は、白血病細胞株 OCI-M1 及び卵巣がん細胞株 SKOV-3 の増殖を抑制したもののその作用は弱く（IC₅₀：>40 μ g/mL (90 μ M)）、白血病細胞株 NOMO-1 の増殖に影響しなかった。本薬は、その他の白血病（13 種類）、肝臓がん（1 種類）、肺がん（4 種類）、卵巣がん（2 種類）及び前立腺がん（2 種類）細胞株の増殖を抑制した（IC₅₀：0.56～15.4 μ g/mL (1.3～34.8 μ M)）。一方、rhTPO は、6 種類の白血病細胞株（K562、CCRF-CEM、HL-60、MOLT-4、RPMI-8226 及び SR）及び 10 種類の固形がん細胞株の増殖を抑制しなかった。また、rhTPO は、CCRF-CEM 及び RPMI-8226 細胞の増殖を軽度促進した（rhTPO 非存在下での増殖に比べ、106 及び 111%）。本薬による増殖抑制作用がみられた 3 種類の急性骨髄性白血病細胞株 OCI-AML2、OCI-AML3 及び ML-2 のうち、OCI-AML2 及び ML-2 ではアポトーシスのわずかな誘導（最大で 18%）がみられたが、濃度依存性はみられなかった。すべての細胞株において、本薬 4～40 μ g/mL (9～90 μ M) の添加により濃度依存的な生細胞数の減少及び死細胞数の増加が認められた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.1）

雄 SD ラット（83 日齢、n=10）に、本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 40mg/kg）又は媒体を単回経口投与したところ、投与 48 時間後まで一般症状、体重及び行動に影響はみられ

なかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

①血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.2）

無麻酔下で無拘束の雄イヌ（2～4 年齢、n=3～4）に、本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 30mg/kg）又は媒体を単回経口投与したところ、本薬 10 mg/kg 群では投与 2 時間後に平均動脈圧及び拡張期圧の上昇が、30mg/kg 群では投与 3 時間後に平均動脈圧、収縮期圧及び拡張期圧の低下が認められた。また、本薬 3、10 及び 30mg/kg 群では、投与 18 時間後以降に QRS、QT 及び QTc の短縮が認められた。

②イヌ摘出プルキンエ線維標本における影響（添付資料 4.2.1.3.3）

雄イヌ（235～326 日齢）から摘出したプルキンエ線維標本に対して、本薬オラミン 10 及び 25 μ M は、静止膜電位及び 30%再分極活動電位持続時間（以下、「APD」）（APD₃₀、以下同様）に影響を及ぼさなかったが、APD₆₀を 8～12 及び 14～18%、APD₉₀を 6～10 及び 11～16%有意に短縮させた。また、本薬 10 及び 25 μ M の添加で、最大脱分極速度（MRD）を軽度（14～24%）に短縮させる傾向を示した。さらに、本薬は、0.5Hz の刺激頻度では活動電位振幅（以下、「UA」）に影響を与えなかったが、1Hz の刺激頻度では、UA は有意に減少した（10 及び 25 μ M で 3 及び 5mV の減少）。なお、摘出プルキンエ線維に電気生理学的影響を及ぼした本薬濃度（4.4 μ g/mL）は、日本人慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）患者に最高臨床推奨用量 1 日 1 回 50mg を投与した際の C_{max}（11.9 μ g/mL）から推定される非結合型未変化体の C_{max}（0.012 μ g/mL 未満）の 370 倍以上であると推定される。

③hERG 電流に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.4）

hERG（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）を発現させた HEK293 細胞において、本薬はテール電流を濃度依存的に抑制し、IC₅₀は 0.69 μ M（0.31 μ g/mL）であった。

3) 呼吸系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.5）

雄 SD ラット（366～398g、n=4）に、本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 40mg/kg）又は媒体を単回経口投与したところ、本薬は、投与 1 及び 4 時間後（最高血漿中濃度到達時間（以下、「t_{max}」）付近）並びに 24 及び 48 時間後の 1 回換気量、呼吸数、分時換気量及び気道抵抗に影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

提出されていない。

<審査の概要>

機構は、生体内において、内在性 TPO とは異なる反応が本薬により起きる可能性はないのか、TPO と本薬により惹起される TPO-R を介したシグナル伝達の異同を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト骨髓細胞を用いた試験において、本薬は、rhTPO

(100ng/mL)と同様に、巨核球系細胞への分化誘導作用を示す濃度範囲(0.01~3μM)で、単球系及び赤芽球系のいずれの系統への分化も誘導しなかった。また、SCF 共存下においても、本薬は、rhTPOと同様に、BFU-E コロニーを生じず、SCF による CFU-GM コロニー数増加作用に影響を与えなかった。以上のように、本薬はヒト骨髓細胞に対して TPO と同様の作用を示したことから、ヒト骨髓前駆細胞を巨核球系以外の細胞へ分化させる可能性は低いと考える。一方、本薬は TPO-R を介して活性化される 3 種類のシグナル伝達経路(JAK-STAT、Ras-MAPK 及び PI3K-AKT 経路)のうち PI3K-AKT 経路を活性化しない可能性があることから、TPO と異なり、TPO-R を介するシグナル伝達経路の一部を介して巨核球系細胞の分化及び増殖を促進させることが推測される。しかし、本薬は、*in vitro* で TPO と同様の巨核球系細胞への分化誘導作用のみを示したこと、正常チンパンジーにおいて血液学的パラメータに影響を及ぼさなかったこと、臨床試験において種々の血球の総数及び百分率に臨床問題となるような変動がなかったことから、本薬により、生体内においてヒト骨髓前駆細胞が巨核球系細胞以外の系統の細胞に分化する等の内在性 TPO と異なる反応が起きる可能性は低いものとする。

機構は、本薬の安全性薬理試験を本薬が薬理的な反応を示さない動物種において検討したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はヒト及びチンパンジー以外の動物種の TPO-R の活性化作用を示さなかったことから、ラット及びイヌで実施した中枢神経系、心血管系及び呼吸系に関するコアバッテリー試験では、本薬の TPO-R アゴニスト作用に起因する薬理的な反応を評価することはできない。しかし、これらの試験において本薬の *off target* 作用を検出することは可能と考える。また、チンパンジーを用いて血小板数に及ぼす影響を検討した薬効薬理試験において、本薬の血小板数に及ぼす影響の他、安全性薬理的観点から、一般状態、体重、血液学的・血液生化学的パラメータ及び凝固系パラメータに及ぼす影響についても評価している。以上より、本薬の安全性薬理学的特性を評価することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の効力を裏付ける試験については、提出されたヒト由来の細胞及び細胞株やヒト受容体を発現させた細胞を用いた *in vitro* の薬効薬理試験やチンパンジーを用いた *in vivo* の薬効薬理試験の成績から、本薬がヒトで血小板数の増加効果を示すことは推定可能である。一方、本薬の薬理的な反応を示さない動物種を用いた安全性薬理試験では、申請者が説明しているように、本薬の *on target* 作用に起因する安全性薬理は評価できず、また、本薬の *on target* 作用を検出できる動物種(チンパンジー)による安全性薬理の検討方法は限られており、十分とは言い難いこと、内在性 TPO と本薬とでは、受容体結合以降のシグナル伝達が異なることを踏まえ、本薬の *on target* 作用を介した副作用には、臨床で十分注意を払うべきである。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

代謝試験において、本薬のヒドラジン結合開裂体が検出されたことから、ピラゾール環を ^{14}C で標識した本薬(以下、「本薬の ^{14}C -標識体(ピラゾール環)」)及び安息香酸を ^{14}C で標識した本薬(以下、「本薬の ^{14}C -標識体(安息香酸)」)を用いて薬物動態の検討を行った。

(1) 吸収

1) 経口投与

①単回投与（添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.9、4.2.2.2.12、4.2.2.2.13）

雌マウスに本薬オラミン（本薬として 75、150 及び 300mg/kg）を単回経口投与したときの未変化体の t_{\max} はいずれも 4 時間であり、 C_{\max} は 91.3、172 及び 213 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 0 時間後から血中濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-t} 」）は 846、1,779 及び 3,427 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（ $n=3/\text{時点}$ ）。

雄ラット、雄イヌ及び雄カニクイザルに本薬（溶液）6.05、3.60 及び 4.54mg/kg を単回経口投与したときの t_{\max} はそれぞれ約 1.7、1.4 及び 4.3 時間であり、バイオアベイラビリティ（以下、「 F 」）は 26.1、83.0 及び 88.7%であった（ラット： $n=3$ 、イヌ： $n=4$ 、カニクイザル： $n=4$ ）。

雌チンパンジーに本薬オラミン（本薬として 0.3、1、3 及び 10mg/kg）を単回経口投与したとき、 C_{\max} は 0.110、0.284、2.081 及び 0.525 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-t} は 1.42、6.27、19.3 及び 12.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。なお、0.3 及び 10mg/kg 群での血漿中未変化体濃度は数時点でのみ定量可能であった（ $n=1$ ）。

②反復投与（添付資料 4.2.2.2.2、4.2.2.2.5、4.2.2.2.8、4.2.2.2.11）

雌雄マウスに本薬オラミン（本薬として 10、60 及び 100mg/kg）を 13 週間反復経口投与したとき、本薬の曝露量はいずれも投与量増加に伴い増加し、性差はみられなかった。100mg/kg 投与時の C_{\max} 及び AUC_{0-24} は、10mg/kg 投与時の約 40 及び約 33 倍であった（各 $n=2\sim 3/\text{時点}$ ）。

雌雄ラットに本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 40mg/kg）を 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日の C_{\max} 及び投与 0 時間後から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24} 」）は投与 1 日の 2.3 倍以内であった（各 $n=3$ ）。また、雌雄ラットに本薬オラミン（本薬として 3、10、30 及び 60mg/kg）を 28 週間反復経口投与したとき、雄では 30mg/kg 投与時の AUC_{1-4} は 3mg/kg 投与時の約 31 倍、雌では 60mg/kg 投与時の AUC_{0-t} は 3mg/kg 投与時の約 37 倍であった（各 $n=2\sim 3/\text{時点}$ ）。なお、雄の 60mg/kg 群では死亡がみられたため、薬物動態は評価されなかった。

雌雄イヌに本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 30mg/kg）を 52 週間反復経口投与したとき、3mg/kg 群では、雌雄ともに投与期間の延長に伴い曝露量が増加する傾向がみられた。10 及び 30mg/kg 群では、投与 4 週後の曝露量が投与 1 日目に比べて増加（1.7～3.7 倍）したが、それ以降は投与 52 週後までほぼ一定であった（各 $n=4$ ）。

2) 静脈内投与（添付資料 4.2.2.2.3、4.2.2.2.9、4.2.2.2.12）

雄ラットに本薬オラミン 0.935mg/kg、並びに雄イヌ及び雄サルに本薬 1.44 及び 0.90mg/kg を 1 時間持続静脈内投与したとき、投与 0 時間後から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」）は 35.3、62.2 及び 4.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 11.8、13.9 及び 7.7 時間、血漿クリアランス（ CLp ）は 27、26.4 及び 200.4mL/h/kg、定常状態における分布容積（ V_{ss} ）は 0.196、0.47 及び 1.39L/kg であった（ラット： $n=3$ 、イヌ： $n=4$ 、サル： $n=4$ ）。

(2) 分布

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.3.1～3）

本薬オラミンの ^{14}C -標識体（ピラゾール環）を雌アルビノマウス（本薬として 25 及び 150mg/kg）及び雌有色マウス（本薬として 25 及び 100mg/kg）に単回経口投与したとき、放射能は、速やかに広く組織に分布し、大部分の組織で投与 4 時間後までに最高濃度に達した。放射能の最高濃度が高かったのは胆汁、胆嚢、肝臓及び腎臓（皮質及び髄質）であった（各 $n=1$ /時点）。

雄有色ラットに本薬オラミンの ^{14}C -標識体（安息香酸）（本薬として 10mg/kg）を単回経口投与したときの放射能は、大部分の組織で投与 4 又は 8 時間後に最高濃度に達した。放射能は肝臓、腎臓（皮質）及び大腸内容物で血液内より高かったが、それ以外の組織では投与 7 日後までに定量限界（ $0.089\mu\text{g eq./g}$ ）未満となった（ $n=1$ /時点）。雄有色ラットに本薬オラミンの ^{14}C -標識体（ピラゾール環）（本薬として 1mg/kg）を単回静脈内投与したときの放射能は、大部分の組織で投与 0.25 又は 1 時間後に最大となり、その後体内から緩やかに消失した。放射能は大部分の組織で投与 7 日後までに定量限界（ $0.014\mu\text{g eq./g}$ ）未満となった（ $n=1$ /時点）。

2) 反復投与（添付資料 4.2.2.3.1、4.2.2.3.4）

本薬オラミンの ^{14}C -標識体（ピラゾール環）を雌アルビノマウス（本薬として 25 及び 150mg/kg）、雌有色マウス（本薬として 25 及び 100mg/kg）に 14 日間反復経口投与したとき、放射能は単回投与時とほぼ同様の組織内分布を示した。また、本薬関連物質が有色マウスのメラニン含有組織（眼球及び皮膚）に蓄積しなかったことから、本薬関連物質はメラニンと結合しないと考えられた（各 $n=1$ /時点）。

雄有色ラットに本薬オラミンの ^{14}C -標識体（安息香酸）（本薬として 10mg/kg）を 14 日間反復経口投与したときの放射能は単回投与の試験と同様に速やかに体内に吸収され、大部分の組織で投与 2 時間後に最大となった。肝臓、腎皮質及び消化管で血液中よりも放射能が高かった。反復投与後の放射能は体内から緩やかに消失し、投与 28 日後でも複数の組織（腎皮質、脾臓、髄膜、肝臓等）において放射能が検出された（ $n=1$ /時点）。

3) 眼球内分布（添付資料 4.2.2.3.5）

雌 CD-1（白色）マウス（7 週齢）に本薬オラミンの ^{14}C -標識体（ピラゾール環）を単回経口投与（本薬として 25 及び 150mg/kg）、あるいは 14 日間反復経口投与（本薬として 25 及び 150mg/kg）したとき、単回及び反復投与後の眼球内放射能は血漿中の約 $1/20 \sim 1/10$ であった。また、反復投与による血漿及び眼球への放射能の蓄積はみられなかった（各 $n=5$ /時点）。

4) 血漿蛋白結合及び血球中への移行（添付資料 4.2.2.3.7、4.2.2.3.8）

本薬の血漿蛋白結合率はマウスで 99.7%以上、ラット、ウサギ及びイヌで 99.9%以上であり、本薬の添加濃度 $2 \sim 100\mu\text{g/mL}$ の範囲で一定であった。また、ラット、イヌ及びサルに血液に本薬 2 又は $6\mu\text{g/mL}$ を添加し、 37°C で 30 分間インキュベートしたときの血液/血漿比は $0.621 \sim 0.749$ 及び $0.813 \sim 0.988$ であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 試験（添付資料 4.2.2.4.1～3、4.2.2.4.5～8）

ラット、イヌ及びサルの肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体（ピラゾール環）を添加したとき、本薬

は主にシステイン抱合体又はグルクロン酸抱合体に代謝され、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル肝細胞に本薬オラミンの¹⁴C-標識体（安息香酸）を添加したとき、本薬は主に一酸化体、システイン抱合体、グルクロン酸抱合体及びメチル基が酸化されたカルボン酸体に代謝された。雄ラットの単離肝臓を本薬の¹⁴C-標識体（ピラゾール環）で灌流したときの胆汁中主成分は、未変化体及びグルタチオン抱合体であった。雄ラットの単離腎臓を本薬オラミンの¹⁴C-標識体（ピラゾール環、又は安息香酸）で灌流して尿を採取したとき、放射能の尿中回収率は0.140%であった。尿中の主成分は未変化体であったが、数種類の代謝物も検出された。マウス及びラットの盲腸内容物に本薬オラミンの¹⁴C-標識体（安息香酸）を添加し、嫌気的条件下で37℃、24時間インキュベートしたときに、ビフェニル体のN-アセチル体及び未同定の化合物が検出された。また、ラット及びマウスの盲腸内容物に好気的条件下又は嫌気的条件下（いずれも抗生物質の添加又は無添加で）で本薬オラミンの¹⁴C-標識体（安息香酸）を添加し37℃で24時間インキュベートしたときの消化管内で生成された代謝物より、本薬のヒドラジン結合開裂体は嫌気的条件下で消化管内の酵素又は腸内細菌で生成されと考えられた。

2) *In vivo* 試験（添付資料 4.2.2.4.3、4.2.2.4.10～16）

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬オラミンの¹⁴C-標識体（ピラゾール環）（本薬として10mg/kg）を単回経口投与したときの血漿中及び糞中には、主に未変化体が存在し、血漿中には少量の一酸化体及びグルクロン酸抱合体、糞中には少量のグルクロン酸抱合体及び酸化体等も検出された。胆汁中には未変化体、酸化体及びグルタチオン抱合体等が検出された。マウスにヒドラジン結合開裂体であるSB-611855を単回経口投与したとき、消化管から吸収され、一部はN-アセチル化及びグルクロン酸抱合され、尿中に排泄された（マウス：各n=4～24、ラット：各n=2～12、イヌ：各n=2～3）。

3) 肝代謝酵素に及ぼす影響（添付資料 4.2.2.4.17～20、参考資料 4.2.2.4.18）

ラットにおける本薬のチトクロームP450（以下、「CYP」）3A誘導能は対照としたプレグネノロン16 α -カルボニトリルの3%であった。雌ラット及び雌雄イヌに本薬を14日間反復経口投与したとき、投与24時間後の肝ミクロソームの蛋白質濃度、CYPの濃度及び活性に変化は認められなかった（ラット：n=2～3、イヌ：各n=3）。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄（添付資料 4.2.2.5.1～3）

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬オラミンの¹⁴C-標識体（ピラゾール環）（本薬として10mg/kg）を単回経口投与したときの放射能の排泄はそれぞれ投与48、72及び96時間後までにほぼ終了した。マウスでは投与量の70%以上が糞中に、約14%が尿中に排泄された。ラット及びイヌでは投与量の約90%が糞中に排泄された（マウス：各n=4、ラット：各n=3、イヌ：各n=3）。

2) 胆汁中排泄（添付資料 4.2.2.5.1～4）

雄マウス、雄ラット及び雄イヌに本薬オラミンの¹⁴C-標識体（ピラゾール環）（本薬として10mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の胆汁中排泄率はそれぞれ21.1、42.7及び6.7%で

あり、尿中排泄率はそれぞれ 4.3、8.9 及び 0.3%であった（マウス：各 n=4、ラット：各 n=3、イヌ：各 n=3）。また、雄イヌに本薬オラミンの ^{14}C -標識体（ピラゾール環）（本薬として 0.5mg/kg）を単回静脈内投与したとき、胆管カニューレにより回収したすべての胆汁中の放射能から算出した胆汁中排泄率は 58.7%であった。また、胆汁がすべて回収されたときの糞中排泄率は 9.6%であった（n=2）。

（5）薬物動態学的薬物相互作用（添付資料 4.2.2.6.1）

ラット肝細胞への本薬オラミンの ^{14}C -標識体（安息香酸）の取り込みは、リファマイシン（rOatp1 及び rOatp2 阻害薬）添加の有無にかかわらず添加 20 秒後には完了した。また、ラット肝細胞への本薬オラミンの ^{14}C -標識体（安息香酸）の取り込みはリファマイシン、シクロスポリン A（rOatp1 及び rOatp2 阻害薬）、タウロコール酸（rOatp4 阻害薬）、エストラジオール 17 β -D-グルクロン酸（rOatp1、rOatp2 及び rOatp4 阻害薬）、インドメタシン（rOat2 阻害薬）及びプロベネシド（hOAT 阻害薬）の存在下で変化しなかった。

＜審査の概要＞

1) 本薬の吸収の個体間変動について

機構は、雌雄イヌに本薬 3、10 及び 30mg/kg を 52 週間反復経口投与したとき、3mg/kg 群では、投与期間の延長に伴い曝露量が増加する傾向がみられた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。3mg/kg 群の投与期間に伴う曝露量（ C_{\max} 及び AUC）の推移は、個体毎に異なっていた。また、投与 13 及び 52 週の曝露量の個体間のばらつきは、投与 1 日、4 週及び 26 週に比べ大きく、特に、投与 52 週では 3 例の曝露量が残り 5 例より高値を示した。なお、10 及び 30mg/kg 群では投与期間に伴う曝露量の明らかな増加は認められなかった。以上のことから、3mg/kg 群で投与期間に伴い曝露量が増加傾向を示した理由は、個体間のばらつきによるものと考えられる。なお、3 例で投与 52 週に曝露量が高かった理由は不明である。

機構は、チンパンジーに本薬を単回経口投与したとき、1 及び 3mg/kg 群では各測定時点の未変化体濃度が測定できたにもかかわらず、10mg/kg 群では未変化体の濃度が定量不可能な時点があった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。チンパンジーに本薬を単回経口投与したとき、10mg/kg 群の血漿中未変化体濃度は投与 2.5 時間後まで定量されなかった。1 及び 10mg/kg 群では投与約 24 時間後、3mg/kg 群では投与 6.60 時間後に最高濃度となった。また、ラット及びイヌに単回経口投与したときの C_{\max} の変動係数が 36~70%と大きかったことから、本薬の血漿中濃度の個体差は大きいと考えられ、チンパンジーの血漿中未変化体濃度のばらつきも大きくなることが予想される。本試験は各群 1 例の投与であることから、10mg/kg 群の血漿中未変化体の濃度が数時点しか定量可能でなかった理由は、10mg/kg を投与した個体での吸収量が低かったためであると考えられる。

機構は、血漿中未変化体濃度は投与 2.5 時間後まで定量されなかった 10mg/kg 群のチンパンジーでは投与 24 時間後に C_{\max} を示していること、並びに申請者がラット及びイヌも含め本薬の血漿中濃度の個体差は大きく、 t_{\max} に群間（個体）差があることを申請者が説明していることを踏まえ、このような吸収遅延や血漿中濃度の大きな個体間変動が、本剤の臨床使用上の安

全性の問題とならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人健康成人男性に本薬 30～100mg を単回投与した国内 TRA104603 試験、本薬 25～75mg を単回及び 10 日間反復投与した国内 TRA105580 試験、並びに日本人慢性 ITP 患者に本薬 12.5～50mg を反復投与した国内 TRA108109 試験では、チンパンジーの 10mg/kg 群で認められたような吸収遅延は認められなかった。また、国内 TRA105580 及び国内 TRA108109 試験における C_{max} の変動係数 (23.4～42.9 及び 31.8～42.9%) は動物試験で認められた変動係数よりも小さいものであった。したがって、血漿中濃度の個体間変動が本剤の臨床使用上の安全性の大きな問題とはならないと考える。

機構は、以下のように考える。動物でみられた投与期間に伴う本薬の曝露量の増加や、吸収量が著しく低下する個体の存在も含めた個体間の血漿中本薬濃度の大きなばらつきは、ヒトでの試験成績に比べ顕著ではあるものの、本薬の薬物動態の特徴である可能性がある点に留意した上で、臨床試験成績を検討する必要がある。

2) 本薬の眼球内への分布

CD-1 マウス（白色）を用いて単回及び反復投与により眼球内分布の試験が実施されたことについて、機構は、白内障が用量及び時間依存的な発現が認められたがん原性試験に CD-1 マウスが使用していたこと及び本薬はメラニンへの結合はほとんど認められないことから、白色動物を使用した検討により眼球内への移行や蓄積が認められないと結論することは可能と考える。なお、マウスのがん原性試験において、26 週齢マウスには白内障が認められなかったのに対し、6 週齢マウスでは白内障が認められたことを踏まえ、マウス組織内放射分布及び眼球内分布において使用されたマウスの週齢が 7 週齢であったことは重要な情報と考える。

本薬により白内障が起こる機序については、毒性の項において検討する。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験、不純物の安全性を評価する試験、白内障及び腎毒性の発現に関する試験、光安全性（光毒性及び光遺伝毒性）試験が実施された。なお、本薬はチンパンジー以外の動物種では薬理作用（TPO-R の活性化作用）を示さないことが明らかとなっており、毒性試験にチンパンジーは通常使用できないため、データの豊富なマウス、ラット及びイヌが用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) イヌ漸増経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.2、非 GLP）

雌雄ビーグル犬（各 n=1）に本薬オラミン 100mg/kg を経口投与し、7 日後に 300mg/kg を経口投与したとき、死亡例は認められなかったため、本試験における概略の致死量は 300mg/kg 超と判断された。なお、100mg/kg 投与時の雌雄で摂餌量の減少、300mg/kg 投与時の雄で体重減少、嘔吐、便性状の異常、自発運動低下が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 日間経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1、非 GLP）

雌雄 SD ラット (各 n=3) に本薬 100、300 及び 1,000mg/kg を 4 日間反復経口投与したとき、1,000mg/kg 群で死亡例が認められたため、本試験における概略の致死量は 1,000mg/kg と判断された。なお、生存例における所見として、300mg/kg 以上の投与群の雌雄で自発運動低下、低姿勢、変色便及び便減少、1,000mg/kg 群の雄で体重減少、雌雄で血液学的検査値の変化（血小板数、網状赤血球数の低値及び好中球数の高値）が認められた。また、300mg/kg 以上の投与群の雌雄で腎臓（近位尿細管の空胞変性・壊死）及び胸腺（リンパ球のアポトーシス）、1000mg/kg 以上の投与群の雌雄で副腎（髄質細胞空胞変性）、肺（気管支平滑筋細胞空胞変性）及び胃（潰瘍）に組織学的変化が認められた。

2) ラット 14 日間経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3）

雌雄 SD ラット (各 n=10) に本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 40mg/kg）を 14 日間反復経口投与したとき、40mg/kg 群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、精巣重量の高値、40mg/kg 群の雌雄で小葉中間帯肝細胞空胞化が認められた。以上より、無毒性量は 10mg/kg と判断された。

雌 SD ラット (n=10) に本薬オラミン（本薬として 20 及び 40mg/kg）を 14 日間反復経口投与したとき、20mg/kg 以上の投与群で血液生化学的検査値の変化（総ビリルビンの高値等）、小葉中間帯肝細胞空胞化、40mg/kg 群で肝重量の高値、肝臓の退色・脆弱化が認められた。これらの所見は、4 週間の休薬期間後にすべて消失した。

3) ラット 28 週間経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.5）

雌雄 SD ラット (各 n=12) に本薬オラミン（本薬として 3、10、30 及び 60mg/kg）を 28 週間反復経口投与したとき、60mg/kg 群の雌雄で投与に関連した死亡又は切迫屠殺例がみられた。30mg/kg 以上の投与群の雄で尿蛋白及び蛋白/クレアチニン比の高値、60mg/kg 群の雌雄で一般状態の変化（自発運動の低下、不整呼吸、消瘦、蒼白等）、摂餌量の減少、白内障、赤血球パラメータの変動（赤血球数の低値、並びに網状赤血球数の高値等）、60mg/kg 群の雄で体重増加抑制、60mg/kg 群の雌で肝重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、30mg/kg 以上の投与群の雌及び 60mg/kg 群の雌雄で肝臓の病変（肝細胞空胞化、肥大、変性、壊死）、水晶体の変性、副腎皮質束状帯細胞の空胞化・壊死、60mg/kg 群の雄で大腿骨又は脛骨の骨内膜過形成が認められた。なお、30mg/kg 以上の投与群の雄でみられた尿検査値の変化については、関連する組織学的変化が認められなかったことから、30mg/kg 群の雌でみられた肝細胞の病理所見については、低頻度で軽微であり、肝重量にも影響がみられなかったことから、いずれも毒性所見ではないと判断された。以上より、本試験における無毒性量は雌雄ともに 30mg/kg と判断された。

4) イヌ 14 日間経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.7）

雌雄ビーグル犬 (各 n=3) に本薬オラミン（本薬として 3、10 及び 30 mg/kg）を 14 日間反復経口投与した。30mg/kg 群の雌雄で血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）値の上昇、網状赤血球数の減少が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに 10mg/kg と判断された。

5) イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.9)

雌雄ビーグル犬 (各 n=4) に本薬オラミン (本薬として 3、10 及び 30mg/kg) を 52 週間反復経口投与した。10mg/kg 以上の投与群の雄及び 30mg/kg 群の雌で骨性アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の上昇と連動して総 ALP の上昇が認められた。ALP 上昇 (総 ALP 及び骨性 ALP) の機序は不明だが、関連する組織学的変化はみられず、肝胆道系及び骨への影響を示唆する血液生化学的パラメータの変化も認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。以上より、本試験における無毒性量は雌雄ともに 30mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1) 及びマウスリンフォーマ TK 試験 (添付資料 4.2.3.3.1.2~4)、*in vivo* 試験としてラットを用いる骨髓小核試験 (添付資料 4.2.3.3.2.1) 及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験 (添付資料 4.2.3.3.2.2) が実施された。マウスリンフォーマ TK 試験において、本薬オラミン、本薬及び本薬の対イオンである 2-アミノエタノールはいずれも陽性を示したが、*in vivo* 遺伝毒性試験を含め、その他すべての試験において陰性との結果が得られたことから、本薬はヒトに対して遺伝毒性を示す危険性はないと判断された。

(4) がん原性試験

1) マウスにおける試験 (添付資料 4.2.3.4.1.5)

雌雄 CD-1 マウス (各 n=60) に本薬オラミン (本薬として 25、75、150 及び 300mg/kg) を 2 年間反復経口投与した。150mg/kg 以上の投与群の雌雄において本薬投与に関連した一般状態の悪化と高い死亡率が認められたことより、300mg/kg 群は投与 3 週で投与を中止して屠殺し、150mg/kg 群は雌の投与量を投与 21 週より 115mg/kg に減量し、さらに投与 43 週で雌雄ともに投与を中止して投与 64 週で屠殺した。早期に投与を中止したことから、これらの群でがん原性の評価は行われていない。25 及び 75mg/kg 群において、本薬投与による腫瘍性病変は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、腎臓の所見 (尿細管の変性、壊死、再生性変化等) 及び白内障が認められた。

2) ラットにおける試験 (添付資料 4.2.3.4.1.6)

雌雄 SD ラット (各 n=60) に本薬オラミン (本薬として 10、20 及び 40mg/kg) を 2 年間反復経口投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、40mg/kg 群の雄でヘモグロビン (以下、「Hb」) 及びヘマトクリット (以下、「Ht」) の低値、前・後囊の変化を伴う白内障、肝臓の所見 (好塩基性及び好酸性変性細胞巣)、40mg/kg 群の雌雄で水晶体の変性及び慢性進行性腎症が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雄ラットの受胎能に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1.1)

雄 SD ラット (n=25) に本薬オラミン (本薬として 10、20 及び 40mg/kg) を交配開始 14 日前から交配雌動物の妊娠期間中を通して (投与期間は 42~46 日間) 反復経口投与した。40mg/kg

群で、親動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、精巣重量の高値が認められたが、生殖能に対しては本薬の影響はみられず、胚・胎児生存率及び胎児体重にも影響は認められなかった。なお、精巣重量の高値については、生殖能に影響は認められなかったこと、関連する組織学的変化は観察されなかったことから、毒性ではないと判断された。以上より、雄親動物の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量はそれぞれ 20 及び 40mg/kg と判断された。

2) 雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.2）

雌 SD ラット（n=25）に本薬オラミン（本薬として 10、20 及び 60mg/kg）を交配 15 日前から妊娠 6 日まで反復経口投与した。60mg/kg 群で、親動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、着床前及び着床後胚損失率の高値、並びに胎児体重の低値が認められた。以上より、雌親動物の一般毒性及び受胎能並びに初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 20mg/kg と判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラット（n=22）に本薬オラミン（本薬として 10、20 及び 60mg/kg）を妊娠 6～17 日に反復経口投与した。60mg/kg 群で、親動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、並びに胎児体重の低値、頸肋の発現頻度の高値が認められた。以上より、雌親動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はともに 20mg/kg と判断された。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.3）

妊娠 NZW ウサギ（n=22）に本薬オラミン（本薬として 30、80 及び 150mg/kg）を妊娠 7～19 日に反復経口投与した。150mg/kg 群で 2 例の死亡がみられた。生存例では、150mg/kg 群の親動物で体重減少及び体重増加抑制が認められた。以上より、雌親動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は、それぞれ 80 及び 150mg/kg と判断された。

5) ラット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（添付資料 4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット（n=23～24）に本薬オラミン（本薬として 10、20 及び 60mg/kg）を妊娠 6 日から分娩 20 日後まで反復経口投与した。60mg/kg 群で妊娠末期又は分娩直後に死亡又は切迫屠殺例が認められたため、分娩の前又は後に本薬の投与は中止された。なお、投与中止前に出産した動物では喰殺が認められた。

60mg/kg 群で、一般状態の異常（自発運動低下、水様便及び眼瞼下垂等）、体重増加抑制、摂餌量の減少、体重減少が認められた。以上より、母動物及び次世代に対する無毒性量はともに 20mg/kg と判断された。なお、授乳期間の F₁ 出生児の血漿中に未変化体が検出されたことから、本薬は乳汁中に移行すると判断された。

6) 4 日齢ラットを用いた試験（添付資料 4.2.3.5.4.2）

雌雄 SD ラット（4 日齢、各 n=10）に本薬オラミン（本薬として 1、5 及び 15mg/kg）を 28 日間反復経口投与した。15mg/kg 群の雌雄で、皮膚及び被毛の変色、並びに赤血球分布幅（以下、「RDW」）の高値、15mg/kg 群の雄で体重増加抑制傾向、赤血球パラメータ（赤血球数、Hb 等）の低値、15mg/kg 群の雌で網状赤血球数の高値が認められたが、上記所見は軽度で変動が小さく、再生反応が明らかであったことから、毒性ではないと判断された。以上より、4

日齢ラットに対する無毒性量は 15mg/kg と判断された。

7) 32 日齢ラットを用いた試験（添付資料 4.2.3.5.4.3）

雌雄 SD ラット（32 日齢、各 n=10）に本薬オラミン（本薬として 5、15 及び 40mg/kg）を 32 日間反復経口投与した。40mg/kg 群の雌雄で赤血球パラメータ（赤血球数、Hb 及び Ht）の低値及び RDW の高値、40mg/kg 群の雌で網状赤血球数の高値が認められたが、いずれの変化も軽度であったことから毒性ではないと判断された。15mg/kg 以上の投与群の雄で腎尿細管の硝子滴、40mg/kg 群の雄で尿蛋白の高値が認められたが、硝子滴は自然発生的に雄にみられる所見であること（Durham SK et al. *Handbook of Toxicologic Pathology, Vol 1.* 437-46, 2002）、免疫組織化学的に検査した結果、硝子滴は雄ラット特異的な $\alpha_2\mu$ -グロブリンを含んでいたこと、軽度な尿蛋白以外に尿検査値に変化を伴わず、腎臓で組織学的傷害像が観察されなかったことから、腎尿細管硝子滴は毒性ではないと判断された。以上より、32 日齢ラットに対する無毒性量は 40mg/kg と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験（添付資料 4.2.3.7.2.1）

雌雄 SD ラット（各 n=10）に本薬オラミン（本薬として 10、20 及び 40mg/kg）を 4 週間反復経口投与し、T 細胞依存抗原であるキーホールリンペットヘモシアニン（以下、「KLH」）への一次抗体反応に対する影響を評価した。40mg/kg 群の雄で抗 KLH IgM 抗体の減少傾向が認められたが、抗 KLH IgG 抗体に対する影響は認められなかったこと、また、雌では抗 KLH IgM 及び IgG 抗体に対する影響が認められなかったことから、本薬の免疫毒性は陰性と判断された。

2) 白内障に関する検討試験

ラット 28 週間経口投与毒性試験、マウス及びラットのがん原性試験において、用量及び時間依存的な白内障の発現が認められたことから、白内障に対する感受性が高かった雌マウスを用いて、白内障の発現時期及び進行性、週齢依存性並びに光の関与についての検討試験が実施された。なお、それぞれの試験は GLP 非適用で実施された。

①マウスにおける白内障の発現時期及び進行性（添付資料 4.2.3.7.3.1、4.2.3.7.3.2、参考資料）

雌 CD-1 マウス（6 週齢、n=40）に本薬オラミン（本薬として 150mg/kg）を 12 週間反復経口投与し、投与期間前及び期間中に眼科学的検査を、最終投与後に眼球の組織学的検査を実施した。眼科学的検査で、投与 6～7 週より白内障が認められ、投与中止後も白内障の程度は進行することが眼科学的検査により確認された。なお、組織学的検査の結果、水晶体線維の変性・壊死、水晶体線維小・大型空胞化、赤道部の細胞遊走・細胞核の肥大・欠損、モルガン氏小体（好酸性小体）、核周囲空胞形成、細胞配列の乱れ及び核崩壊等が認められた。

雌 CD-1 マウス（26 週齢、n=15）に本薬オラミン（本薬として 150mg/kg）を 12 週間反復経口投与し、投与期間前及び期間中に眼科学的検査を、最終投与後に眼球の組織学的検査を実施した。眼科学的検査で、いずれの動物においても前・後眼部に本薬に関連した異常は認められなかったが、投与終了後の眼球の組織学的検査では、本薬投与に関連した軽微な水晶

体線維の変性等の所見が認められた。

以上の結果より、白内障の感受性は週齢によって異なることが示唆された。

②マウス白内障に対する環境光の影響（添付資料 4.2.3.7.3.3、参考資料）

雌 CD-1 マウス（6 週齢、n=40）に本薬オラミン（本薬として 150mg/kg）を環境光又は赤色光下で 12 週間反復経口投与し、投与期間前及び期間中に眼科学的検査を、最終投与後に眼球の組織学的検査を実施した。組織学的検査の結果、環境光下及び赤色光下投与群における水晶体の組織学的変化の発現率に大きな差はなかったが、より重度の変化（水晶体線維の液化等）は赤色光下投与群より環境光下投与群で高頻度であった。これら組織学的変化の程度は、白内障（細隙灯顕微鏡検査）及び眼球混濁（肉眼的観察）の発現時期と関連しており、発現時期が早いと重度となる傾向がみられた。以上より、本薬の投与に関連した白内障の発現に環境光が関与している可能性が示唆された。

3) 不純物の毒性

原薬では、不純物 gsk003* の規格値上限（ \leq ■%）が、安全性の確認が必要な閾値（0.15%）を超えていたが、既存のラット及びイヌでの 14 日間以上の反復投与毒性試験における無毒性量及び遺伝毒性試験における陰性用量、マウスでのがん原性試験における陰性用量での gsk003* の推定曝露量が最高臨床推奨用量でのヒトの推定曝露量の 30 倍以上であった。以上より、gsk003* の規格値上限（ \leq ■%）までの安全性に問題はないと判断された。

4) 光安全性

本薬は紫外可視領域に吸収スペクトルを有し（413nm で極大吸収）、低濃度ながら皮膚及び眼球に分布することから、*in vitro* 光毒性試験、*in vivo* 光毒性試験及び *in vitro* 光遺伝毒性試験が実施された。なお、SKH1-hr ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 光毒性試験のみ GLP 非適用で実施された。

①*in vitro* 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.1、参考資料）

Balb/c 3T3 線維芽細胞に本薬オラミン（本薬として 0.1721、0.5439、1.721、5.439、17.21、54.39、172.1 及び 543.9 μ g/mL）を加え UV-A を照射し（5J/cm²）、細胞に取り込まれたニュートラルレッドの吸光度を測定することで、50%ニュートラルレッド取り込み阻害濃度（IC₅₀）と Photo-Irritation Factor（以下、「PIF」）（PIF=UV 非照射時の IC₅₀/UV 照射時の IC₅₀）を算出した。本薬の照射前後の IC₅₀ は 9.808 及び 0.543 μ g/mL、PIF は 18.06 であり、光毒性陽性を示した。

②*in vivo* 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.2～4、参考資料）

雌雄 SKH1-hr ヘアレスマウス（各 n=6）に本薬オラミン（本薬として 25、75 及び 150mg/kg）を 14 日間反復経口投与し、最終投与後に約 30 分間 UV 照射して光毒性を評価した。いずれの群においても UV 照射に起因する皮膚反応はみられず、光毒性は認められなかった。

雌有色マウス（B6C3F1）及び雌アルビノマウス（CD-1）（各 n=75）に本薬オラミン（本薬として 100 及び 150mg/kg）を 12 週間反復経口投与し、週 5 日は投与約 2 時間後に UV 照

* 新薬承認情報提供時に置き換え

射して光毒性を評価した。有色及びアルビノマウスでは、ともに本薬による光毒性の兆候は認められなかった。また、有色マウスはアルビノマウスに比べ白内障の発現に対して高感受性であることが示唆されたが、白内障の発現に UV の関与は示唆されなかった。

雄有色ラット（Long Evans）及び雄アルビノラット（SD）（各 n=8）に本薬オラミン（本薬として 40mg/kg）を 14 日間反復経口投与し、最終投与後に約 30 分間 UV 照射して光毒性を評価した。有色及びアルビノラットでは、ともに UV 照射の有無にかかわらず眼の異常は認められなかった。

③*in vitro* 光遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.5、4.2.3.7.7.6、参考資料）

CHO 細胞に本薬オラミン（本薬として 3.65、7.3、14.6、29.2 及び 58.4µg/mL）を加え、UV 照射の有無により染色体に対する構造的及び数的影響を評価した。700mJ/cm² の UV 照射により、本薬 29.2µg/mL（細胞毒性限界濃度）で構造異常が認められた。一方、350mJ/cm² の UV 照射では、本薬 58.4µg/mL（細胞毒性限界濃度）でも染色体異常細胞の増加はみられず、UV 非照射においても染色体異常細胞の増加は認められなかった。

CHO 細胞に本薬オラミン（本薬として 7.5、10、12.5、15、17.5、20、22.5、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5 及び 45µg/mL）を加え、UV 照射（700mJ/cm²）の有無により染色体に対する構造的及び数的影響を評価した。UV 照射により本薬 15 及び 20µg/mL（細胞毒性限界濃度）で構造異常の増加が認められた。一方、UV 非照射では染色体異常細胞の増加は認められなかった。

5) 腎毒性の検討

マウスでみられた腎尿細管毒性を検討するため、雌マウスを用いた反復投与毒性試験が実施された。なお、いずれの試験も GLP 非適用で実施された。

①マウス 4 週間経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.7.7、参考資料）

雌 CD-1 マウス（n=12）に本薬オラミン（本薬として 150 及び 250mg/kg）を 4 週間反復経口投与したとき、250mg/kg 群で瀕死及び死亡例がみられたため、初回投与 11 日目に投与を中止し、全例が剖検された。

腎臓の組織学的変化として、150mg/kg 以上の投与群で髄質外帯及び皮髄境界部に尿細管変性又は尿細管拡張が認められ、各投薬群の 1 例で、上皮の再生性の変化及び過形成を伴った。また、150mg/kg 群で自然発生的な慢性腎症に伴ってみられる間質炎症細胞浸潤及び尿細管好塩基性変化（再生性の変化）の発現頻度の高値が認められた。

②マウス 28 週間経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.7.8、参考資料）

雌 CD-1 マウス（n=40）に本薬オラミン（本薬として 150mg/kg）を 28 週間反復経口投与したとき、切迫屠殺又は死亡例が認められた。死亡例の一部では尿細管変性・壊死がみられたが、生存例には同様の変化がみられなかったことから、本所見は瀕死状態による循環障害に起因した二次的変化と考えられた。また、尿蛋白/クレアチニン比の高値がみられたが、初回投与 193 日後の剖検では腎臓に本薬に関連する組織学的変化は認められなかった。

<審査の概要>

1) 本薬の on target 作用に起因する毒性について

機構は、本薬の on target 作用を検討できる適切な動物種はチンパンジー以外に存在しないことから、本薬の TPO-R 活性化作用に起因して発現することが想定される毒性所見及び臨床試験において当該所見に関連すると考えられる有害事象が認められたか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヒトにおいて TPO-R は主に血小板、巨核球及び一部の CD34 陽性骨髄造血前駆細胞に発現しており (Li J et al. *Br J Haematol* 106: 345-56, 1999)、TPO-R アゴニストの過度の薬理作用による影響として、血小板、巨核球の増加及び機能活性化による血栓塞栓性事象、骨髄への影響 (線維化、細胞比率の異常等)、悪性腫瘍の発現等が考えられる。これら想定される毒性のうち、臨床試験でみられた有害事象は、血小板数増加 (国内 TRA108109 試験:9%) 及び血栓塞栓性有害事象 (国内 TRA108109 試験:4.3%、海外 TRA100773A、TRA100773B、TRA102537、TRA108057 及び TRA105325 試験の併合解析:3.3%) であり、悪性腫瘍発現リスクの増大は認められなかった。なお、添付文書 (案) において、本薬の on target 作用に関連すると考えられる血小板数増加、血栓塞栓症及び骨髄線維症について注意喚起している。

機構は、以下のように考える。添付文書 (案) において、本薬の on target 作用に関連すると考えられる有害事象について注意喚起しているものの、毒性試験においてチンパンジーを用いることができず、本薬の on target 作用は十分に評価できていないこと、TPO-R がヒトの脳で発現するとの報告 (Columbyova L et al. *Cancer Res* 55: 3509-12, 1995) が存在することから、本薬の on target 作用に起因する毒性については十分に把握されておらず、単純に薬効の延長に起因するものだけに限定して注意喚起することは適切ではないと考える。したがって、添付文書 (案) に、毒性試験では本薬の on target 作用に起因する毒性を検討できていない旨を記載するとともに、本薬の安全性については、臨床試験での症例数は限られていたことも踏まえ、今後も製造販売後の情報収集及び TPO-R の機能等に関する最新の知見を取り入れつつ、継続的に評価する必要がある。

2) げっ歯類において認められた白内障について

機構は、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験及びがん原性試験で白内障が認められ、休薬後も白内障が進行していたことから、本薬による白内障の発現機序及び臨床現場における白内障発症時の処置について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。臨床試験において本薬と白内障の進行に関連性は認められておらず、ヒトでは本薬投与による白内障発現のリスクの増大は示唆されていない。しかしながら、本薬の ^{14}C -標識体をマウスに経口投与した試験において、眼球に放射能が確認されたことから、本薬は眼球内に移行すると考えられるが、白内障の具体的な発現機序及び要因については不明である。したがって、げっ歯類でみられた白内障の発現を臨床現場で回避する方策も立てられないことから、添付文書 (案) の重要な基本的注意の項に「白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい」と記載し、注意喚起している。本薬投与患者に白内障が発現した際には、既知の危険因子又は副腎皮質ステロイドと関連した白内障発症時と同様の治療 (標準治療) を推奨する。

機構は、以下のように考える。本薬投与に起因した白内障はヒトで認められていないものの、

当該所見はマウスで顕著に認められており、また、発現機序が明らかではないことから、ヒトに対する外挿性は否定できない。当該所見については、添付文書で注意喚起し、医療従事者及び使用患者に対して情報提供をするだけでなく、製造販売後調査においても注意深く観察する必要がある。

3) 光遺伝毒性について

機構は、申請者が *in vitro* 光遺伝毒性試験において $700\text{mJ}/\text{cm}^2$ の UV 照射で認められた陽性結果を「起こりえないような光量の条件下で示した光遺伝毒性であったことから、臨床において危惧すべき所見ではない」と考察していたことから、日常生活で曝露されうる光量を踏まえた上で、 $700\text{mJ}/\text{cm}^2$ がどの程度の安全域を有するのか説明するよう求めた。

申請者は、機構の照会を受けて検討した結果、*in vitro* 光染色体異常試験に使用した UV-A 照射量 ($700\text{mJ}/\text{cm}^2$) は、ヒトが通常の野外活動で照射されると予想される環境曝露の正常範囲内の光量であることが判明したと説明した。

機構は、光遺伝毒性試験において、ヒトが通常の野外活動で照射されると予想される範囲内の光量で陽性結果が得られたことを踏まえ、本薬投与患者で光遺伝毒性が惹起される可能性、光がん原性試験あるいは光がん原性の評価に資する *in vivo* 非臨床試験を実施する必要性並びに添付文書（案）における光遺伝毒性及び光がん原性に関する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の *in vitro* 光染色体異常試験において、 $700\text{mJ}/\text{cm}^2$ の UV-A 照射により陽性結果が得られたが、マウス及びヒトの *in vivo* 光毒性試験では皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったことから、*in vitro* 光遺伝毒性試験の結果が、本剤の臨床使用時の光毒性及び光がん原性の懸念とはならないと考える。したがって、光がん原性試験又は光がん原性の評価に資するその他の *in vivo* 非臨床試験を実施する必要はなく、添付文書（案）において光遺伝毒性及び光がん原性に関する注意喚起の必要性もないと考える。

機構は、以下のように考える。*in vivo* 光毒性試験では皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったことから、認められた光遺伝毒性を再評価するための新たな非臨床試験を実施する必要性は低いと考えるものの、現状の申請者の説明では光曝露に伴う皮膚の発がんの懸念は払拭できない。したがって、光がん原性試験あるいは光遺伝毒性試験を実施しないのであれば、添付文書（案）に、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性のある旨を記載すべきである。

4) 骨及び副腎に対する影響について

機構は、ラット 28 週間反復投与毒性試験において認められた骨及び副腎の所見を踏まえ、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットの骨及び副腎で認められた所見は、いずれも致死量で認められた所見であり、より長期間投与したラットがん原性試験では、 $40\text{mg}/\text{kg}$ 群（臨床曝露量の 3.4～4.5 倍に相当）で同様の変化が認められなかったこと、イヌに同様の変化が認められなかったこと、さらに臨床試験において関連する所見が認められなかったことから、臨床使用での危険性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以下のように考える。本薬の毒性評価において、適切な動物種であるチンパンジーを用いて毒性試験が実施できないことから、提出された毒性試験の成績は、本薬の安全性を担保するのに十分とは言えないが、少なくとも off target 作用は通常の評価ができていていると考える。本薬には、白内障、光遺伝毒性及び小児に対する安全性についての懸念があり、これらに関しては、毒性試験成績を踏まえた情報提供が添付文書上でなされることが必要と考える。なお、白内障については、「4. (iii) <審査の概要> 4) 安全性について」の項においてさらに検討する。

4. 臨床に関する資料

以下に示す試験ではいずれも本薬オラミンを使用しているが、用量は本薬としての用量を記載する。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 生物学的同等性について

国内市販予定の 12.5mg 錠及び 25mg 錠は、いずれも国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(国内 TRA108109 試験)で使用された製剤と同一処方である。国内市販予定の 12.5mg 錠と 25mg 錠は処方比が■であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)において、処方変更水準は■水準に該当するため、■に規定する溶出試験が実施され、生物学的に同等と判断された。また、海外の第Ⅲ相試験で使用された 25mg 錠も国内市販予定の 25mg 錠と同一処方である。

(2) 食事の影響(海外 SB-497115/005 試験、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 20■年■月~■月)

外国人健康成人男性 16 例を対象に、非盲検ランダム化 3 期クロスオーバー法(休薬期間 5 日間以上)にて、本薬 50mg(国内市販製剤と同一処方の 25mg 錠×2 錠)を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度に及ぼす食事の影響が検討された。試験には、FDA 標準高脂肪食(炭水化物 52g、タンパク質 34g 及び脂肪 40g、カルシウム 427mg を含む、総エネルギー量 682~1,000cal の高脂肪食)が用いられた。

空腹時及び食後投与時の t_{max} の中央値は 3.5 及び 4.0 時間、 C_{max} は 5.55 ± 1.84 (平均値±標準偏差、以下同様)及び $1.93 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 67.61 ± 18.90 及び $27.42 \pm 7.56 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 16.12 ± 2.18 及び 15.28 ± 2.43 時間であった。本薬の薬物動態に食事の影響が認められ、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は FDA 標準高脂肪食によりそれぞれ 65 及び 59%低下した。

(3) 食事及び制酸剤の影響(海外 TRA104631 試験、添付資料 5.3.1.1.2、実施期間 2005 年 8 月~10 月)

外国人健康成人 26 例を対象に、非盲検ランダム化 5 期クロスオーバー法(休薬期間 7~14 日間)にて、本薬 75mg(75mg 錠×1 錠)を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度に及ぼす食事及びカチオン含有制酸剤の影響が検討された。各投与法で単回投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。

表 1：本薬 75mg を各投与方法で単回投与した時の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与方法	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
A：空腹時投与	24	6.73±2.72	84.69±36.85	4.00 (2.00～6.00)	17.02±2.71
B：低カルシウム・低脂肪 食後投与	24	5.80±2.19	76.80±30.29	4.00 (2.07～6.00)	17.22±2.55
C：カチオン含有制酸剤併 用（空腹時投与）	25	2.51±1.84	30.66±23.44	4.00 (1.00～8.00)	15.30±3.16
D：低カルシウム・高脂肪 食後投与	25	6.75±2.55	86.41±33.65 ¹	4.00 (2.00～6.00)	17.37±3.04 ¹
E：低カルシウム・高脂肪 食摂取 1 時間前に投与	25	5.81±2.77	74.27±31.35	3.00 (2.00～5.00)	17.71±2.97

t_{max} 以外：平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（範囲）、1. n=24

空腹時投与時に対する低カルシウム（40～50mg 未満、以下同様）・低脂肪食（5%、以下同様）及び低カルシウム・高脂肪食（50%、以下同様）摂取後投与時の C_{max} の比（B/A 及び C/A）は、それぞれ 0.874（90%信頼区間：0.699～1.094、以下同様）及び 1.010（0.808～1.262）であり、AUC_{0-∞}の比は、それぞれ 0.928（0.763～1.127）及び 1.025（0.843～1.247）であった。また、低カルシウム・高脂肪食後投与時に対する低カルシウム・高脂肪食摂取の 1 時間前投与時の C_{max} の比（E/D）は 0.846（0.679～1.053）、AUC_{0-∞}の比は 0.852（0.703～1.034）であった。空腹投与時に対するカチオン含有制酸剤（GAVISCON EXTRA STRENGTH™、水酸化アルミニウム 1,524mg 及び炭酸マグネシウム 1,425mg 含有）併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-∞}の比（C/A）は、0.302（0.241～0.377）及び 0.295（0.243～0.358）であり、約 70%低下した。

<審査の概要>

1) 用法・用量に食事の規定を設ける必要性について

本薬の薬物動態は食事及び制酸剤の影響を受けることが示されており、米国での用法・用量では空腹時投与とすることが規定されている。一方、本邦での申請用法・用量には食事の規定がなく、申請時の添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前後 4 時間はこれらの摂取を避けること」との記載はあるものの、「カルシウム含有量の低い（50mg 未満）食事の場合には、食事の直後に本剤を投与してよい。」と記載されていた。

機構は、食事に含まれる多価カチオン量によっては、本薬と同時に摂取することによる本薬の血漿中濃度の変化が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があること、食事に含まれる多価カチオン量を注意喚起しても、食事に含まれる多価カチオン量を患者自ら判断することは困難であることを踏まえ、臨床試験での規定や米国の用法・用量と同様に本剤の投与時期を食前又は食間に規定することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。食事に含まれる多価カチオンが本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があること、被験者が食事中に含まれる多価カチオン量を食事の度に判断することは困難であることを踏まえ、国内外で実施した臨床試験と同様に、本剤は食事の前後 2 時間（計 4 時間）を避けて空腹時に服用することとする。また、本薬の薬物動態への影響を可能な限り避けるため、被験者が多価カチオン含量の多い製品であることを容易に判断でき

る食品（乳製品）及び製剤（サプリメントを含む）の摂取については、制酸剤と同様に本剤の服用前後 4 時間の間隔（計 8 時間）を空けることを指導する。以下に、その根拠を示す。

食事及び制酸剤の影響を検討した臨床薬理試験（海外 TRA104631 試験）の結果は、本薬が多価カチオンとキレートを形成することで説明が可能なため、カルシウム等の多価カチオンを含有する食事及び製品を摂取する際には、本剤との投与間隔を空ける必要がある。本剤が多価カチオン含量の高い食事又は薬剤と間隔を空けて投与したときの薬物動態成績は得られていないが、制酸剤との併用投与で薬物濃度が大きな影響を受けるシプロフロキサシン（併用で AUC が 85% 低下）で、6 時間空ければ影響がなかったとの報告 (Nix DE et al. *Clin Pharmacol Ther* 46: 700-5, 1989) があることを参考に、国内外の臨床試験では「多価カチオンを多く含む制酸剤、カルシウムサプリメント等は本剤の投与前後 6 時間の間隔を空けること」と規定して実施し、米国では、「6 時間の間隔を空けること」として承認申請した。しかしながら、米国では、申請後、キレート形成が知られるフルオロキノロン系抗菌薬に関する文献報告を新たに調査した結果及び本剤のコンプライアンスを考慮し、食事の前後は「4 時間の間隔を空けること」とし、多価カチオンを含有する食品（乳製品に限定せず）についても、4 時間の間隔を空ける規定（計 8 時間）として承認された。なお、国内外臨床試験では、食事は「空腹時投与（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）」と規定し実施したが、米国の添付文書では、海外 TRA104631 試験の低カルシウム食摂取開始 1 時間前投与の結果、薬物動態に与える影響は大きくなかったことも踏まえ、食前服用の間隔は 1 時間としている。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の「カルシウム含有量の低い（50mg 未満）食事の場合には、食事の直後に本剤を投与してよい。」は削除し、「本剤は食事の前後 2 時間を避けて空腹時に服用すること。」を追加することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験では、食事は「空腹時投与（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）」と規定されていたこと、米国での用法・用量は食事の 1 時間前又は食事の 2 時間後と規定されていることを踏まえると、申請者の説明する「本剤は食事の前後 2 時間を避けて空腹時に服用すること。」の内容は、用法・用量に関連する使用上の注意ではなく、用法・用量として規定することが妥当と考える。また、本剤と多価カチオン含有薬剤等の服用間隔については、本剤の服用前後 4 時間（計 8 時間）あける旨の規定が妥当であることを示すデータは得られていないものの、米国の用法・用量を参考にして規定することは現時点ではやむを得ないと考える。用法・用量における食事の規定については、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

2) 海外の食事の影響試験を利用し評価することの妥当性について

海外臨床試験において、本薬の薬物動態は食事の影響を受けることが明らかになったが、国内では食事の影響試験は実施されておらず、日本人における標準的な日本食における食事の影響や日本人における多価カチオン含有制酸剤併用の影響は不明である。

機構は、外国人を対象とした臨床試験成績を利用して、本薬投与と食事や制酸剤の投与タイミングを規定することは可能と判断したが、一方で、これらの摂取と本薬の投与タイミングと本薬の血中濃度との関係が詳細に検討されていないことにより、既存のデータを基に、用法・用量に関連する使用上の注意を設定せざるを得ないと考える。本薬の薬効維持に本来必要な時

間以上の投与間隔が設定されている場合、当該規定が本薬投与のコンプライアンスに悪影響を及ぼしかねないことから、妥当な本薬投与と食事等の間隔について、日本人を対象とした試験を実施して詳細に確認することは有用とも考える。

製造販売後臨床試験において、本剤の食事の影響及び多価カチオン含有制酸剤併用の影響（服用間隔を含む）を検討することの要否については、専門協議において議論し、最終的に判断したい。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）ヒト生体試料を用いた試験

1) 血漿蛋白結合率（添付資料 4.2.2.3.7、5.3.2.1.1）

ヒト血漿に本薬 2、10、50 及び 100 μ g/mL を添加し、37 $^{\circ}$ C で 18 時間インキュベートしたときの血漿蛋白結合率は 99.9% 以上であった。本薬のヒト血清アルブミンに対する結合率は 99.95% 以上であり、 α_1 -酸性糖蛋白 15 μ M（生理条件下の濃度）では、本薬は α_1 -酸性糖蛋白と結合しなかったが、150 μ M（ α_1 -酸性糖蛋白濃度が増加する病態の時の濃度）では約 77～90% 結合した。

2) 薬物代謝酵素による代謝

①ヒト生体試料における代謝物（添付資料 5.3.2.2.1～4）

ヒト肝細胞に本薬の 14 C-標識体（ピラゾール環）10 又は 50 μ M を添加し、37 $^{\circ}$ C で最大 24 時間インキュベートしたとき、本薬は主にシステイン抱合体（代謝物 G）及びグルクロン酸抱合体（代謝物 K）に代謝された。その他に本薬のグルタチオン抱合体（代謝物 F）及び酸化体（代謝物 N：カルボニル体と推定）も少量検出された。本薬の 14 C-標識体（安息香酸）12.5 μ M を添加した際には、本薬の一酸化体（代謝物 J）、代謝物 G、代謝物 K 及びメチル基が酸化されたカルボン酸体（代謝物 O）が検出された。

ヒト糞に本薬の 14 C-標識体（安息香酸）約 113 μ M を添加し、嫌氣的条件下、37 $^{\circ}$ C で 24 時間インキュベートしたとき、本薬のヒドラジン結合開裂体である M21、N-アセチル体である M18 及び M23（分子量よりヒドラジン結合開裂体と推定）が検出された。

ヒト腎ミクロソーム及び S9 画分に本薬の 14 C-標識体（ピラゾール環）20 μ M を添加し、好氣的又は嫌氣的条件下、37 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベートしたとき、主に未変化体が検出された。

②本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定（添付資料 5.3.2.2.5）

ヒト肝ミクロソームに本薬の 14 C-標識体（ピラゾール環）5 及び 50 μ M（最終濃度）を添加し、37 $^{\circ}$ C で最大 60 分間インキュベートしたとき、5 μ M 添加時には代謝物 J 及び未同定の代謝物 AY、50 μ M 添加時には、さらに未同定の代謝物 AX が生成した。これらの代謝物のうち、代謝物 J の生成は CYP1A2 阻害薬の furafylline で平均 100%（5 μ M 添加時）及び 70%（50 μ M 添加時）阻害された。また、CYP2C8 阻害薬の quercetin でも平均 57%（5 μ M 添加時）及び 10%（50 μ M 添加時）阻害された。さらに、CYP1A2 発現系では一酸化体（M6）、代謝物 J、代謝物 AX、代謝物 AY 及び代謝物 AZ が、CYP2C8 発現系では M6、代謝物 J、代謝物 AX 及び代謝物 AY が生成した。CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 発現系では、代謝物

AY のみ生成した。なお、未同定の代謝物 AY は NADPH 生成系を添加しなくても生成したことから、代謝物 AY の生成は非酵素反応的であると考えられた。

③代謝に関与するグルクロン酸抱合酵素分子種の同定 (添付資料 5.3.2.2.6)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 (ピラゾール環) $10\mu\text{M}$ (最終濃度) を添加し、 37°C で最大 60 分間インキュベートしたときに生成したグルクロン酸抱合体である代謝物 K は、ヒトグルクロン酸抱合酵素 (以下、「UGT」) 発現系では、UGT1A1 及び UGT1A3 で生成し、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 で生成しなかった。

3) 薬物代謝酵素に対する影響

①CYP に対する阻害能 (添付資料 5.3.2.2.7、5.3.2.2.8)

ヒト CYP 発現系に本薬を最大 $100\mu\text{M}$ の濃度で添加し、 37°C で 10 分間インキュベートしたとき CYP1A2 (7-ethoxyresorufin O-dealkylation)、CYP2C9 (7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin-3-acetic acid O-dealkylation)、CYP2C19 (3-butyryl-7-methoxycoumarin O-dealkylation 又は 7-ethoxy 4-trifluoromethylcoumarin O-dealkylation)、CYP2D6 (4-methylaminomethyl-7-methoxycoumarin O-dealkylation) 並びに CYP3A4 (diethoxyfluorescein O-dealkylation 及び 7-{3-(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl) benzyl}resorufin O-dealkylation) の活性に対する IC_{50} はそれぞれ 3.5、9.3、32、27、19 並びに $68\mu\text{M}$ であった。

肝ミクロソームにおいて、本剤は最大 $100\mu\text{M}$ の濃度で CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11 の活性を阻害しなかったが、CYP2C8 (Paclitaxel 6 α -hydroxylation) 及び CYP2C9 (Diclofenac 4'-hydroxylation) の活性を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 24.8 及び $20.2\mu\text{M}$ であった。

②UGT に対する阻害能 (添付資料 5.3.2.2.9)

ヒト UGT 発現系に本薬 0.25、0.825、2.5、8.25、25、82.5 及び $250\mu\text{M}$ (最終濃度) を添加し、 37°C で 10 分間インキュベートしたとき、本薬は、UGT1A9、UGT1A3、UGT1A1、UGT2B15、UGT1A6、UGT2B7 及び UGT1A4 の活性を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 3.0、11、13、20、21、21 及び $33\mu\text{M}$ であった。

③CYP に対する誘導能 (添付資料 5.3.2.2.10)

初代培養ヒト肝細胞に本薬 0.3、3 及び $30\mu\text{M}$ (最終濃度) を添加し、 37°C で 48 時間インキュベートしたときの CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の mRNA 量及び酵素活性が検討された。

CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導剤であるオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンを添加したときの mRNA 量及び酵素活性は、対照 (0.1%DMSO) に対し 810 及び 19 倍、17 及び 3.4 倍、並びに 110 及び 11 倍であった。一方、本薬を添加したときの mRNA 量及び酵素活性は、対照 (0.1%DMSO) に対して、CYP1A2 で 0.09~2.0 及び 0.12~0.61 倍、CYP2B6 で 0.45~1.3 及び 0.30~1.6 倍、CYP3A4 で 0.08~1.8 及び 0.29~1.4 倍であった。

4) トランスポーターによる輸送

①P-糖蛋白質による輸送 (添付資料 5.3.2.3.1)

ヒト P-糖蛋白質 (以下、「Pgp」) を発現させた MDCK II-MDR1 細胞を用いて、本薬の ^{14}C -標識体 (約 $3\mu\text{M}$) の Pgp を介した輸送が検討された。Pgp の基質であるアンブレナビルの側底膜側 (B) と頂側膜側 (A) の透過比 (B \rightarrow A/A \rightarrow B 比) は 28 であり、Pgp 阻害薬である GF120918A ($2\mu\text{M}$) 存在下では 1.3 であった。一方、本薬の B \rightarrow A/A \rightarrow B 比は 1.0 であり、GF120918A 存在下では 1.7 であった。また、本薬の受動的膜透過係数は $65.0\pm 15.0\text{nm/s}$ (平均値 \pm 標準偏差) と推定された。以上より、本薬は Pgp の基質ではなく、受動的に細胞膜を中程度 (50 \sim 250nm/s) 透過すると考えられた。

②Breast cancer resistance protein による輸送 (添付資料 5.3.2.3.2)

ヒト Breast cancer resistance protein (以下、「BCRP」) を発現させた MDCK II-BCRP 細胞を用いて、本薬の ^{14}C -標識体 ($3\mu\text{M}$) の BCRP を介した輸送能が検討された。BCRP の基質であるシメチジンの B \rightarrow A/A \rightarrow B 比は 10 であり、GF120918A ($2\mu\text{M}$) 存在下では 1.2 であった。また、本薬の B \rightarrow A/A \rightarrow B 比は 49 であり、GF120918A 存在下では 6.2 であった。以上より、本薬は BCRP の基質であると考えられた。

③OATP1B1 による輸送 (添付資料 5.3.2.3.3、5.3.2.3.4)

ヒト OATP1B1 を発現させた CHO-OATP1B1 細胞を用いて、本薬の ^{14}C -標識体 (ピラゾール環) ($0.6\mu\text{M}$) 又は本薬の ^{14}C -標識体 (安息香酸) (3、30 及び $100\mu\text{M}$) の OATP1B1 を介した輸送が検討された。

CHO-OATP1B1 細胞での本薬の ^{14}C -標識体の取込み速度は OATP 阻害薬であるリファマイシン $10\mu\text{M}$ の存在下で $17.4\pm 1.70\text{pmol/min/mg}$ 蛋白質 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び非存在下で $14.2\pm 1.15\text{pmol/min/mg}$ 蛋白質であった。また、CHO-OATP1B1 細胞での本薬の ^{14}C -標識体 (安息香酸) の取込み速度は、本薬濃度 (3 \sim $100\mu\text{M}$)、インキュベート温度 (0 及び 37°C) 及び阻害薬の種類 (リファマイシン $10\mu\text{M}$ 及びシクロスポリン A $3\mu\text{M}$) の違いにより明らかな差異を示さなかった。以上より、本薬は OATP1B1 の基質でないと考えられた。

5) トランスポーターに対する影響

①Pgp に対する阻害能 (添付資料 5.3.2.3.5)

ヒト Pgp を発現させた MDCK II-MDR1 細胞を用いて、本薬 (0.1、1、3、10、30、50、75 及び $100\mu\text{M}$) のジゴキシンの ^3H -標識体 (30nM) 輸送に対する影響が検討された。

Pgp 阻害剤である GF120918A ($2\mu\text{M}$) は、ジゴキシン輸送速度を平均 19.5%に低下させた。一方、本薬添加群のジゴキシンの輸送速度は、ジゴキシン単独群の平均 86.4 \sim 135%であったことから、本薬は Pgp を介したジゴキシン輸送を阻害しないと考えられた。

②BCRP に対する阻害能 (添付資料 5.3.2.3.6)

ヒト BCRP を発現させた MDCK II-BCRP 細胞を用いて、本薬 (0.3、0.5、1、3、5 及び $10\mu\text{M}$) のシメチジン (100nM) 輸送に対する影響が検討された。

BCRP 阻害剤である GF120918A (2 μ M) は、シメチジン輸送速度を平均 11% に低下させた。本薬添加群のシメチジンの輸送速度は、本薬 1 μ M 以下ではジゴキシン単独群の平均 102～111% であったが、本薬 3、5 及び 10 μ M では平均 43、27 及び 22% に低下させた。また、本薬は BCRP を介したシメチジン輸送を阻害した (IC₅₀ : 2.7 μ M)。

③OATP1B1 に対する阻害能 (添付資料 5.3.2.3.7)

ヒト OATP1B1 を発現させた CHO-OATP1B1 細胞を用いて、本薬 (0.1、1、3、10、30 及び 100 μ M) の Estradiol 17 β -D-Glucuronide (以下、「EG」) の ³H-標識体 (0.025 μ M) 輸送に対する影響が検討された。

OATP1B1 阻害剤であるリファマイシン (10 μ M) は、EG 単独の輸送速度を平均 4.9% に低下させた。本薬 0.1、1、3、10、30 及び 100 μ M は、EG の輸送速度を EG 単独の平均 104、83.8、48.4、6.7、3.7 及び 1.1% と、本薬の濃度依存的に阻害した。また、本薬はヒト OATP1B1 を介した EG 輸送を阻害した (IC₅₀ : 2.71 μ M)。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人における単回投与試験 (国内 TRA104603 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 2005 年 6 月～2006 年 3 月)

日本人健康成人男性 16 例 (1 群 4 例) を対象に、4 期クロスオーバー法 (休薬期間 : 12 日) により、本薬 30、50、75 及び 100mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりである。

表 2 : 日本人健康成人における本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

	C _{max} (μ g/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot h/mL)	t _{1/2} (h)
30mg (n=12)	4.00 \pm 0.86	3.0 (2.0～5.0)	64.5 \pm 14.6	23.1 \pm 2.8
50mg (n=12)	7.26 \pm 1.49	3.5 (2.0～5.0)	130.8 \pm 22.3	27.5 \pm 5.8
75mg (n=12)	10.1 \pm 2.15	3.5 (1.5～4.0)	182.7 \pm 56.8	27.9 \pm 4.4
100mg (n=11)	13.1 \pm 3.46	4.0 (2.0～5.0)	244.2 \pm 53.6	28.1 \pm 6.5

t_{max} 以外 : 平均値 \pm 標準偏差、t_{max} : 中央値 (範囲)

2) 日本人健康成人における反復投与試験 (国内 TRA105580 試験、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 2006 年 6 月～9 月)

日本人健康成人男性を対象に、本薬 25、50 及び 75mg を空腹時単回経口投与した後、5 日間休薬し、1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、単回投与時及び反復投与第 10 日の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりである。

表 3：日本人健康成人における本薬単回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	単回/ 反復	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
25	単回	10	3.56±1.13	3.0 (2.0～5.0)	33.2±10.1	55.4±23.2	29.6±5.0	0.534±0.256
	反復 第 10 日	10	4.83±1.17	3.0 (1.5～5.0)	58.9±18.4	-	39.7±3.2	0.478±0.196
50	単回	10	6.44±2.14	3.0 (1.5～5.0)	63.9±17.6	106.6±32.4	31.0±5.9	0.525±0.218
	反復 第 10 日	9	10.60±2.38	4.0 (2.0～5.0)	133.8±33.6	-	51.3±12.2	0.396±0.102
75	単回	10	8.39±2.84	3.0 (2.0～6.0)	80.7±20.7	134.9±37.4	32.4±7.6	0.604±0.201
	反復 第 10 日	10	12.78±2.84	4.0 (2.0～5.0)	164.2±35.5	-	47.8±11.5	0.476±0.102

t_{max} 以外：平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（範囲）

3) 外国人健康成人における単回及び反復投与試験（海外 SB-497115/002 試験、添付資料 5.3.3.1.3、実施期間 20■年■月～20■年■月）

外国人健康成人男性を対象に、本薬 5、10、20、30、50 及び 75mg を単回経口投与した後、7 日間休薬し、1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、単回投与時及び反復投与第 10 日の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりである。

表 4：外国人健康成人における本薬単回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	単回/ 反復	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL) ^a	AUC _{0-∞} (µg·h/mL) ^a	t _{1/2} (h) ^a
5	単回	0.33±0.08	2.50 (2.0～4.0)	3.11±0.93	3.86±1.34	10.79±3.86
	反復 第 10 日	0.34±0.08	4.00 (2.0～6.0)	3.58±1.07	-	8.74±1.48
10	単回	0.66±0.21	3.00 (2.0～6.0)	6.33±1.87	9.15±3.24	16.60±4.46
	反復 第 10 日	0.74±0.24	3.00 (2.0～6.0)	8.10±2.74	-	13.46±6.44
20	単回	1.31±0.36	3.00 (2.0～6.0)	12.71±3.91	17.59±7.26	15.00±3.18
	反復 第 10 日	1.64±0.58	4.00 (2.0～6.0)	17.82±6.58	-	12.98±3.32
30	単回	2.78±0.86	2.50 (1.5～4.0)	22.11±5.88	30.45±8.54	15.76±1.68
	反復 第 10 日	3.07±0.76	3.00 (2.0～4.0)	30.13±8.44	-	12.43±1.92
50	単回	5.21±1.77	3.00 (2.0～4.0)	43.09±13.73	61.68±21.27	18.20±3.01
	反復 第 10 日	5.96±1.72	4.00 (2.0～6.0)	59.44±16.84	-	12.98±1.52
75	単回	6.25±1.87	4.00 (2.1～6.0)	52.39±14.52	76.00±28.16	16.85±5.93
	反復 第 10 日	7.34±1.12	5.00 (2.0～10.0)	80.87±18.54	-	15.76±7.67

t_{max} 以外：平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（範囲）、n=9（ただし、単回投与及び反復経口投与第 10 日の 30mg 及び 75mg は n=8）

a. 単回：投与 48 時間後まで採血、反復第 10 日：投与 24 時間後まで採血

4) 外国人健康成人におけるマスバランス試験 (TRA102861 試験、添付資料 5.3.3.1.5、5.3.3.1.6、実施期間 2005 年 9 月～10 月、参考資料)

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬の ^{14}C -標識体 (ピラゾール環) 75mg (100 μCi) 溶液を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び血漿中放射能の C_{\max} は 10.85 (幾何平均値、以下同様) $\mu\text{g/mL}$ 及び 10.02 $\mu\text{g eq/g}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 144.74 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 240.49 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}$ は 32.34 及び 49.32 時間であり、 t_{\max} の中央値はいずれも 2.5 時間であった。血漿中放射能に対する未変化体の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の比は約 64%に相当した。代謝物として、本薬のグルクロン酸抱合体及び酸化体が認められたが、いずれも血漿中総放射能の 10%未満であった。

投与 168 時間後までの投与量に対する放射能の総回収率の平均値は 89.6% (範囲：83.8～93.2%、以下同様) であり、尿中より投与量の 30.7% (23.4～45.4%)、糞中より投与量の 58.9% (40.9～69.8%) が回収された。尿中の主な代謝物は本薬のヒドラジン結合が開裂して生成したフェニルピラゾールのグルクロン酸抱合体であり、投与量の約 20%に相当した。なお、尿中には未変化体は検出されなかった。糞中より投与量の約 20%に相当する未変化体が回収され、グルタチオン抱合体、グルタミルシステイン抱合体及びシステイン抱合体等の代謝物として、合計で投与量の約 21%に相当する量が回収された。

(3) 患者における検討

1) 日本人慢性 ITP 患者における薬物動態 (国内 TRA108109 試験、添付資料 5.3.3.2.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

既治療の日本人慢性 ITP 患者を対象とした TRA108109 試験における定常状態での本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりである。なお、血漿中濃度が測定された患者 21 例のうち、全測定時点で定量限界未満であった症例 1 例及び薬物動態用の採血の当日に投与量を変更して明らかに定常状態に到達していないと考えられた症例 3 例が、薬物動態解析対象から除外された。

表 5：日本人健康成人における本薬単回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

用量 (mg)	n	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{\max} (h)	$\text{AUC}_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^b$ (h)
12.5	8	2.99±1.25	3.19 (2.00～4.17)	41.64±24.36 ^a	19.5±7.16 ^a
25	5	6.78±2.62	4.00 (2.00～4.00)	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97 (1.92～4.17)	171.6±75.24	18.2±4.94

t_{\max} 以外：平均値±標準偏差、 t_{\max} ：中央値 (範囲)

a. n=7、b. 24 時間までのポイント算出のため、参考値

同一用量を採血直前の 6 日 (当日含む) 以上投与した症例のデータを採用

2) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.5.1、参考資料)

外国人健康成人を対象とした海外 SB-497115/002 試験及び TRA102860 試験、日本人健康成人を対象とした国内 TRA105580 試験並びに外国人 ITP 患者を対象とした海外 TRA100773 試験のデータを用いて、母集団薬物動態 (以下、「pop-PK」) 解析が実施された。Pop-PK 解析は

201 例が解析対象とされたが、海外 TRA102860 試験の 1 例では測定したすべて時点での血漿中本薬濃度が定量下限未満であったこと、及び海外 TRA100773A 試験の 1 例では測定できなかったことから、母集団薬物動態解析のデータセットから除外され、pop-PK 解析は 199 例、4,093 点の血漿中濃度データを用いて実施された。

解析対象の主な背景の分布は、年齢 30 (18~85) 歳 (中央値 (最小値~最大値)、以下同様)、体重 73 (43~122) kg、Body mass index 24 (18.1~45.8)、性別は男性 128 例、女性 71 例、人種は日本人 30 例、日本人以外のアジア人 19 例、白人 125 例、アフリカ系アメリカ人 10 例、その他 15 例、被験者は健康成人 111 例、ITP 患者 88 例、剤形はカプセル剤 55 例、錠剤 144 例、クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{cr}」) 108±25.8 (平均値±標準偏差、以下同様) mL/min、ALT 25.4±19.8IU/L、AST 23.9±14.7IU/L、アルブミン 4.50±0.510g/dL、総ビリルビン 0.764±0.369mg/dL、コルチコステロイド併用は有 24 例、無 175 例、投与量は 5mg 9 例、10mg 9 例、20mg 9 例、25mg 10 例、30mg 37 例、50mg 54 例、75mg 45 例、100mg 10 例、150mg 9 例、200mg 7 例であった。以上の項目を主な共変量として、一次吸収、吸収のラグタイム及び試験期間変動を有する 2-コンパートメントモデルを用い、吸収速度定数 (K_a)、見かけの全身クリアランス (以下、「CL/F」)、中央コンパートメントの見かけの分布容積 (以下、「V_c/F」)、コンパートメント間の交換速度定数 (以下、「Q/F」) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (以下、「V_p/F」) に対する各共変量の影響が検討された。その結果、影響が有意な共変量は、CL/F に対しては体重、用量、健康被験者又は患者、人種、性別及びコルチコステロイド併用の有無、V_c/F に対しては体重及び用量 (20mg 未満又は 20mg 以上)、Q/F 及び V_p/F に対しては体重であった。

コルチコステロイドを併用していない体重 70 kg の典型的な白人男性の ITP 患者でのパラメータの推定値は、CL/F が 0.668L/h (95%信頼区間: 0.561~0.775L/h、以下同様)、V_c/F が 8.76L (8.14~9.38L)、V_p/F が 11.3L (10.1~12.5L)、Q/F が 0.399L/h (0.361~0.437L/h) であった。また、慢性 ITP 患者に本薬 50mg を 1 日 1 回経口投与して定常状態に達した後のパラメータの推定幾何平均値は、AUC_{0-τ} が 99µg·h/mL (88~111µg·h/mL)、C_{max} が 7.53µg/mL (6.83~8.31µg/mL) であった。

本薬の CL/F の平均値は、アジア人が他の人種と比べ 33% (26~41%) 低く、コルチコステロイド併用例では 26% (7~45%) 低く、女性が男性と比べ 19% (7~31%) 低かった。一方、健康被験者の CL/F は、慢性 ITP 患者と比べ 17% (0~34%) 高かった。また、ITP 患者における AUC_{0-τ} の幾何平均値は、アジア人が他の人種と比べ 87% 高く、女性が男性と比べて 50% 高かった。本薬 20mg 未満投与時の薬物動態パラメータは、20mg 以上の場合と比べて、CL/F の平均値が 68% (46~90%)、V_c/F の平均値が 55% (37~73%) 高くなると推定された。なお、20mg 未満の用量はカプセルのみの投与であり、本剤の薬物動態に影響を与える因子が低用量と剤形 (カプセル) のいずれであるかは不明であった。

また、年齢及び軽度の腎機能低下は本薬の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

3) 母集団薬物動態/薬力学解析 (添付資料 5.3.3.5.2、5.3.3.5.3、参考資料)

上記 2) において pop-PK 解析を行ったデータセットを用い、血漿中本薬濃度と血小板数との関係を検討する母集団薬物動態/薬力学解析 (以下、「pop-PK/PD 解析」) が実施された。上記 pop-PK 解析対象 199 例のうち 111 例の健康成人及び 88 例の ITP 患者より、それぞれ 1,728

及び 627 点の血小板数のデータが得られた。解析対象のデータセットには、ベースライン値のデータとしてプラセボが投与された TRA100773A 試験の 29 例及び TRA100773B 試験の 38 例の計 67 例から得られた 590 点の血小板数のデータも含めた。

最終モデルは、3 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なる 7-コンパートメントの間接反応モデルであり、共変量として検討された体重、性別、人種、年齢、血小板ベースライン値、コルチコステロイドの併用の有無及び ITP の前治療の有無のうち、性別及び年齢が有意な共変量として選択された。

最終モデルを用い、アジア人（日本人以外）及び非アジア人 ITP 患者（海外 TRA100773 試験）において、本薬投与 2 週間後に特定の血小板数に到達する患者の割合を予測した結果、50mg/日までの用量において、50,000～200,000、200,000 及び 400,000/ μ L を超えたアジア人の割合は非アジア人よりも高く、50mg/日群では投与 2 週間後に 400,000/ μ L を超えた患者の割合は、アジア人で 14%に対し、非アジア人で 5%と推定された。日本人慢性 ITP 患者において、開始用量を 12.5mg とした場合、本剤投与 2 週間後の血小板数が 50,000～400,000/ μ L の患者の割合は 28%、400,000/ μ L を超える患者は 1%と推測された。また、開始用量 25mg/日では 47%の患者で、50mg/日では 61%の患者で本剤投与 2 週間後の血小板数が 50,000/ μ L 以上と推測された。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能低下者における薬物動態（海外 TRA103452 試験、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 2006 年 4 月～2007 年 3 月、参考資料）

外国人健康成人並びに肝機能低下が軽度（Child-Pugh スコア：5～6）、中等度（Child-Pugh スコア：7～9）及び重度（Child-Pugh スコア：10 以上）の患者に、本薬 50mg を単回経口投与したとき、本薬の C_{max} は 5.89 ± 2.40 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、 5.11 ± 2.15 、 4.41 ± 2.27 及び $3.36 \pm 1.83 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 75.54 ± 45.62 、 98.49 ± 29.49 、 145.46 ± 78.37 及び $143.98 \pm 82.76 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 22.70 ± 8.33 、 40.44 ± 18.43 、 46.43 ± 13.62 及び 45.95 ± 6.22 時間であった。

2) 腎機能低下者における薬物動態（海外 TRA104412 試験、添付資料 5.3.3.3.2、実施期間 2006 年 9 月～2008 年 1 月、参考資料）

外国人健康成人並びに腎機能低下が軽度（ CL_{cr} ：50～80mL/min）、中等度（ CL_{cr} ：30～49mL/min）及び重度（ CL_{cr} ：30mL/min 未満）の患者に、本薬 50mg を単回経口投与したとき、本薬の C_{max} は 6.46 ± 2.05 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、 4.63 ± 1.92 、 5.89 ± 3.69 及び $4.18 \pm 3.04 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 68.40 ± 24.49 、 49.68 ± 26.20 、 48.72 ± 33.44 及び $46.17 \pm 46.78 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 26.15 ± 4.80 、 21.05 ± 8.87 、 17.00 ± 7.24 及び 18.10 ± 12.73 時間であった。軽度、中等度及び重度腎機能低下者の $AUC_{0-\infty}$ （幾何平均値）は、健康成人に比べ、それぞれ 32、36 及び 60%低く、また、 C_{max} （幾何平均値）はそれぞれ 30、19 及び 54%低かった。しかし、被験者間変動は大きく、健康成人と腎機能低下者の曝露量に重なりが認められ、重度の腎機能低下者を除いて、有意差はなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) CYP に対する影響（海外 SB-497115/002 試験、添付資料 5.3.3.4.1、実施期間 20■年■月～

20■年■月)

外国人健康成人 24 例に、第 1 日にミダゾラム 5mg (CYP3A4 のプローブ基質)、第 2 日にカフェイン 100mg (CYP1A2 のプローブ基質)、オメプラゾール 20mg (CYP2C19 のプローブ基質) 及びフルルビプロフェン 50mg (CYP2C9 のプローブ基質) を投与し、第 3 日から第 7 日まで本薬 75mg を 1 日 1 回反復経口投与した。第 8 日に本薬 75mg とミダゾラム 5mg、第 9 日に本薬 75mg とカフェイン 100mg、オメプラゾール 20mg 及びフルルビプロフェン 50mg を併用投与した。

第 1 日及び第 8 日のミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値は 83.51 及び 86.84ng・h/mL、単独投与に対する併用投与時の最小二乗幾何平均値の比は 1.04 (90%信頼区間: 0.96~1.13) であり、CYP3A4 のプローブ基質の代謝に阻害及び誘導はみられなかった。また、第 2 日と第 9 日の投与 8 時間後の血漿中パラキサンチン/カフェイン濃度比、投与 12 時間後までの尿中総 4-ハイドロキシフルルビプロフェン/(尿中 4-ハイドロキシフルルビプロフェン+フルルビプロフェン) 濃度比及び尿中遊離 4-ハイドロキシフルルビプロフェン/(尿中 4-ハイドロキシフルルビプロフェン+フルルビプロフェン) 濃度比、投与 2 時間後及び 3 時間後の血漿中オメプラゾール/5-ハイドロキシオメプラゾール濃度比がそれぞれ検討されたが、CYP1A2、2C9 及び 2C19 のプローブ基質の代謝に阻害及び誘導はみられなかった。

2) ロスバスタチンとの薬物相互作用 (海外 TRA105120 試験、添付資料 5.3.3.4.2、実施期間 2006 年 5 月~10 月、参考資料)

ロスバスタチンは、その肝取込み過程に OATP1B1 トランスポーターが関与すること (Kitamura S et al. *Drug Metab Dispos* 36: 2014-23, 2008、McTaggart F et al. *Am J Cardiol* 87 (suppl) : 28B-32B, 2001、Nezasa K et al. *Xenobiotica* 33: 379-88, 2003、Trauner M et al. *Physiol Rev* 83: 633-71, 2003) 及び BCRP の基質であること (Hirano M et al. *Mol Pharmacol* 68: 800-7, 2005、Huang L et al. *Drug Metab Dispos* 34: 738-42, 2006、Zhang W et al. *Clin Chim Acta* 373: 99-103, 2006) が知られていることから、本薬とロスバスタチンの薬物相互作用試験が実施された。

外国人健康成人 39 例 (アジア人 21 例、非アジア人 18 例) にロスバスタチン 10mg を投与し、第 6~9 日に本薬 75mg を 1 日 1 回、第 10 日に本薬 75mg とロスバスタチン 10mg を投与したとき、本剤とロスバスタチンの併用投与時には、表 6 に示すとおり、ロスバスタチン単独投与時に比べ血漿中ロスバスタチンの C_{max} が 2.03 倍高く、 $AUC_{0-\infty}$ が 1.55 倍高かった。

表 6 : 投与法別の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

血漿中ロスバスタチンの 薬物動態パラメータ	ロスバスタチン+本薬 (投与法 C)	ロスバスタチン (投与法 A)	ロスバスタチン+本薬 vs. ロスバスタチン
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	96.0 (50)	61.9 (72)	1.55 (1.42~1.69)
C_{max} (ng/mL)	12.1 (53)	5.97 (81)	2.03 (1.82~2.26)

薬物動態パラメータの要約は幾何平均値 (CVb%)、投与間の比較は最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)

投与法 A : ロスバスタチン 10mg 単回単回投与

投与法 C : 本薬 75mg 1 日 1 回 5 日間投与+本薬投与 5 日目にロスバスタチン 10mg 単回併用投与

ロスバスタチン単独投与時の血漿中ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ は、非アジア人に比べアジア

人は 2.09 倍高く、ロスバスタチンと本薬併用投与時の血漿中ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ は、非アジア人に比べアジア人は 1.46 倍高かった。血漿中ロスバスタチンの C_{max} も、非アジア人に比べ、アジア人で高かった。アジア人及び非アジア人別の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：民族別の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

血漿中ロスバスタチン	ロスバスタチン (投与法 A)			ロスバスタチン+本薬 (投与法 C)		
	アジア人 (n=21)	非アジア人 (n=18)	アジア人と 非アジア人の比較	アジア人 (n=21)	非アジア人 (n=18)	アジア人と 非アジア人の比較
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	87.0 (58)	41.6 (58)	2.09 (1.60～2.72)	114 (47)	78.2 (45)	1.46 (1.12～1.91)
C_{max} (ng/mL)	8.93 (63)	3.74 (59)	2.39 (1.81～3.16)	14.4 (51)	9.91 (47)	1.45 (1.10～1.92)

薬物動態パラメータの要約は幾何平均値 (CVb%)、投与間の比較は最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)

投与法 A：ロスバスタチン 10mg 単回単回投与

投与法 C：本薬 75mg 1 日 1 回 5 日間投与+本薬投与 5 日目にロスバスタチン 10mg 単回併用投与

一方、ロスバスタチンと本薬併用投与時のアジア人と非アジア人の本薬の C_{max} の幾何平均値は 8.14 及び 7.83 μ g/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 105 及び 99.7 μ g·h/mL であった。

(6) 薬力学試験

1) 本薬の血小板数に対する影響

日本人健康成人を対象とした国内 TRA104603 及び TRA105580 試験において、本薬 30～100 及び 25～75mg を単回投与した際には、血小板数に意義のある増加は認められなかった。

また、国内 TRA105580 試験において、日本人健康成人に本薬 25、50 及び 75mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血小板数は、下図のように投与開始 3 日後より増加がみられ、最終投与後 4～6 日（反復投与開始 14～16 日後）に最大値に達し、最終投与後 16 日（反復投与開始 26 日後）には、25mg 群の 1 例を除きすべての被験者で基準値内に回復した。25mg 群の 1 例は、最終投与後 64 日に無処置で基準値内に回復した。本薬 25、50 及び 75mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血小板数のベースラインに対する最大変化率は、それぞれ平均 1.5、1.7 及び 1.9 倍であり、投与量の増加に伴う血小板数の増加傾向がみられた（図 1）。なお、いずれの用量においても ADP 血小板凝集能に本薬投与による影響は認められなかった。

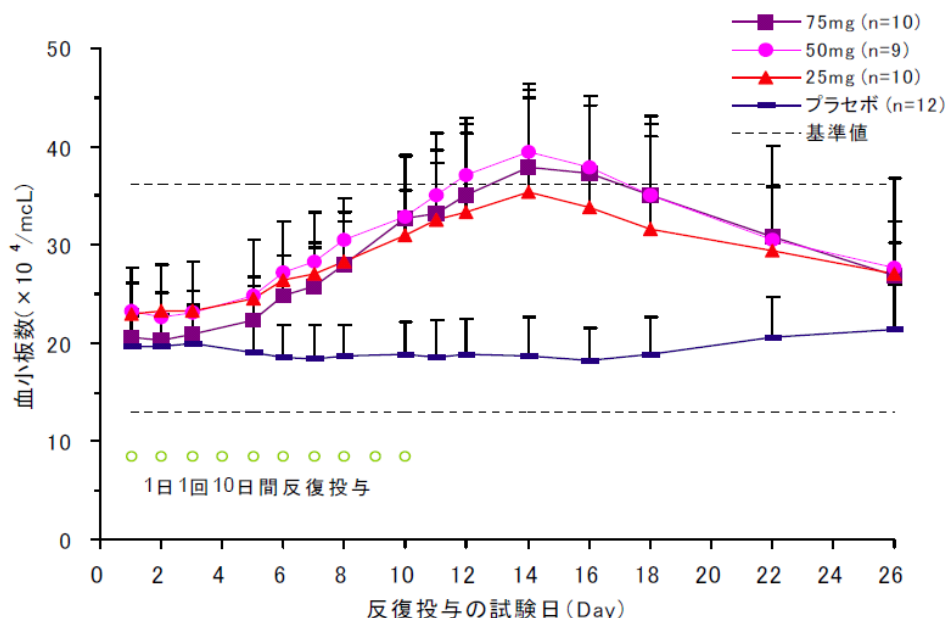


図 1：日本人健康成人における本薬反復経口投与時の平均血小板数推移（bar：標準偏差）（提出資料一部改変）

外国人健康成人を対象とした海外 SB-497115/002 試験において、本薬を単回投与した際には、血小板数に意義のある増加は認められなかった。また、海外 SB-497115/002 試験において本薬 5～75mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、反復投与開始 8 日後には血小板数が増加し始め、およそ最終投与後 6 日（反復投与開始 16 日後）には最大値に達し、最終投与後 12 日（反復投与開始 22 日後）にはベースライン値に回復した。30mg 以上で用量依存的な血小板数の変化量の増加が認められた。

2) 本薬投与による QTc への影響（海外 TRA102860 試験、添付資料 5.3.4.1.1、実施期間 2006 年 3 月～2007 年 8 月）

外国人健康成人を対象として、本薬の QTc への影響について、二重盲検、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）、クロスオーバー試験（休薬期間 14 日以上）により検討された。本薬 50、150mg 及び本剤のプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、投与 5 日目にモキシフロキサシン 400mg 又はモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与した。

本薬 50 及び 150mg 反復投与 5 日目の C_{max} は 6.40（幾何平均値、以下同様）及び 19.0 μ g/mL、 $AUC_{0-\tau}$ は 65.4 及び 204 μ g·h/mL であった。一方、モキシフロキサシンの C_{max} は 2.05 μ g/mL、 AUC_{0-last} は 22.6 μ g·h/mL であった。

本薬の各投与群における各時点の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値（ddQTcF）の 90%信頼区間の上限値は、すべての測定時点で 10msec を下回り、QTc 間隔の延長は認められなかった。一方、モキシフロキサシンの 90%信頼区間の下限値が少なくとも 1 時点で 5msec を上回った。

3) 光毒性試験（海外 TRA106914 試験、添付資料 5.3.4.1.2、実施期間 2008 年 3 月～9 月、参考資料）

外国人健康成人（各群 12 例）に、本薬 75mg 及び本剤のプラセボ 1 日 1 回、並びにシプロ

フロキサシン 500mg（陽性対照）を1日2回でいずれも6日間反復経口投与したときの光感受性が検討された。

治験薬の投与前後に、紫外線（UV-A：315～400nm 及び UV-B：290～315nm）を照射し、24時間後の最小紅斑量（Minimal Erythematous Dose：MED）より算出した遅発性光毒性指数（delayed Phototoxic Index: delayed PI=投与前 MED/投与後 MED）を比較したところ、335±30nm 及び 365±30nm を照射したときの本薬群とプラセボ群の delayed PI は同程度であったが、本薬群とシプロフロキサシン群の delayed PI の差（本薬-シプロフロキサシン）は、いずれの波長でも減少し、シプロフロキサシン群とプラセボ群 delayed PI の差（シプロフロキサシン-プラセボ）は、いずれの波長でも増加した。

<審査の概要>

1) 薬物動態及び薬力学の国内外差

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。日本人健康成人及び外国人健康成人に本薬 50mg を単回経口投与したときの C_{max} の分布の範囲には大きな重なりがあり、 $AUC_{0-\infty}$ は外国人（主に非アジア人）より日本人で高い傾向が認められた。また、50mg 単回経口投与後の $t_{1/2}$ （いずれも投与 120 時間後まで測定した場合）の分布の範囲は重なるものの、その幾何平均値は、外国人で 21.3～25.8 時間、日本人で 30.5 時間と、日本人でやや長い傾向が認められた。本薬 50mg を日本人健康成人に 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、外国人健康成人に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の 1.6 及び 2 倍の高値を示した。また、TRA108109 試験における日本人 ITP 患者の 50mg 投与後の定常状態における $AUC_{0-\tau}$ は、海外の母集団薬物動態解析に基づく、主に白人からなる非アジア人の 1.85 倍であった。

上述のとおり、健康成人で、日本人の $AUC_{0-\tau}$ は外国人の 2 倍であり、ITP 患者の比較でも、ほぼ同様の国内外差を示した。

また、本薬の薬力学作用の国内外差について、以下のように説明した。日本人及び外国人（主に白人）の健康成人に、本薬 25～75mg を単回及び 10 日間反復経口投与した国内 TRA105580 及び海外 SB-497115/002 試験において、10 日間反復経口投与後の血小板数のベースラインからの変化率は用量依存的に増加し、血小板数の推移に国内外差はなかったが、同じ用量を投与した時の血小板数の増加の程度は、日本人の方が外国人より高く（50mg 1 日 1 回 10 日間反復投与後の最大変化量：日本人 164,700±54,580/ μ L、外国人 143,300±51,600/ μ L）、この薬力学的反応の程度にみられた国内外差は、本薬の曝露量の民族差が影響しているものと考えられた。

機構は、以下のように考える。日本人健康成人と外国人健康成人の反復投与時の AUC の比較には、投与期間の違いの影響が含まれるものの、日本人 ITP 患者と外国人（非アジア人）ITP 患者の曝露量比較においても日本人で約 2 倍程度高く、本薬の薬物動態は国内外で差異があると考え。一方、本薬の用量増加に伴い血小板数のベースラインからの変化率及び変化量の増加が認められる点及び本薬の反復投与時の血小板数の推移、すなわち投与期間中は血小板数が増加し、投与中止後減少するという推移は国内外で同様であると考え。しかしながら、国内外とも本薬の血漿中濃度及び血小板数には大きな個体間変動が認められることから、本薬投与時は患者毎に有効性及び安全性のモニターを適切に行うことが重要であると考え。

2) 海外と異なる用法・用量を設定することの妥当性について

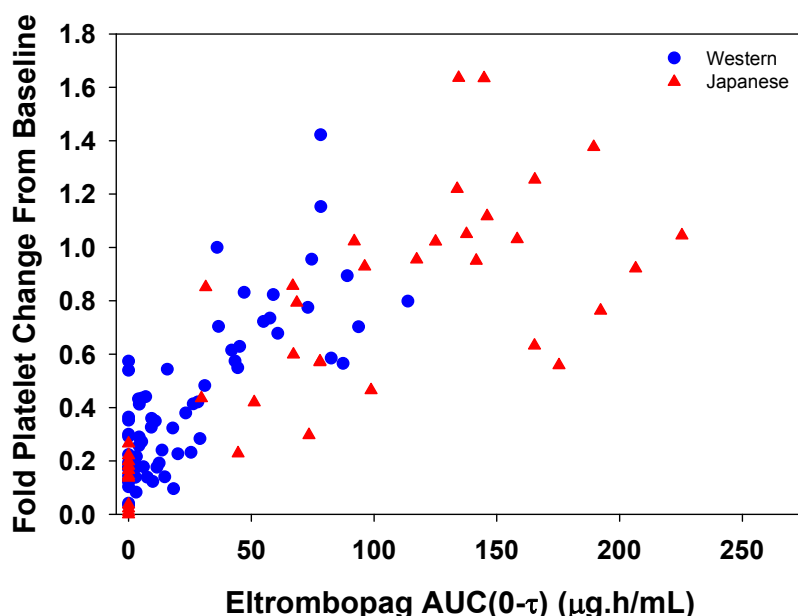
申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。日本人健康成人及び外国人健康成人に本薬 50mg を単回経口投与したときの C_{max} の分布の範囲には大きな重なりがあり、 $AUC_{0-\infty}$ は外国人（主に非アジア人）より日本人で高い傾向が認められた。また、50mg 単回経口投与後の $t_{1/2}$ （いずれも投与 120 時間後まで測定した場合）の分布の範囲は重なるものの、その幾何平均値は、外国人で 21.3～25.8 時間、日本人で 30.5 時間と、日本人でやや長い傾向が認められた。本薬 50mg を日本人健康成人に 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、外国人健康成人に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の 1.6 及び 2 倍の高値を示した。また、TRA108109 試験における日本人 ITP 患者の 50mg 投与後の定常状態における $AUC_{0-\tau}$ は、海外の母集団薬物動態解析に基づくと、主に白人からなる非アジア人の 1.85 倍であった。

機構は、米国における用法・用量において、東アジア系の患者では、「25mg の 1 日 1 回投与を開始用量とする」となった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。FDA に提出したアジア人の成績（国内 TRA104603 試験及び国内 TRA105580 試験並びに pop-PK 解析の結果）と非アジア人（主に白人）の成績を比較すると、アジア人での本薬の AUC が非アジア人に比べ約 70～80% 高値を示すことから、アジア人では、血小板数が減量の基準である 200,000/ μ L に到達しやすいと考えられた。アジア人での薬物動態の成績の多くが東アジア人の成績であったことから、東アジア人での開始用量を非アジア人での開始用量 50mg の半量（25mg）とすることとなった。なお、同一用量を投与した場合、アジア人では非アジア人に比べ血小板数が高値を示す患者の割合が高いことは、pop-PK/PD 解析の結果からも示されている（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 3) 母集団薬物動態/薬力学解析」参照）。また、海外 TRA100773A、海外 TRA100773B、海外 TRA102537、海外 TRA105325 及び海外 TRA108057 試験の統合解析の結果、肝胆道系障害を発現した割合は東アジア人 12%、白人 2% と、東アジア人で高かった。

本薬の曝露量と血小板数増加との関係について、日本人健康成人における本薬反復経口投与時の血小板数推移では用量増加に依存した血小板数の増加が認められていない（「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 1) 本薬の血小板数に対する影響」参照）が、申請者は、日本人及び外国人（主に白人）の健康成人に本薬 25～75mg を単回及び 10 日間反復経口投与した国内 TRA105580 及び海外 SB-497115/002 試験では、 $AUC_{0-\tau}$ の増加に伴う血小板数の変化率の増加傾向が認められた（図 2）と申請者は説明していることから、機構は、当該図で示された $AUC_{0-\tau}$ はいつの時点の $AUC_{0-\tau}$ と血小板数の変化率の相関を検討したのか明らかにし、本薬の AUC と血小板数の増加との関係を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。



Western: プラセボ及び本薬の 5～75mg を 10 日間反復投与（海外 SB-497115/002 試験）

Japanese: プラセボ及び本薬の 25～75mg を 10 日間反復投与（国内 TRA105580 試験）

図 2：日本人及び外国人健康成人における $AUC_{0-\tau}$ と血小板数の変化率の関係（提出資料一部改変）

図 2 で示された $AUC_{0-\tau}$ と血小板数の変化率の相関については、各被験者の反復投与期間中における被験者毎の血小板数のベースラインからの最大変化率と、各被験者の定常状態（反復投与後第 10 日）の AUC から検討した。一方、日本人健康成人における本剤反復経口投与時の血小板数推移は、血小板数の実測値の平均値の推移を投与量別に示しており、ベースラインの平均値が、75mg 群の方が 25 及び 50mg 群よりも低値であったことは考慮していない。さらに、本薬を 10 日間反復投与したときの血小板数は、多くの被験者で反復投与第 14 日あるいは第 16 日に最大値を示し、最短で第 12 日、最長で第 22 日に最大値を示した被験者もいたため、血小板数推移の用量間の違いがやや平坦であった。

本薬の曝露量は、用量に対してほぼ線形的に増加するものの個体間変動があり、各用量群の AUC の分布の範囲には投与量間で重なりが認められたが、各被験者の AUC と血小板数の最大変化率の関係では、本薬の $AUC_{0-\tau}$ の増加に伴い、血小板数の変化率が増加する傾向が認められたと考える。

機構は、以下のように考える。日本人における本薬の AUC は外国人（主に白人）の約 1/2 であること及び反復投与時の本薬の AUC の増加に伴い血小板数のベースライン値からの変化率が増加する傾向があることが示されていることから、米国で東アジア人の開始用量が非アジア人の 1/2 用量であるという理由も踏まえ、日本人における本薬の開始用量が米国での開始用量より低いことは、薬物動態及び薬力学の観点からは妥当と考えられる。本薬の用法・用量の妥当性については、さらに「4. (iii) <審査の概要> 7) 用法・用量について」の項において検討する。

3) 特別な背景を有する患者における薬物動態

①肝機能障害患者における用量調節の必要性

機構は、米国における用法・用量において、通常の開始用量 50mg に対し、中等度から重度の肝機能障害患者では半量の 25mg が開始用量となった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。外国人肝機能障害者に、本薬 50mg を単回経口投与した海外 TRA103452 試験の結果、中等度及び重度の肝機能低下者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康成人と比較してそれぞれ 93 及び 80% 高く、中等度及び重度の肝機能障害患者では通常の患者より高い曝露量が予想されることから、25mg から開始すべきであるとの見解が FDA から示された。中等度及び重度の肝機能障害者の開始用量として 25mg が選択された場合でも、血小板数に基づき適切な用量に増量することは可能であることから、申請者は中等度及び重度の肝機能障害のある ITP 患者に対する開始用量を 25mg とすることは問題ないと判断した。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者では肝機能が正常の患者に比べ本薬の AUC が高値を示すことから、投与開始の際には注意が必要であるが、本邦では、通常の開始用量が米国の 4 分の 1 量の 12.5mg とされており、さらに血小板数を見て用量を調節することから、中等度から重度の肝機能障害患者に対する開始用量をさらに低く規定する必要はないと考える。

また、機構は、添付文書（案）における「慎重投与」の項の肝障害患者に関する記載及び「薬物動態」の項の肝障害患者における薬物動態に関する情報提供の内容について、肝機能障害の程度により本薬の AUC が高値を示す内容を記載せずに、バラツキが大きい旨の記載であったため、具体的な注意喚起になるよう申請者に修正を求め、申請者は対応した。

②腎機能障害患者における薬物動態

機構は、腎機能障害患者では腎機能が正常の患者に比べて本薬の AUC が低値を示した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。海外 TRA104412 試験において、軽度、中等度及び重度腎機能低下者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べ低かったが、海外 TRA104412 試験での本薬の $AUC_{0-\infty}$ の各被験者の分布及び海外におけるマスバランス試験（海外 TRA102861 試験）の結果より、腎機能の低下により本薬の薬物動態が変化する可能性は小さいと考える。各被験者の $AUC_{0-\infty}$ を見ると、中等度及び重度腎機能低下者では、低値を示した被験者が散見されたが、高値を示した被験者も認められ、健康成人に比べて大きい個体間変動が認められた。腎機能低下者で曝露量がやや低値を示す被験者の割合が、やや高値を示す被験者よりも大きかった原因は不明である。

機構は、以下のように考える。腎機能の低下により本薬の薬物動態が変化するか否かを海外 TRA104412 試験の成績から結論づけることは困難であるが、腎機能障害患者では腎機能が正常の患者の AUC の最高値より高い AUC を示した被験者も存在することには留意すべきである。添付文書（案）では、「腎障害のある患者」が慎重投与とされ、血小板数の推移に加えて安全性についても慎重にモニタリングするよう注意喚起されていることから、申請者の対応は妥当と判断した。

4) 薬物相互作用について

①トランスポーターを介した薬物相互作用について

機構は、ロスバスタチン及び本薬の薬物動態には共に国内外差が認められていることを踏まえ、外国人を対象としたロスバスタチンと本剤との薬物相互作用試験を利用することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬とロスバスタチンの薬物相互作用試験（海外 TRA105120 試験）は、米国及びシンガポールの 2 施設で実施され、39 例のうち 21 例をアジア人で検討し、アジア人と非アジア人の層別解析も行った。日本人でのロスバスタチン（クレストール錠）単独投与時の薬物動態（単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ 及び反復投与後の AUC_{0-24} ）は海外 TRA105120 試験におけるアジア人でのロスバスタチン単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ と同程度もしくはやや高値を示した。日本人及びアジア人（日本人を含まない）の ITP 患者に本薬を単独投与した時の本薬の $AUC_{0-\tau}$ は、非アジア人 ITP 患者（主に白人）と比較して、それぞれ 1.85 倍及び 1.87 倍と同様であった。以上のことから、ロスバスタチン及び本薬の薬物動態は、日本人とアジア人の成績で大きく変わらないと考えられる。一方、海外 TRA105120 試験の集団全体では、本剤とロスバスタチンの併用により、ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 2.03 倍及び 1.55 倍に増加した。層別解析の結果、本剤の併用によるロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、アジア人では 1.61 倍及び 1.32 倍に増加し、非アジア人における併用による影響より小さかった。以上のように、海外 TRA105120 試験のアジア人（ $n=21$ ）の成績から、日本人における本剤とロスバスタチンの薬物相互作用の成績が推測可能と考えられる。しかしながら、併用によるロスバスタチンの曝露量の増加の程度は、影響の小さかったアジア人の成績（ $n=21$ ）のみならず、影響のより大きかった非アジア人を含む全例の成績（ $n=39$ ）についても添付文書（案）の薬物動態の項に記載し、併用注意薬剤として注意喚起を行う。

機構は、ロスバスタチンとの薬物相互作用試験は海外データではあるものの、当該試験成績に基づき注意喚起することは妥当と判断し、申請者の説明を了承した。

なお、トランスポーターを介した薬物相互作用が起こる可能性について、申請者は、本薬は BCRP 及び OATP1B1 で輸送される薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある旨申請資料中で説明しており、添付文書（案）の「使用上の注意」の項にも記載しているが、本薬が OATP1B1 の阻害剤並びに BCRP の基質及び阻害剤であることは、主に *in vitro* 試験成績に基づいていること、OATP1B1 並びに BCRP の基質及び阻害剤について現時点で医療現場に広く浸透しているとは言い難く、ロスバスタチン以外の薬剤名を具体的に挙げることはできないことから、当該情報は、添付文書（案）の「薬物動態」の項に記載することが望ましいと考える。

②本薬との併用が想定される ITP に対する治療薬との薬物相互作用について

機構は、本剤と併用が想定される ITP の治療薬との薬物相互作用について検討する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外の臨床試験で多く併用された ITP 治療薬は、副腎皮質ステロイド、ダナゾール、免疫グロブリン等であり、併用が想定される ITP 治療薬は、主に first line である副腎皮質ステロイドと考えられる。

国内 TRA108109 試験で使用された副腎皮質ステロイドはいずれもプレドニゾロンであった。プレドニゾロンの主代謝酵素は CYP3A4 であることが知られている（プレドニン錠 5mg

添付文書)。一方、本薬の酸化代謝には CYP1A2 及び CYP2C8 が関与し、副次的な代謝経路としてグルクロン酸抱合を受ける（「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) ヒト生体試験を用いた試験」参照）。また、本薬 75mg を外国人健康成人に反復経口投与し、CYP の阻害又は誘導の可能性について検討した結果、本薬は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP3A4 のプローブ基質の代謝を阻害又は誘導しなかった（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用」参照）。したがって、本薬は副腎皮質ステロイドの血中濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

本薬の薬物動態に対する副腎皮質ステロイドの影響について、海外の TRA100773A 及び TRA100773B 試験の成績を用いた pop-PK 解析の最終的なモデルで、投与量と血漿中濃度の関係において「副腎皮質ステロイドの併用の有無」が共変量として選択された。本薬 50mg 投与時の定常状態における副腎皮質ステロイド併用例の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ Post-Hoc 算出値は非併用例に比べて、それぞれ 18 及び 32% 高値であった。しかしながら、AUC の幾何平均値の 95% 信頼区間は併用例で $95 \sim 153 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、非併用例で $80 \sim 105 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と重なりが認められていたことから、副腎皮質ステロイドは本薬の血中濃度に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

本薬と副腎皮質ステロイドの薬力学的な相互作用の可能性について、国内 TRA108109 試験の被験者 23 例のうち、副腎皮質ステロイド併用例は 18 例、非併用例は 5 例であったが、副腎皮質ステロイドの投与量を変更しない規定であった本剤の投与開始 6 週までの血小板数の推移及び最大変化量は、副腎皮質ステロイド併用例と非併用例で大きな違いはなく、個体間変動の大きさを考慮すると、本薬投与開始後の血小板数の増加の程度に副腎皮質ステロイドの併用の有無による違いは示唆されなかった。

ダナゾールについて、血中ダナゾール濃度に影響を及ぼす薬剤は知られていないが、主に CYP3A4 で代謝されることが知られているシンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、カルバマゼピン、タクロリムス水和物及びシクロスポリンとの併用により、これらの薬剤の濃度が増加することから（ボンゾール錠 100mg 添付文書）、ダナゾールは CYP3A4 を阻害すると考えられる。

以上より、本薬は副腎皮質ステロイド及びダナゾールとの間に薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。なお、本薬の免疫原性は知られていないことから、免疫グロブリン等との併用により、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験を利用した pop-PK 解析の結果も踏まえると、副腎皮質ステロイドの併用の有無が本薬の血中濃度に影響を及ぼすことは否定できないものの、国内臨床試験成績より、血小板数への明らかな影響までは認められておらず、他の ITP 治療薬との相互作用に関する申請者の考察も踏まえると、副腎皮質ステロイドを含む他の ITP 治療薬との併用時の薬物相互作用試験を行わないことは了承できる。今後、製造販売後調査等で情報を収集し、必要に応じて対応を検討することが必要と考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験、第 II/III 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験、及び海外で実施された第 I 相試験 4 試験、第 III 相試験 1 試験の計 9 試験が提出され、参考資料として、海外で実施された臨床試験 11 試験の成績が提出された（薬物動態については、「4.

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照)。
そのうち主な試験成績を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

1) 国内単回投与試験 (国内 TRA104603 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 2005 年 6 月～2006 年 3 月)

本薬を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 30、50、75 又は 100mg もしくはプラセボを空腹時 (投与 12 時間前から投与 4 時間後まで絶食) 単回経口投与する二重盲検用量漸増 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 12 日間)。なお、有害事象の発現により 1 例が中止した。

有害事象の発現割合は、30mg 投与期 8.33% (1/12 例)、50mg 投与期 8.33% (1/12 例)、75mg 投与期 16.67% (2/12 例)、プラセボ投与期 12.5% (2/16 例) であり、その内訳は、発熱 (30mg 投与期 1 例)、総胆汁酸増加 (50mg 投与期 1 例、75mg 投与期 1 例)、総ビリルビン増加 (75mg 投与期 1 例)、ALT 増加、急性咽頭炎 (プラセボ投与期各 1 例) であった。バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

2) 国内単回及び反復投与試験 (国内 TRA105580 試験、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 2006 年 6 月～9 月)

本薬を単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 42 例を対象に、本薬 25、50 又は 75mg もしくはプラセボを空腹時 (投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食) 単回経口投与し、5 日間休薬した後に同じ治験薬を 1 日 1 回空腹時 10 日間反復経口投与する単盲検並行群間比較試験が実施された。治験薬が投与された 42 例 (プラセボ群 12 例、25mg 群 10 例、50mg 群 10 例、75mg 群 10 例) のうち、50mg 群の 1 例が被験者の都合 (単回投与 72 時間後に中止) により試験を中止した。

有害事象の発現割合は、25mg 群 10% (1/10 例)、50mg 群 30% (3/10 例)、75mg 群 20% (2/10 例) であり、その内訳は、アミラーゼ増加 (25mg 群 1 例)、クレアチンキナーゼ増加 (50mg 群 1 例、75mg 群 1 例)、蕁麻疹、白血球数減少 (50mg 群各 1 例)、好酸球百分率増加 (75mg 群 1 例) であった。バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

3) 海外単回投与試験 (海外 SB-497115/005 試験、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 20■年■月～■月)

本薬 25mg カプセル又は 25mg 錠投与時の相対的バイオアベイラビリティ、並びに本薬 25mg 錠の空腹時及び食後投与時における本薬の薬物動態を検討する目的で、外国人健康成人 18 例を対象に、本薬 50mg を単回経口投与 (投与法 A: 空腹時に 25mg カプセル×2 を投与、投与法 B: 空腹時に 25mg 錠×2 を投与、投与法 C: 食後に 25mg 錠×2 を投与) する非盲検 3 期クロスオーバー試験が英国で実施された (休薬期間 5 日間以上)。なお、第 1 期に投与法 A が割り振られた 2 例では、第 1 期にてホルター心電図で異常が認められたため試験が中止された。したがって、投与法 A により治験薬の投与を受けたのは 18 例であり、投与法 B 及び投与法 C により治験薬の投与を受けたのはそれぞれ 16 例であった。

有害事象の発現割合は、投与法 A11.1% (2/18 例)、投与法 B31.3% (5/16 例)、投与法 C18.8% (3/16 例) であり、最も多く認められた有害事象は上腹部痛 (投与法 B1 例、投与法 C1 例)、であった。投与法 A にて心電図異常が認められた 2 例を除き、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

4) 海外単回投与試験 (海外 TRA104631 試験、添付資料 5.3.1.1.2、5.3.3.4.3、実施期間 2005 年 8 月～10 月)

食事及び制酸剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、外国人健康成人 26 例を対象に、本薬 75mg を単回経口投与 (投与法 A：空腹時投与、投与法 B：低脂肪食 (低カルシウム/乳製品なし) 摂取後投与、投与法 C：空腹時にカチオン含有制酸剤との併用投与、投与法 D：高脂肪食 (低カルシウム/乳製品なし) 摂取後投与、投与法 E：高脂肪食 (低カルシウム/乳製品なし) 摂取 1 時間前に投与) する非盲検 5 期クロスオーバー試験が米国で実施された (休薬期間 7～14 日間)。なお、3 例が試験を中止し、中止理由はそれぞれ、被験者の意志、治験実施計画書からの逸脱、クレアチンキナーゼ上昇であった。

有害事象の発現割合は、投与法 A38% (9/24 例)、投与法 B25% (6/24 例)、投与法 C32% (8/25 例)、投与法 D24% (6/25 例)、投与法 E31% (8/26 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (投与法 A7 例、投与法 B3 例、投与法 C3 例、投与法 D3 例、投与法 E4 例、以下同順)、悪心 (0 例、1 例、2 例、1 例、0 例)、浮動性めまい (0 例、0 例、2 例、1 例、0 例) であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

5) 海外単回及び反復投与試験 (海外 SB-497115/002 試験、添付資料 5.3.3.1.3、5.3.3.4.1、実施期間 20■年■月～20■年■月)

本薬を単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、外国人健康成人 73 例を対象に、本薬 5、10、20、30、50 又は 75mg もしくはプラセボを単回経口投与し、7 日間休薬した後に同じ治験薬を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する単盲検並行群間用量漸増試験 (Part 1)、及び外国人健康成人 24 例を対象に、1 及び 8 日目にミダゾラム 5mg を単回経口投与、2 及び 9 日目にカフェイン 100mg、オメプラゾール 20mg、フルルビプロフェン 50mg を単回経口投与、3～9 日目に本薬 75mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する非盲検試験 (Part 2) が英国で実施された。治験薬が投与されたのは、Part 1 では 73 例 (プラセボ群 18 例、5mg 群 9 例、10mg 群 9 例、20mg 群 9 例、30mg 群 9 例、50mg 群 10 例、75mg 群 9 例)、Part 2 では 75mg 群 24 例であり、うち、試験を中止したのは Part 1 の 4 例であった。

有害事象の発現割合は、Part 1 ではプラセボ群 55.6% (10/18 例)、5mg 群 44.4% (4/9 例)、10mg 群 77.8% (7/9 例)、20mg 群 88.9% (8/9 例)、30mg 群 77.8% (7/9 例)、50mg 群 40.0% (4/10 例)、75mg 群 77.8% (7/9 例)、Part 2 では 75mg 群 45.8% (11/24 例) であった。Part 1 及び Part 2 において最も多く認められた有害事象は、いずれも頭痛 (Part 1：プラセボ群 2 例、5mg 群 2 例、10mg 群 3 例、20mg 群 3 例、30mg 群 1 例、50mg 群 1 例、75mg 群 2 例、Part 2：75mg 群 4 例) であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる異常は認められなかった。

6) 海外反復投与試験（海外 TRA102860 試験、添付資料 5.3.3.1.4、5.3.4.1.1、実施期間 Part 1 : 2006 年 3 月～8 月、Part 2 : 2007 年 3 月～8 月）

本薬を反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び心筋再分極への影響を検討する目的で、外国人健康成人 33 例を対象に、本薬 100、150 又は 200mg もしくはプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与する二重盲検並行群間用量漸増試験（Part 1）、及び外国人健康成人 87 例を対象に、本薬 50 又は 150mg もしくはプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、本薬 50 及び 150mg を 5 日間反復経口投与した場合は 5 日目にプラセボを、プラセボを 5 日間反復経口投与した場合は 5 日目にモキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを単回経口投与する二重盲検 4 期クロスオーバー試験（Part 2、休薬期間は少なくとも 14 日間）が米国で実施された。本試験の Part 1 で治験薬が投与された 33 例の内訳は、プラセボ群 6 例、100mg 群 10 例、150mg 群 9 例、200mg 群 8 例であった。本試験を中止したのは Part 1 で 4 例、Part 2 で 39 例であり、中止理由は有害事象の発現（Part 1 で 2 例、Part 2 で 6 例）等であった。

有害事象の発現割合は、Part 1 ではプラセボ群 50%（3/6 例）、100mg 群 70%（7/10 例）、150mg 群 89%（8/9 例）、200mg 群 75%（6/8 例）、Part 2 ではプラセボ投与期 58%（37/64 例）、50mg 投与期 66%（41/62 例）、150mg 投与期 58%（45/77 例）、モキシフロキサシン投与期 52%（33/63 例）であった。Part 1 において、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は、血管穿刺部位出血（プラセボ群 3 例、100mg 群 1 例、150mg 群 1 例、200mg 群 0 例、以下同順）、頭痛（2 例、1 例、2 例、4 例）、接触性皮膚炎（0 例、1 例、4 例、1 例）、血管穿刺部位血腫（0 例、0 例、3 例、0 例）であった。Part 2 において、いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象は、斑状出血（プラセボ投与期 8 例、50mg 投与期 10 例、150mg 投与期 9 例、モキシフロキサシン投与期 5 例、以下同順）、頭痛（7 例、7 例、10 例、8 例）、適用部位皮膚炎（6 例、9 例、11 例、9 例）、挫傷（6 例、2 例、4 例、1 例）、血管穿刺部位出血（4 例、4 例、4 例、4 例）、擦過傷（3 例、4 例、1 例、2 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例、1 例、4 例、4 例）、下痢（1 例、2 例、4 例、0 例）、悪心（1 例、2 例、3 例、4 例）、血尿（1 例、0 例、3 例、0 例）、第二度房室ブロック（0 例、4 例、1 例、2 例）、皮膚炎（0 例、3 例、0 例、0 例）、浮動性めまい（0 例、2 例、1 例、5 例）、腹痛（0 例、1 例、4 例、1 例）であった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 海外第Ⅱ相試験（海外 TRA100773A 試験、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 2005 年 2 月～2006 年 8 月、参考資料）

本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、成人慢性 ITP 患者を対象に、二重盲検並行群間比較試験が、米国等 14 カ国の計 44 施設で実施された（目標症例数：各群 68 例、計 272 例）。なお、本試験では、ベースラインの ITP 治療薬の使用の有無、脾臓摘出（以下、「摘脾」）の有無及びベースラインの血小板数（15,000/ μ L 以下又は 15,000/ μ L 超）を層別因子とした層別割付が実施された。

用法・用量は、本薬 30、50 又は 75mg もしくはプラセボを 1 日 1 回（朝食前もしくは投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）6 週間反復経口投与し、血小板数が 200,000/ μ L を超えた場合は投与を中止することとされた。

主な組入れ基準は、ITP 治療が無効あるいは直近の治療後 3 ヶ月以内に再発した患者で、試

験 1 日目（又は投与開始前 24 時間以内）の血小板数が 30,000/ μ L 未満の患者とされた。

本試験では、本薬のプラセボに対する優越性に基づく試験の早期中止あるいは本薬の有効性欠如に基づく試験の早期中止の当否について検討することを目的とした 2 回の中間解析が計画されていた。2005 年 9 月 2 日時点までに得られた 104 例の成績に基づき実施された第 1 回目の中間解析では、主要評価項目について、本薬 50 及び 75mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、割付時の層別因子を調整因子としたロジスティック回帰分析、有意水準は Pocock 型の α 消費関数に基づき片側 0.0113 と規定、閉検定手順）ことから、本試験の早期中止が決定された。なお、以降には、本試験の早期中止決定後データベースが固定されるまでに得られた計 118 例の成績に基づき実施された最終的な解析の結果を示す。

ランダム化された 118 例（プラセボ群 29 例、30mg 群 30 例、50mg 群 30 例、75mg 群 29 例、以下同順）のうち、117 例（29 例、30 例、30 例、28 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。うち、ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満であった 109 例（27 例、29 例、27 例、26 例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、本試験を中止したのは、43 例（7 例、7 例、13 例、16 例）であり、その主な中止理由は、血小板数 200,000/ μ L 超 28 例（1 例、4 例、11 例、12 例）、有害事象の発現 6 例（3 例、0 例、2 例、1 例）、効果不十分 3 例（0 例、2 例、0 例、1 例）、その他の理由 3 例（1 例、1 例、0 例、1 例）、被験者の意思 2 例（2 例、0 例、0 例、0 例）及びプロトコール遵守違反 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）であった。

ベースラインに ITP 治療薬を併用していた被験者の割合は 32%（38/117 例）、摘脾「有」の割合は 47%（55/117 例）、ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 以下であった被験者の割合は 48%（56/117 例）であった。

有効性について、主要評価項目は、治験薬投与後 6 週目の血小板数が 50,000/ μ L 以上となった被験者の割合（以下、「有効率」）とされ、有効率は、プラセボ群 11.1%（3/27 例）、30mg 群 27.6%（8/29 例）、50mg 群 70.4%（19/27 例）及び 75mg 群 80.8%（21/26 例）であった。また、割付時の層別因子を調整因子としたロジスティック回帰モデルに基づき本薬群とプラセボ群との有効率の比較を実施した結果、本薬 75mg 群とプラセボ群との間及び本薬 50mg 群とプラセボとの間には有意差が認められたが本薬 30mg 群とプラセボ群との間には有意差は認められなかった（それぞれ、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.070$ ：有意水準は片側 0.0113、閉検定手順）。

有効性の副次評価項目とされた出血の発現頻度と重症度について、ベースラインに「何らかの出血（WHO Grade 1～4）」がみられた被験者の割合は、プラセボ群 55.6%（15/27 例）、30mg 群 65.5%（19/29 例）、50mg 群 63.0%（17/27 例）及び 75mg 群 72.0%（18/25 例）であり、投与 1～6 週目に「何らかの出血（WHO Grade 1～4）」がみられた被験者の割合は、プラセボ群 50.0～59.3%、30mg 群 35.7～42.9%、50mg 群 11.8～48.1%及び 75mg 群 25.0～61.5%であった。

安全性について、治療期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 59%（17/29 例）、30mg 群 47%（14/30 例）、50mg 群 47%（14/30 例）、75mg 群 61%（17/28 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（提出資料一部改変）

	プラセボ群 N=29	本薬 30mg 群 N=30	本薬 50mg 群 N=30	本薬 75mg 群 N=28
有害事象を発現した被験者数	17 (59)	14 (47)	14 (47)	17 (61)
頭痛	6 (21)	4 (13)	3 (10)	6 (21)
疲労	5 (17)	0	1 (3)	2 (7)
便秘	2 (7)	1 (3)	0	2 (7)
発疹	1 (3)	1 (3)	0	2 (7)
AST 増加	0	1 (3)	0	2 (7)
貧血	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
末梢性浮腫	2 (7)	0	1 (3)	1 (4)
下痢	2 (7)	0	0	1 (4)
味覚異常	2 (7)	0	0	1 (4)
鼻出血	0	4 (13)	0	0
四肢痛	1 (3)	2 (7)	0	0
関節痛	3 (10)	1 (3)	0	0
腹部膨満	2 (7)	1 (3)	0	0
痔核	2 (7)	0	0	0

n (%)

治療期における重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（中毒性肝炎、静脈瘤破裂）、本薬 50mg 群 2 例（带状疱疹、塞栓症/肝炎/腎不全/肺塞栓症）であった。なお、死亡例は、本薬 50mg 群で 1 例報告され、当該被験者には、肝炎、腎不全、塞栓症、肺塞栓症及び心肺不全が認められた。本症例は、病理解剖所見から、直接死因とされた心不全の原因と考えられた呼吸障害は肺がんに対する肺切除の既往及び慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）の急性増悪によるもので、肺塞栓症は COPD の 2 次的な変化であり、本薬との因果関係は無しとされた。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値に、本薬の投与により問題と考えられる明らかな傾向は認められなかった。

以上より、本薬 50 及び 75mg 群の有効性と安全性は同程度であったこと、血小板数が 200,000/ μ L を超えた被験者が少なかったことから、以後実施する慢性 ITP 患者を対象とした海外臨床試験での本薬の開始用量は 50mg とされた。

2) 海外第Ⅱ相試験（海外 TRA108057/REPEAT 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2007 年 3 月～2008 年 6 月、参考資料）

本薬 50mg1 日 1 回反復経口投与（治療期）と休薬（休薬期）からなる治療サイクルを 3 回繰り返したときの有効性、安全性を評価する目的で、成人慢性 ITP 患者を対象に、非盲検非対照試験が米国等 9 ヶ国の計 25 施設で実施された（目標症例数：50 例）。

主な組入れ基準は、血小板数が 20,000/ μ L 以上、50,000/ μ L 以下で 1 つ以上の ITP 治療を受けている成人慢性 ITP 患者とされた。

本試験に組み入れられ、本薬が投与された被験者は 66 例であり、全例が安全性の解析対象集団とされた。また、有効性の主要な解析対象集団は本薬を投与され、サイクル 1 で有効となった被験者とされた。なお、投与を中止した被験者は 18 例であり、その主な中止理由は 1 サイクル目で無効 9 例、休薬期終了後、次の治療サイクル開始時に血小板数 50,000/ μ L 超が持続 2 例、効果不十分 2 例、被験者の意思 2 例、転居 1 例、有害事象の発現 1 例及び担当医の判断

1 例であった。

治療期と休薬期の期間は、被験者の血小板数に基づいて決定された。治療期は最大 6 週間とされ、血小板数が 200,000/ μ L を超えた場合、又は治療期が 6 週間に達した場合は投与を中断して治療期を終了し、休薬することとされた。また、休薬期は最大 4 週間とされ、血小板数が 20,000/ μ L 未満に減少した場合、又は休薬期が 4 週間に達して血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合は、次の治療サイクルを開始することとされた。

有効性について、有効の定義は、「血小板数が 50,000/ μ L 以上で、かつベースラインの 2 倍以上であった場合」とされ、血小板数が 200,000/ μ L を超えたため治験薬が早期に投与中止された場合は投与中止時の血小板数を用いて評価された。主要評価項目は、サイクル 1 の有効例を対象に、サイクル 2 又は 3 で本薬投与が有効であった被験者の割合（効果の一貫性（持続性））とされた。サイクル 2 及び 3 の開始時は、前のサイクルの終了時と同用量の治験薬が投与され、各治療サイクルともに、投与 3 週目以降は、血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合には、本薬 75mg に増量することとされた。

効果の一貫性（持続性）について、サイクル 1 の評価対象 65 例のうち、80%（52/65 例）が有効例とされ、うち、サイクル 2 又は 3 でも有効であったのは 87%（45/52 例）であった（95% 信頼区間：74~94%）。サイクル 1 の有効例 52 例のうち、サイクル 2 及び 3 の双方で評価対象となったのは 92%（48/52 例）で、このうち、3 サイクルすべてで有効であったのは 71%（34/48 例）であった（95% 信頼区間：56~83%）。なお、各サイクルにおける血小板推移は図 3 のとおりであった。

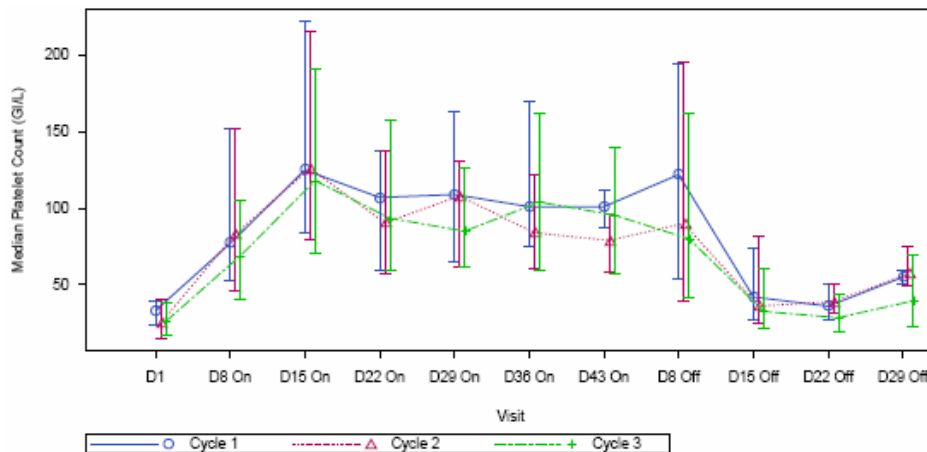


図 3：血小板数の中央値の推移（ITT 集団）（提出資料一部改変）

また、出血抑制効果について、「何らかの出血（WHO Grade 1~4）」及び「臨床的に重大な出血（WHO Grade 2~4）」がみられた被験者の割合は、いずれの治療サイクルでもベースラインに比べて低下した。休薬期では、いずれの治療サイクルも本薬の投与中止に伴って「何らかの出血（WHO Grade 1~4）」及び「臨床的に重大な出血（WHO Grade 2~4）」がみられた被験者の割合が増加する傾向がみられた。試験期間中に WHO Grade 3 又は 4 の出血は認められなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、治療期 68%（45/66 例）、休薬期 63%（41/65 例）であり、治療期又は休薬期のいずれかの期間で 5 例以上に発現した有害事象は、頭痛（治療期

14 例、休薬期 5 例、以下同順）、下痢（7 例、4 例）、疲労、鼻咽頭炎（6 例、6 例）、背部痛（3 例、5 例）であった。重篤な有害事象は、治療期に肺炎 1 例、休薬期に、耳出血/鼻出血/口腔内出血、脾がん、上腹部痛各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡例は脾がんの 1 例に認められた。血液学的検査値及び血液生化学的検査値について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

ベースライン（各サイクルの投与 1 日目）から休薬期に血小板数が 20,000/ μ L 未満又は 10,000/ μ L 未満に減少した被験者の割合は 44%（29/66 例）であった。また、休薬期に血小板数が 20,000/ μ L 未満かつベースラインから 10,000/ μ L 以上の血小板数減少が認められた被験者は 32%（21/66 例）であり、1 回以上 10,000/ μ L 未満かつベースラインから 10,000/ μ L 以上の血小板数減少が認められた被験者は 12%（8/66 例）であった。

治療サイクルを繰り返しても、発現頻度が増加したり、重篤化したりする特定の有害事象は認められず、抗血小板抗体価の上昇も認められなかった。

（3）第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内 TRA108109 試験、添付資料 5.3.5.1.1、5.3.3.2.1、実施期間 2007 年 9 月～2008 年 12 月）

本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討する目的で、成人慢性 ITP 患者を対象に、本薬 12.5 又は 25mg もしくはプラセボを 1 日 1 回空腹時（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）7 週間反復経口投与する二重盲検期、及び二重盲検期に本薬を投与した群に対しては本薬 12.5、25 又は 50mg を 1 日 1 回空腹時 19 週間反復経口投与、二重盲検期にプラセボを投与した群に対しては本薬 12.5、25 又は 50mg を 1 日 1 回空腹時 26 週間反復経口投与する非盲検期からなる臨床試験が国内 7 施設で実施された（二重盲検期の目標症例数：本薬群 12 例、プラセボ群 8 例、非盲検期の目標症例数：最大 20 例）。

主な組入れ基準は、6 ヶ月以上前に ITP と診断され、血小板数が 30,000/ μ L 未満で治療抵抗性の成人慢性 ITP 患者とされた。

二重盲検期に組み入れられ、治験薬が投与された 23 例（本薬群 15 例、プラセボ群 8 例）全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。また、二重盲検期に有害事象の発現により治験を中止した本薬群の 1 例を除く 22 例が非盲検期に移行した。非盲検期移行後、効果不十分のために治験を中止した 2 例を除く 20 例が治験を完了した。

本試験に組み入れられた被験者における年齢の中央値は、本薬群が 58.0 歳、プラセボ群が 60.5 歳、女性の割合は本薬群が 53%（8/15 例）、プラセボ群が 88%（7/8 例）であった。ベースライン時に ITP 治療薬を併用していた被験者の割合は、本薬群が 80%（12/15 例）、プラセボ群が 88%（7/8 例）であった。摘脾「有」の被験者の割合は、本薬群が 73%（11/15 例）、プラセボ群が 63%（5/8 例）であった。ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L を超えていた被験者の割合は、本薬群で 80%（12/15 例）、プラセボ群で 25%（2/8 例）であった。最も多かった ITP 前治療薬（治験薬投与開始前までに使用を中止した ITP 治療薬）は両群とも副腎皮質ステロイドであり、本薬群の 33%（5/15 例）、プラセボ群の 25%（2/8 例）で使用されていた。

本試験は、本薬 12.5mg もしくはプラセボを 3 週間投与し、表 9 に示した「投与量の判定基準（二重盲検期）」に従い投与量を調整した本薬もしくはプラセボを 4 週間投与する二重盲検期と、それに引き続いて、表 10 に示した「投与量の判定基準（非盲検期：本薬群）」に従い

投与量を調節した本薬を 19 週間投与、又は表 11 に示した「投与量の判定基準（非盲検期：プラセボ群）」に従い投与量を調節した本薬を 26 週間投与する非盲検期から構成された。

表 9：二重盲検期における投与量の判断基準（提出資料一部改変）

投与群	0 週	3 週時	
		判定基準（血小板数）	判定後 1 日投与量
本薬	本薬 12.5mg 錠 （開始薬 1 錠）	100,000/ μ L 未満	25mg に増量
		100,000 以上、400,000/ μ L 以下	12.5mg を維持
		400,000/ μ L 超	投与中止
プラセボ	本薬 12.5mg プラセボ錠 （開始薬 1 錠）	100,000/ μ L 未満	プラセボ錠×2
		100,000 以上、400,000/ μ L 以下	プラセボ錠×1
		400,000/ μ L 超	投与中止

表 10：非盲検期における投与量の判断基準（二重盲検期に本薬群であった被験者）（提出資料一部改変）

7 週時（7 週時以降）*		判定後 1 日投与量
判定基準（血小板数）	1 日投与量	
50,000/ μ L 未満	12.5mg	25mg に増量
	25mg	50mg に増量
	50mg	50mg を継続投与
50,000 以上、200,000/ μ L 以下	12.5mg	12.5mg を継続投与
	25mg	25mg を継続投与
	50mg	50mg を継続投与
200,000 超、400,000/ μ L 以下	12.5mg	血小板数が 150,000/ μ L 以下になるまで休薬 その後、12.5mg で投与再開
	25mg	12.5mg に減量
	50mg	25mg に減量
400,000/ μ L 超 少なくとも 7 日間かつ血小板数が 150,000/ μ L 以下になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg で投与再開
	25mg	休薬後、12.5mg に減量して投与再開
	50mg	休薬後、25mg に減量して投与再開

*7 週時以降は、本薬又は他の ITP 治療薬の用量変更が 4 週間なければ 4 週毎（必要に応じて 2 週毎）、用量変更があれば 1 週毎に血小板数を確認し、その後 4 週間にわたり用量変更がなければ 4 週毎（必要に応じて 2 週毎）に血小板数を確認しながら投与量を調整した。

表 11：非盲検期における投与量の判断基準（二重盲検期にプラセボ群であった被験者）（提出資料一部改変）

7 週時		10 週時		13 週時（13 週時以降）*		
判定基準 （血小板数）	判定後 1 日 投与量	判定基準 （血小板数）	判定後 1 日 投与量	判定基準 （血小板数）	1 日 投与量	判定後 1 日 投与量
50,000/μL 未満	12.5mg	50,000/μL 未満	25mg	50,000/μL 未満	12.5mg	25mg に増量
					25mg	50mg に増量
					50mg	50mg を継続投与
50,000/μL 以上	投与中 止	50,000 以上、 400,000/μL 以下	12.5mg	50,000 以上、 200,000/μL 以下	12.5mg	12.5mg を継続投与
					25mg	25mg を継続投与
					50mg	50mg を継続投与
				200,000 超、 400,000/μL 以下	12.5mg	血小板数が 150,000/μL 以下になるまで休薬 その後、12.5mg で投与 再開
					25mg	12.5mg に減量
					50mg	25mg に減量
		400,000/μL 超	投与中止	400,000/μL 超 少なくとも 7 日間 かつ血小板数が 150,000/μL 以下に なるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg で投与 再開
					25mg	休薬後、12.5mg に減量 して投与再開
					50mg	休薬後、25mg に減量 して投与再開

*13 週時以降は、本薬又は他の ITP 治療薬の用量変更が 4 週間なければ 4 週毎（必要に応じて 2 週毎）、用量変更があれば 1 週毎に血小板数を確認し、その後 4 週間にわたり用量変更がなければ 4 週毎（必要に応じて 2 週毎）に血小板数を確認しながら投与量を調整した。

有効性について、短期評価と長期評価が実施され、1 日平均投与量の中央値はそれぞれ 18.8 及び 32.0mg であった。なお、長期評価においては、本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としていたため、二重盲検期に本薬群に割り付けられた被験者では 0 週時、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた被験者では 7 週時が、ベースラインとして規定された。

有効性の短期評価について、主要評価項目とされた投与開始第 43 日目の血小板数が 50,000/μL 以上 400,000/μL 以下に推移した被験者の割合（以下、「有効率」）は、本薬群で 60.0%（9/15 例）（95%信頼区間：32.29～83.66%）、プラセボ群で 0%（0/8 例）（95%信頼区間：0.00～36.94%）であった。また、有効率の推移、血小板数、出血症状等が副次評価項目とされた。本薬群の有効率は、12.5mg 投与中の投与開始第 15 日目に 26.7%、22 日目に 33.3%と上昇し、用量調整後の投与 29 日目から 43 日目までは 60.0～66.7%で推移した。一方、プラセボ群では治療期 6 週間を通して有効症例は認められなかった。本薬群の血小板数の中央値は、12.5mg 投与中の投与 8 日目から 15 日目に 30,000/μL 付近となり、用量調整後の投与 29 日目から 43 日目までは 50,000/μL を超えて推移した。一方、プラセボ群の血小板数の中央値は、治療期 6 週間を通して 30,000/μL を超えなかった。治療期 6 週間を通して、本薬群で「出血症状（Bleeding Episode）」がみられた被験者の割合は 7～29%であり、ベースライン（33%）に比べて減少し、プラセボ群（38～75%）に比べて低い割合で推移した。

有効性の長期評価について、主要評価項目とされた本薬投与 6 週目以降の 6 ポイントの評価時期（6、10、14、18、22 及び 26 週目）のうち、75%以上の評価時期で有効であった被験者の割合は 43.5%（10/23 例）（95%信頼区間：23.19～65.51%）であった。また、有効率の推移、

血小板数、出血症状、併用 ITP 治療薬の減量又は中止、救済治療（新規 ITP 治療薬、併用 ITP 治療薬のベースラインからの増量、血小板輸血又は摘脾）を受けた被験者の割合等が副次評価項目とされた。有効率は、12.5mg 投与中の投与 15 日目に 17.4%に、22 日目に 21.7%に上昇し、投与 29 日目から投与 26 週目までは 47.8～69.6%で推移した。投与終了後 1 週目の有効率は 39.1%であり、投与終了後 2 週目（4.3%）はベースライン付近まで低下した。長期評価における本薬投与時の血小板数の推移について図 4 に示す。

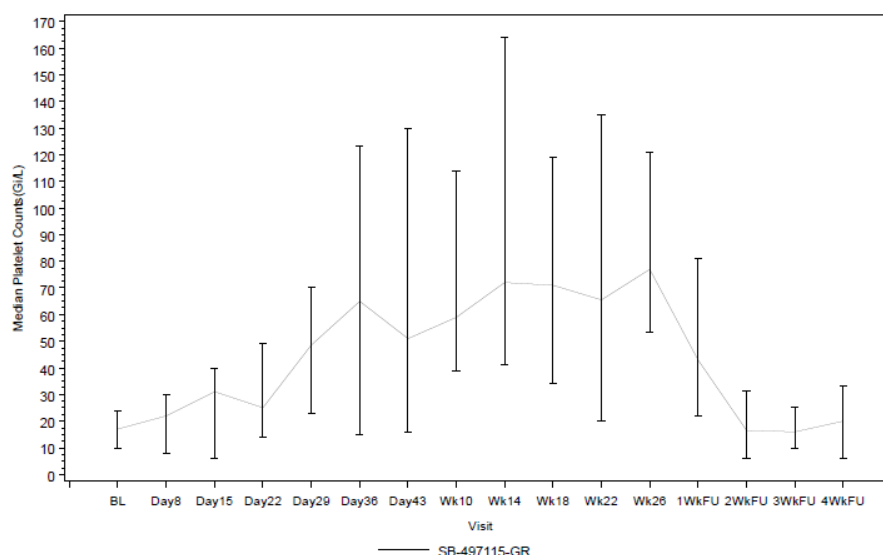


図 4 血小板数の推移（長期評価：Observed data）（提出資料一部改訂）

「出血症状」がみられた被験者の割合は、治療期 26 週間を通してベースライン（48%）に比べて減少した。投与終了後には「出血症状」がみられた被験者の割合は上昇し、投与終了後 1 週目は 18%、投与終了後 2 週目から投与終了後 4 週目までは 57～65%で推移した。治療期 26 週間にベースライン時の併用 ITP 治療薬を減量又は中止した被験者の割合は 36.8%（7/19 例）であり、減量又は中止した併用 ITP 治療薬はすべて副腎皮質ステロイドであった。なお、併用 ITP 治療薬を中止した被験者はいなかった。治療期 26 週に救済治療を受けた被験者は 2 例（9%）であり、いずれも本薬又は併用 ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド）減量後の血小板数減少に対する処置であった。

安全性について、治療期 6 週間（短期評価）における有害事象の発現割合は、本薬群で 73%（11/15 例）、プラセボ群で 25%（2/8 例）であり、その内訳は、鼻咽頭炎（本薬群 4 例）、ALT 増加（本薬群 3 例）、頭痛（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）、胃腸炎、咽頭炎、AST 増加、血中 ALP 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、一過性脳虚血発作、動悸、悪心、疲労、高マグネシウム血症、低リン酸血症、背部痛、筋骨格痛、膀胱炎様症状、月経困難症（本薬群各 1 例）、白内障（プラセボ群 1 例）であった。重症度はすべて軽度又は中等度であった。

本薬投与開始後 26 週間及び後観察期（長期評価）における有害事象の発現割合は、96%（22/23 例）であり、その内訳は、鼻咽頭炎 10 例、ALT 増加 4 例、悪心、AST 増加、頭痛、結膜出血各 3 例、膀胱炎、胃腸炎、単純ヘルペス、鼻炎、血小板数増加、背部痛、筋肉痛、疲労、四肢損傷、口腔咽頭痛、出血性素因、低カリウム血症各 2 例であった。後観察期に発現した血小板

減少症 1 例が重度であったが、その他はすべて軽度又は中等度であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 6 例に認められ、治療期 6 週間に発現した一過性脳虚血発作 1 例、治療期 6 週以降に発現した出血性素因 2 例、血小板減少症、前立腺がん及び腎機能障害各 1 例であった。一過性脳虚血発作を除き、いずれの事象も治験薬との関連性なしと判断された。一過性脳虚血発作と後観察期に認められた有害事象を除き、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかったが、重篤な有害事象のうち、前立腺がんを除くすべての事象が回復した。

(4) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験（国内 TRA111433、添付資料 5.3.5.2.3、実施期間 20■年■月～継続中、データカットオフ時期：20■年■月■日）

国内 TRA108109 試験に組み入れられた被験者を対象に、本薬を長期間投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された（目標症例数：22 例）。

開始用量は、国内 TRA108109 試験での最終投与量（12.5mg が 6 例、25mg が 3 例、50mg が 10 例）とし、表 12 の投与基準に応じて投与量を調整することとした。

表 12：投与量の判断基準（提出資料一部改変）

判定基準（血小板数）	1 日投与量	判定後 1 日投与量
50,000/ μ L 未満	12.5mg	25mg に増量
	25mg	37.5mg に増量
	37.5mg	50mg に増量
	50mg	50mg を継続投与
50,000 以上、200,000/ μ L 以下	12.5mg	12.5mg を継続投与
	25mg	25mg を継続投与
	37.5mg	37.5mg を継続投与
	50mg	50mg を継続投与
200,000 超、400,000/ μ L 以下	12.5mg	12.5mg の隔日投与に減量
	25mg	12.5mg に減量
	37.5mg	25mg に減量
	50mg	37.5mg に減量
400,000/ μ L 超 少なくとも 7 日間かつ血小板数が 150,000/ μ L 以下になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg の隔日投与で投与再開
	25mg	休薬後、12.5mg に減量して投与再開
	37.5mg	休薬後、25mg に減量して投与再開
	50mg	休薬後、37.5mg に減量して投与再開

1 週毎（投与開始 4 週以降は、4 週間にわたり本薬又は他の ITP 治療薬の用法・用量の変更がなかった場合、4 週毎又は必要に応じて 2 週毎）に血小板数を確認しながら投与量を調整した。

先行試験を完了した 20 例中 19 例の被験者が本試験に移行し、本試験にて本薬が投与された 19 例全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。データカットオフ時点（20■年■月■日）での本試験における本薬の投与期間の中央値は 335.0 日（範囲：260～464 日）であった。なお、中止症例は 1 例認められ、当該症例は効果不十分により投与 336 日目に治験薬の投与を中止した。

有効性について、血小板数が 50,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 以下であった被験者は、ベースライン時が 1/19 例（5.3%）であったのに対し、投与 1 週目には 4/19 例（21%）に増加し、投与 2

週目から 52 週目まで概ね 50～80%で推移した（表 13）。

表 13：治験薬投与後に血小板数が 50,000 μ L 以上 400,000 μ L 以下であった被験者（FAS）（提出資料一部改変）

評価時期	N	n (%)	評価時期	N	n (%)
ベースライン時	19	1 (5.3)			
1 週目	19	4 (21.1)	32 週目	16	11 (68.8)
2 週目	19	12 (63.2)	36 週目	18	12 (66.7)
3 週目	19	15 (78.9)	40 週目	15	6 (40.0)
4 週目	19	14 (73.7)	44 週目	13	6 (46.2)
8 週目	19	14 (73.7)	48 週目	9	8 (88.9)
12 週目	16	11 (68.8)	52 週目	8	5 (62.5)
16 週目	17	13 (76.5)	56 週目	5	2 (40.0)
20 週目	15	11 (73.3)	60 週目	3	1 (33.3)
24 週目	17	14 (82.4)	64 週目	1	1 (100)
28 週目	16	13 (81.3)	最終投与時/中止時	19	12 (63.2)

血小板数のコントロールのために、12.5mg の隔日投与を受けた被験者は 3 例であった。また、12.5mg/日未満又は異なる用量の交互投与により用量調整した被験者においても、用量調整後の血小板数は概ね 50,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 以下の範囲で維持された。

出血症状がみられた被験者はベースライン時では 12/19 例（63%）であり、治験薬投与開始後、その割合はベースライン時に比べて減少した。ベースライン時に併用 ITP 治療薬を使用していた 15 例の被験者のうち、治療期にベースライン時の併用 ITP 治療薬を減量又は中止した被験者は 10 例（67%）であった。そのうち 9 例は、救済治療（ITP 治療薬の新たな併用、併用 ITP 治療薬のベースラインからの用量増量、血小板輸血及び摘脾）を受けずに 24 週間以上にわたり減量の維持又は中止が可能であった。

有害事象の発現割合は 100%（19/19 例）であり、2 例以上で発現した有害事象は、鼻咽頭炎 9 例、気管支炎、頭痛各 3 例、白内障、下痢、湿疹、AST 増加、圧迫骨折、筋肉痛、不眠症及び高血圧各 2 例であった。「治験薬との関連性あり」の有害事象のうち、2 例以上で発現した事象は、白内障のみであった。重症度は軽度又は中等度であり、重度の事象は認められなかった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は白内障、マロリー・ワイス症候群、月経過多及び骨壊死各 1 例であった。これらの重篤な有害事象は、いずれも中等度の事象であり、白内障を除いて「治験薬との関連性なし」と判断された。また、骨壊死を除きすべて治験薬の投与継続中に回復した。

2) 海外第Ⅲ相試験（海外 TRA102537/RAISE 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2006 年 11 月～2008 年 7 月）

本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、成人慢性 ITP 患者を対象に、本薬 50mg もしくはプラセボを 1 日 1 回（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）6 ヶ月間反復経口投与する二重盲検並行群間比較試験が米国等 23 ヶ国の計 75 施設で実施された（目標症例数：本薬群 126 例、プラセボ群 63 例、計 189 例）。なお、本試験では、ベースラインの ITP 治療薬の使用の有無、摘脾の有無及びベースラインの血小板数（15,000/ μ L 以下又は 15,000/ μ L 超）を因子とした層別割付が実施され、被験者は本薬群又はプラセボ群に 2：1 の比で層別ランダム化された。

主な組入れ基準は、ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満で 1 種類以上の ITP 療法による治療歴がある慢性 ITP 患者とされた。

本試験に組み入れられた 197 例（本薬群 135 例、プラセボ群 62 例）が intention-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、そのうち治験薬を少なくとも 1 回投与された 196 例（本薬群 135 例、プラセボ群 61 例）が安全性の解析対象集団とされた。なお、治験薬の投与が中止されたのは 30 例（本薬群 23 例、プラセボ群 7 例、以下同順）であり、主な中止理由は、有害事象の発現 17 例（13 例、4 例）、被験者の意思 6 例（4 例、2 例）、追跡不能 3 例（3 例、0 例）、効果不十分、来院不遵守各 1 例（1 例、0 例）、その他の理由 2 例（1 例、1 例）であった。

ベースラインに ITP 治療薬を併用していた被験者の割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ、47%（63/135 例）及び 50%（31/62 例）、摘脾「有」の割合はそれぞれ 37%（50/135 例）及び 34%（21/62 例）、ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 以下であった被験者の割合はそれぞれ 50%（67/135 例）及び 48%（30/62 例）であった。

本薬の開始用量は 50mg 1 日 1 回（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）とされ、投与 3 週目以降は被験者の血小板数に応じて 25、50 又は 75mg で用量を調整された。血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合は増量（最大投与量は本薬 75mg 又は対応するプラセボとする）、50,000～200,000/ μ L の場合は用量を維持、200,000～400,000/ μ L の場合は減量、400,000/ μ L を超えた場合は 150,000/ μ L 以下となるまで休薬とされた。試験期間中の ITP 治療薬の併用について、併用 ITP 治療薬の減量及び中止は投与 6 週目より可能とし、試験期間中の緊急時の治療は可能とされた。

有効性について、ITT 集団のうち「血小板数が 50,000 以上 400,000/ μ L 以下」を満たした被験者数（以下、「有効例数」）とその割合（以下、「有効率」）の経時的推移は表 14 のとおりであり、試験期間中に一度も有効（血小板数が 50,000 以上 400,000/ μ L 以下）と判定されなかった被験者の割合は、本薬群で 21%、プラセボ群で 72%であった。

表 14：有効率の推移（主要なデータセット、ITT 集団）（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=135)		プラセボ群 (N=62)	
	評価対象例数	有効例数 (有効率)	評価対象例数	有効例数 (有効率)
ベースライン ^a	135	1 ^b (1)	61	1 ^b (2)
8 日目	134	50 (37)	60	4 (7)
15 日目	133	61 (46)	60	5 (8)
22 日目	133	68 (51)	59	5 (8)
29 日目	131	64 (49)	60	6 (10)
36 日目	134	75 (56)	60	5 (8)
43 日目	134	73 (54)	59	8 (14)
10 週目	108	56 (52)	47	8 (17)
14 週目	114	52 (46)	50	9 (18)
18 週目	112	52 (46)	48	8 (17)
22 週目	113	55 (49)	47	9 (19)
26 週目	132	68 (52)	58	10 (17)
後観察期 1 週目	110	46 (42)	54	8 (15)
後観察期 2 週目	118	26 (22)	55	10 (18)
後観察期 4 週目	119	24 (20)	58	8 (14)

a. プラセボ群 1 例のベースライン値が欠測

b. ベースライン時に血小板数が 50,000/ μ L 以上の被験者が本薬群及びプラセボ群で各 1 例みられた。

主要評価項目とされた ITT 集団における治療期 6 ヶ月を通した血小板数増加効果 (50,000 以上 400,000/ μ L 以下) のオッズは、プラセボ群に比し本薬群で有意に高く ($p<0.001$ 、2 値データに対する繰り返し測定モデル (割付時の層別因子により調整)、有意水準両側 1%)、プラセボ群に対する本薬群のオッズ比は 8.2 (99%信頼区間: 3.59~18.73) であった。

副次評価項目とされた治療期に救済治療 (新規 ITP 治療薬、併用 ITP 治療薬のベースラインからの増量、血小板輸血又は摘脾) を必要とした被験者の割合は、本薬群で 18% (24/135 例)、プラセボ群で 40% (25/62 例) であった。また、治療期 6 ヶ月間を通じて 75%以上の評価時期で有効と判定された被験者数の割合は、本薬群で 38% (51/135 例)、プラセボ群で 7% (4/62 例) であった。

出血の発現頻度について、本薬群での治療期をととして「何らかの出血 (WHO Grade 1~4)」及び「臨床的に重大な出血 (WHO Grade 2~4)」がみられた被験者の割合は、図 5 及び 6 のとおりであった。

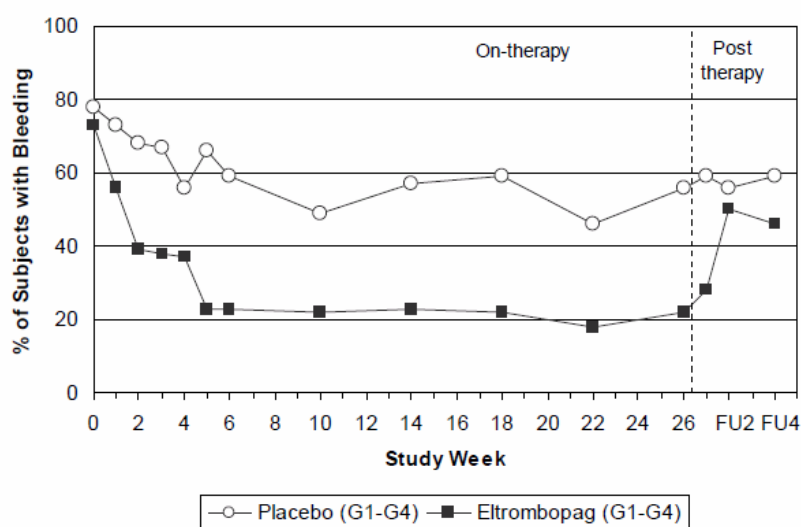


図 5: 「何らかの出血 (WHO Grade 1~4)」がみられた被験者の割合の推移 (ITT 集団)
(提出資料一部改変)

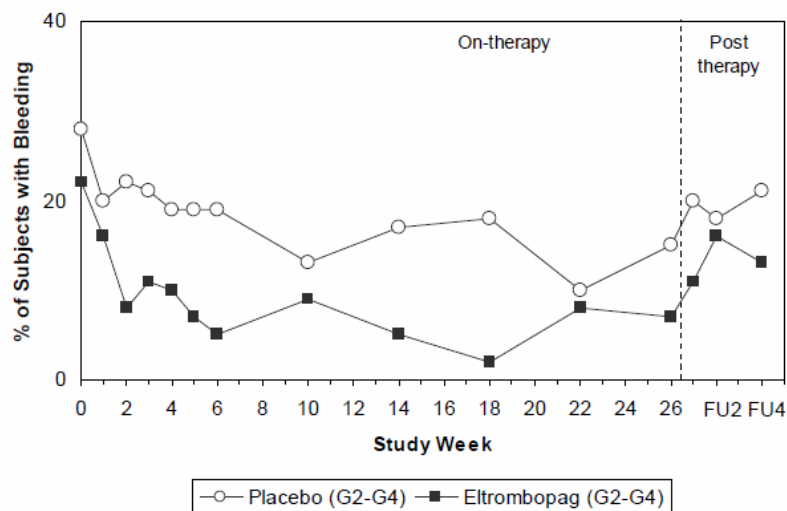


図 6：「臨床的に重大な出血（WHO Grade 2～4）」がみられた被験者の割合の推移（ITT 集団）
（提出資料一部改変）

ベースラインで ITP 治療薬を使用していた被験者の割合は、本薬群で 47%（63/135 例）、プラセボ群で 50%（31/62 例）であったが、そのうち併用 ITP 治療薬を減量又は中止した被験者は、本薬群で 59%（37/63 例）、プラセボ群で 32%（10/31 例）であった。ベースラインの併用 ITP 治療薬を減量又は中止した被験者のうち、救済治療を必要としなかった被験者の割合は、本薬群で 84%（31/37 例）、プラセボ群で 60%（6/10 例）であった。

安全性について、治療期に認められた有害事象の発現割合は、本薬群 87%（118/135 例）、プラセボ群 92%（56/61 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象を表 15 に示す。

表 15：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（提出資料一部改変）

	プラセボ群 N=61	本薬群 N=135
有害事象を発現した被験者数	56 (92)	118 (87)
頭痛	20 (33)	41 (30)
下痢	6 (10)	17 (13)
悪心	4 (7)	16 (12)
鼻咽頭炎	8 (13)	14 (10)
上気道感染	7 (11)	14 (10)
疲労	8 (13)	13 (10)
四肢痛	6 (10)	9 (7)
ALT 増加	4 (7)	10 (7)
嘔吐	1 (2)	10 (7)
尿路感染	4 (7)	9 (7)
関節痛	3 (5)	9 (7)
口腔咽頭痛	3 (5)	9 (7)
筋肉痛	2 (3)	8 (6)
咽頭炎	1 (2)	8 (6)
AST 増加	2 (3)	7 (5)
鼻出血	6 (10)	7 (5)
背部痛	3 (5)	7 (5)
インフルエンザ	3 (5)	7 (5)
咳嗽	4 (7)	6 (4)
上腹部痛	5 (8)	6 (4)
便秘	5 (8)	6 (4)
浮動性めまい	6 (10)	5 (4)
そう痒症	5 (8)	4 (3)
白内障	4 (7)	4 (3)
高血圧	3 (5)	4 (3)
末梢性浮腫	6 (10)	2 (1)
消化不良	4 (7)	2 (1)
斑状出血	4 (7)	2 (1)
不眠症	4 (7)	2 (1)
不安	3 (5)	2 (1)
結膜出血	3 (5)	2 (1)
挫傷	3 (5)	2 (1)
頸部痛	3 (5)	2 (1)
非心臓性胸痛	3 (5)	2 (1)
腹部膨満	3 (5)	1 (<1)
結膜炎	4 (7)	1 (<1)
転倒・転落	3 (5)	1 (<1)
顔面腫脹	3 (5)	1 (<1)
蜂巣炎	4 (7)	0
眼部腫脹	3 (5)	0

n (%)

プラセボ群の 1 例で脳幹出血による死亡が認められ、当該被験者のベースラインの血小板数は 2,000/ μ L、重篤な有害事象発現時の血小板数は 1,000/ μ L であった。本事象は治験薬との関連性なしと判断された。

重篤な有害事象は、治療期に本薬群で 15 例（11%）、プラセボ群で 11 例（18%）に認められ、その内訳は、頭痛（本薬群 3 例、プラセボ群 0 例、以下同順）、白内障（1 例、2 例）、ALT 増加（1 例、1 例）、大動脈瘤、直腸 S 字結腸がん、肺塞栓症、肺梗塞、表在性血栓性静脈炎、脊椎圧迫骨折、意識消失、出血性十二指腸潰瘍、出血性貧血、深部静脈栓症、AST 増

加、低カリウム血症、尿路感染、トランスアミナーゼ上昇（1例、0例）、心拍数増加、月経過多、胃腸出血、気道出血、網膜出血、尿路出血、精巣炎、脳幹出血、尿生殖器出血、手骨折、嚢下白内障、腎機能検査異常、高カリウム血症、蜂巣炎（0例、1例）であった。

後観察期に重篤な有害事象は6例で発現し、その内訳はプラセボ群の腹膜出血/急性骨髄性白血病、気管支炎の各1例及び本薬群で胸痛、脳出血、肺塞栓症/腹腔内出血、白内障各1例であった。治験薬との関連性があるとされた重篤な有害事象は、白内障のみであった。

3) 海外第Ⅲ相試験（海外 TRA100773B 試験、添付資料 5.3.5.1.4、実施期間 2006 年 2 月～2007 年 1 月、参考資料）

本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、成人慢性 ITP 患者を対象に、二重盲検並行群間比較試験が米国等 23 カ国の計 63 施設で実施された（目標症例数：本薬群 66 例、プラセボ群 33 例、計 99 例）。なお、本試験では、ベースラインの ITP 治療薬の使用の有無、摘脾の有無及びベースラインの血小板数（15,000/ μ L 以下又は 15,000/ μ L 超）を因子とした層別割付が実施され、被験者は本薬群又はプラセボ群に 2：1 の比で層別ランダム化された。

用法・用量は、本薬 50mg もしくはプラセボを 1 日 1 回（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）6 週間投与し、血小板数が 200,000/ μ L を超えた場合は投与を中止することとされ、また、血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合は投与 22 日以降に本薬 75mg 又は対応するプラセボに増量してよいこととされた。

組入れ基準は海外 TRA100773A 試験と同様とされた。

ランダム化された 114 例（本薬群 76 例、プラセボ群 38 例、以下同順）全例に治験薬が投与されたため、114 例が安全性解析対象集団とされた。うち、ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満であった 112 例（74 例、38 例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、本試験を中止したのは 32 例（24 例、8 例）であり、その主な中止理由は、血小板数 200,000/ μ L 超 19 例（18 例、1 例）、有害事象の発現 5 例（3 例、2 例）等であった。

ベースラインに ITP 治療薬を併用していた被験者の割合は 43%（49/114 例）、摘脾「有」の被験者の割合は 39%（45/114 例）、血小板数が 15,000/ μ L 以下であった被験者の割合は 48%（55/114 例）であった。すべての被験者が摘脾を含む 1 種類以上の ITP 前治療を受けていた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後 6 週目の血小板数が 50,000/ μ L 以上となった被験者の割合（以下、「有効率」）は、投与 6 週目で、本薬 50mg 群 58.9%（43/73 例）、プラセボ群 16.2%（6/37 例）であった。また、割付時の層別因子を調整因子としたロジスティック回帰モデルに基づき本薬群とプラセボ群との有効率を比較した結果、群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。投与 6 週目に「何らかの出血（WHO Grade 1～4）」がみられた被験者の割合は、本薬 50mg 群では 39%（20/51 例）であり、プラセボ群の 60%（18/30 例）に比べて低かった。

安全性について、治療期の有害事象の発現割合は、本薬群 59%（45/76 例）、プラセボ群 37%（14/38 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、頭痛（6 例、4 例）、悪心（6 例、0 例）、鼻咽頭炎（5 例、3 例）、下痢（4 例、1 例）、嘔吐（4 例、0 例）、歯肉出血（0 例、3 例）であった。

重篤な有害事象は、治療期に本薬群 2 例、プラセボ群 2 例に認められ、胃腸出血、脳出血（1 例、0 例）、胃腸出血/脳出血、血尿/顔面損傷（0 例、1 例）であった。本薬群の 2 例はいずれ

も、治験薬と関連なしと判定された。本試験において、死亡例は認められなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験（海外 TRA105325/EXTEND 試験、添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 20■年■月～継続中、データカットオフ時期:20■年■月■日（重篤な有害事象のカットオフ日 2008 年 2 月 18 日）、参考資料）

海外 TRA102537、TRA100773A、TRA100773B 及び TRA108057 試験に組み入れられた成人慢性 ITP 患者を対象に、本薬を長期投与したときの安全性を評価すること目的として、非盲検非対照試験が米国等 22 カ国の計 74 施設で実施された（目標症例数：約 200 例）。

開始用量は本薬 50mg とし、被験者の血小板数に応じて 25、50 又は 75mg で用量を調整した。血小板数が 50,000/ μ L 未満の場合は増量、50,000～200,000/ μ L の場合は用量を維持、200,000～400,000/ μ L の場合は減量、400,000/ μ L を超えた場合は 150,000/ μ L 以下となるまで休薬した。なお、25mg/日未満の用量調節も可能とした。

データカットオフ時点（20■年■月■日）で、本試験に組み入れられ、本薬が投与された被験者は 207 例であり、全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。本試験における本薬の投与期間の中央値は 91.5 日（範囲：2～523 日）であった。中止症例は 35 例認められ、その主な理由は、効果不十分 13 例、被験者の意思 9 例、有害事象の発現 8 例、服薬不遵守 2 例、プロトコル遵守違反 1 例、その他の理由 2 例であった。

有効性について、血小板数が 50,000/ μ L 以上かつベースラインの 2 倍以上となった期間が一定期間以上続いた被験者の割合は、4 週間以上継続が 51%（92/179 例）、10 週間以上継続が 35%（44/125 例）、25 週間以上継続が 24%（18/75 例）、52 週間以上継続が 7%（2/27 例）であった。先行試験で本薬投与により有効と判定された被験者のうち、本試験で血小板数が 50,000/ μ L 以上かつベースラインの 2 倍以上に増加した被験者の割合は、先行試験が海外 TRA102537 試験の被験者では 81%（17/21 例）、海外 TRA100773A 及び TRA100773B 試験の被験者では 96%（47/49 例）、海外 TRA108057 試験の被験者では 85%（22/26 例）であった。ベースラインで ITP 治療薬を併用していた被験者 69 例のうち、併用 ITP 治療薬を中止又は減量した被験者は 33 例であり、そのうち 23 例は併用 ITP 治療薬を完全に中止するか、減量した状態を 4 週間以上維持し、データカットオフ時点まで救済治療を受けなかった。さらに、23 例のうち 15 例は、併用 ITP 治療薬の中止又は減量を 24 週間以上継続した。

安全性について、治療期の有害事象の発現割合は 72%（150/207 例）であり、発現頻度が 10% 以上であった有害事象は頭痛（15%）、上気道感染（13%）及び下痢（10%）であった。治験薬との関連性があると判定された有害事象の発現割合は 25%（51/207 例）であり、主な事象は頭痛 10 例（5%）及び悪心 8 例（4%）であった。その他、9 例で何らかの肝胆道系の有害事象が発現し、高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）5 例（2%）、ALT 増加 5 例（2%）、AST 増加 4 例（2%）、血中 ALP 増加 1 例（<1%）でみられた。

本試験の重篤な有害事象のデータカットオフ時点（2008 年 2 月 18 日）までに 3 例の死亡が認められた。治療期に死亡した被験者は 1 例であり、同乗中の交通事故による死亡であった。他の 2 例は後観察期 31 日以降に死亡した。いずれの死亡も、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。また、データカットオフ後に 2 例の死亡が報告された。1 例は突然死、1 例は脳室内出血であり、いずれも後観察期 31 日以降の死亡であった。

(5) その他の試験

1) 海外臨床試験（海外 TRA108132/LENS 試験、添付資料 5.3.5.4.1、実施期間 20■年■月～継続中、データカットオフ時期：2008 年 2 月 26 日、参考資料）

本試験は、本薬の第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験（適応症は問わず）で、治験薬（本薬又はプラセボ）を投与された被験者を対象とされた。これまでに、慢性 ITP 患者を対象とした海外 TRA100773A 及び TRA100773B 試験、がん患者を対象とした海外 SB-49115/003 試験並びに C 型肝炎に伴う血小板減少症患者を対象とした海外 TPL102537 試験において治験薬が投与された被験者を対象に、眼に対する安全性（白内障の発現頻度と水晶体の経時的変化）を追跡調査する目的で長期観察試験が米国等 14 カ国で実施された。データカットオフ時点（2008 年 2 月 26 日）で、本試験には 55 例が組み入れられ、先行試験で治験薬投与後の眼科検査データがある 54 例を白内障に関する解析対象とされた。これらの被験者の年齢の中央値は 54 歳であり、女性は 67%（36/54 例）であった。解析対象の 87%（47/54 例）に白内障の危険因子が 1 つ以上あり、このうち 18 例では複数の危険因子があった。先行試験で本薬を投与された被験者は 39 例であり、本薬の累積投与量は 600～6,825mg、累積投与期間は 9～122 日であった。慢性 ITP 患者は 17/54 例であった。

本試験中に、4/54 例（慢性 ITP 患者 3 例及び C 型肝炎患者 1 例）で新たな白内障の報告があった。内訳は白内障の発現が 2 例、白内障の発現及び進行が 2 例であり、いずれも先行試験で本薬を投与されていた。これら 4 例のうち、3 例（慢性 ITP 患者 2 例及び C 型肝炎患者 1 例）が Clinical Events Committee（以下、「CEC」）により臨床的に問題となる眼に関連する有害事象と判断された。

<審査の概要>

1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の投与対象となる慢性 ITP の治療の現状並びに予想される既存治療薬との使い分けを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ITP は経過により、6 ヶ月以内に自然治癒する急性型と、6 ヶ月以上遷延する慢性型に分類される。ITP の治療法について、出血傾向が強い急性 ITP や慢性 ITP の経過中に重篤な出血症状（脳内出血、胸腔内、腹腔内出血等）が認められた場合には、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血又はステロイドパルス療法による緊急治療が行われる。その他の慢性 ITP では *H.pylori* 陽性例に対して除菌療法を優先し、*H.pylori* 陰性例又は除菌無効例等に対して、血小板数が 20,000 μ L 以下又は血小板数に関係なく重篤な出血症状が認められる場合には副腎皮質ステロイド、摘脾等を行う治療プロトコルが提案されている（池田ら 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成 16 年度総括・分担研究報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」（主任研究者 池田康夫）13-26, 2005）。また、同治療プロトコルでは、摘脾より副腎皮質ステロイドが優先され、当該治療により 2/3 以上の患者で血小板数が増加するものの、副腎皮質ステロイドの投与を中止又は少量で維持できる患者は 20%以下に留まる。維持量の副腎皮質ステロイドで血小板数、出血傾向のコントロールが困難な患者、副腎皮質ステロイドによる副作用が強い患者では摘脾が選択される。加えて、副腎皮質ステロイド及び摘脾で血小板数を出血の危険が少ないレベルに維持できない難治例では、免疫抑制剤（シクロホスファミド、アザチオプリン）やダナゾール、デキサメサゾン大量療法等

の二次治療が試みられるが、確立された治療法はない。

国内 TRA108109 試験では、6 ヶ月以上前に ITP と診断された患者及び 1 種類以上の ITP 治療の治療歴があり、かつベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満の患者を対象としており、本剤投与により血小板数の増加、出血症状の改善、併用 ITP 治療薬の減量の効果が認められている。したがって、本剤の投与対象は、副腎皮質ステロイドもしくは摘脾にて十分な効果が得られなかった慢性 ITP 患者であると考ええる。また、本剤は、摘脾の有無にかかわらず血小板数増加効果を示すことから、治療困難な摘脾後の ITP 患者に対して重要な治療選択肢の 1 つになると考える。さらに、副腎皮質ステロイドによる治療に対する不適切な背景を有する患者や、副腎皮質ステロイドに対する忍容性に問題がある患者、及び摘脾後のリスクを考慮し、摘脾を避けるべき患者等、既存治療の選択が困難な患者についても、本剤の投与対象になると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床的位置付けについて、国内 TRA108109 試験では、1 種類以上の ITP 治療の治療歴を有し、ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満の患者を対象とした臨床試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本薬の投与対象は、「他の治療にて十分な効果が得られなかった慢性 ITP 患者」であるとする申請者の主張は妥当と考える。先行する ITP 治療としては、国内 TRA108109 試験において、副腎皮質ステロイド又は摘脾による治療歴を有していた患者で有効性及び安全性が示されたことから、副腎皮質ステロイド及び摘脾を「既存治療」とする申請者の主張は適切であると考ええる。

また、本剤が副作用等から副腎皮質ステロイドの使用が不適切な場合や摘脾が困難な場合に本剤が使用されることに関しては、対象疾患の重篤性を考慮すると、副腎皮質ステロイド、摘脾のいずれの治療法も施行することが困難で、かつ血小板数、出血症状のコントロールが困難な患者に本薬が使用されることについては、エビデンスが乏しいため、積極的に推奨はできないが、やむを得ない場合があることは否定しない。

2) 海外試験の利用について

機構は、日本人 ITP 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたり、海外臨床試験成績を利用することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ITP の診断について、本邦では、1990 年に厚生省特定疾患特発性臓器障害調査研究班により ITP の診断基準が、米国では、1996 年に the American Society of Hematology (以下、「ASH」) より、ITP の診断・治療のガイドライン「A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Haematology (以下、「ASHGL」)」が公表されている。本邦の診断基準では骨髓検査及び血小板関連 IgG 検査が必須とされているが、ASHGL では必須とはされていない等、国内外で診断基準に差異が認められるものの、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の血液凝固異常症に関する調査研究班 (以下、「厚生労働省の研究班」) が提案した新しい診断基準案では海外と同様に骨髓検査及び血小板関連 IgG は必須とはされておらず (Kuwana M et al. *J Thromb Haemost* 4: 1936-43, 2006)、主に血小板減少を来す他の疾患の除外が基本であることから、現時点の国内外の診断に大きな違いはない。

ITP 治療法について、慢性 ITP 治療の基本方針は、血小板数の正常化ではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防を目標としており、血小板数と出血症状の程度、効果と副作用のバランスを考慮して治療方針が決定される。本邦では 2004 年に厚生労働省の研究班より「成人 ITP 治療ガイドライン (以下、「JGL」)」が、米国では 1996 年に ASH より ASHGL が公表され

たが、両ガイドラインにおける、血小板数と出血症状に基づく慢性 ITP の初回治療方針は類似している。なお、本邦では ITP の診断確定後、*H. pylori* 陽性例に対して除菌療法を行うことが推奨されているが、欧米では *H. pylori* 陽性例に対する除菌療法は一般的に行われていない。*H. pylori* 除菌以外の治療は国内外で大きく異ならない。また、日本人と外国人の薬物動態/薬力学成績の差異は前述のとおりである（「4. (ii) <審査の概要>1) 薬物動態及び薬力学の国内外差」参照）。

以上のように、外因性民族学的要因である ITP の診断及び治療方法には国内外に大きな違いはなく、内因性民族学的要因である薬物動態には日本人と欧米人との間に差が認められるものの、AUC と血小板数増加反応の関係は類似していた（「3. (ii) <審査の概要>1) 薬物動態及び薬力学の国内外差」参照）。また、国内 TRA108109 試験では、海外 TRA102537 試験の用量を参考にし、日本人と欧米人の薬物動態の違いに基づき調節した用量を用いた結果、国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験における血小板数の推移及び有害事象（種類と発現率）は同様であった。したがって、海外臨床試験成績を利用することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の慢性 ITP の治療方針は、*H. pylori* 陽性例に対する除菌療法の選択等については異なるものの、治療目標や副腎皮質ステロイドの使用、摘脾の適用等の治療方法については大きな違いはなく、*H. pylori* 陽性例に対する除菌療法の有無以外は国内 TRA108109 試験と海外 TRA102537 試験の対象患者は同様と考えられること、国内 TRA108109 試験と海外 TRA102537 試験では、日本人と欧米人の薬物動態の違いに基づく用量の違いがあるものの、本薬の用量は、血小板数をモニターしながら適宜調節されることを考慮すると、本薬の日本人における有効性及び安全性を説明する際に、限られた症例数での国内 TRA108109 試験に加えて、海外 TRA102537 試験の成績を参考にすることは可能であると判断した。

3) 有効性について

①主要評価項目の妥当性について

国内外の臨床試験における主要評価項目の妥当性について、申請者は以下のように説明した。国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験における主要評価項目について、血小板数が 30,000/ μ L 未満の ITP 難治例では一般集団に比べて死亡に関する相対リスクが 4.2 と高くなること（Portielje JEA et al. *Blood* 97: 2549-54, 2001）、JGL 及び ASHGL において、血小板数が 50,000/ μ L を超える場合は無治療で経過観察するとされていることから、有効性の指標を血小板数増加とし、ベースラインの血小板数 30,000/ μ L 未満が 50,000/ μ L 以上に増加した場合を有効として、本薬の臨床的有用性を評価することは妥当である。

機構は、以下のように考える。JGL 及び ASHGL では、慢性 ITP に対して、血小板数 50,000/ μ L 以上を目標に治療を行うことを推奨していることから、国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験における主要評価項目の設定には一定の合理性があると判断し、当該主要評価項目に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断した。なお、本薬の有効性を評価するにあたっては、主要評価項目に対する評価に加えて、本薬による血小板数増加効果に伴う出血症状の発現抑制についても確認する必要があると考える。また、本薬は、ITP の根治的治療ではなく、長期投与が予想されることから、国内 TRA108109 試験の長期評価や継続投与試験（国内 TRA111433 及び海外 TRA105325 試験）における本薬の有効性の維持効果についても確認

する必要があると判断した。

②本薬の有効性について

機構は、本薬の有効性について、審査する上で以下の点が重要と考え、検討を行った。

i) 血小板増加効果について

国内 TRA108109 試験において、有効性の短期評価として、本薬投与開始第 43 日目の有効率が検討された結果、本薬群での有効率は 60.0% (9/15 例) (95%信頼区間: 32.29~83.66%) であり、プラセボ群 0% (0/8 例) (95%信頼区間: 0.00~36.94%) に比し高いことが示されたこと、有効性の長期評価においても、本薬投与 6 週目以降 26 週までの 6 時点の評価時期のうち、75%以上の評価時期で有効であった被験者の割合が 43.5% (10/23 例) (95%信頼区間: 23.19~65.51%) であったことを踏まえると、少数例での検討ではあったものの、日本人慢性 ITP 患者における本薬の 26 週までの血小板増加効果は示されたと考える。また、海外 TRA102537 試験においても、主要評価項目である治療期 6 ヶ月を通した本薬の血小板数増加効果のプラセボ群に対するオッズ比が 8.2 (99%信頼区間: 3.59~18.73) と有意に高かったことも、国内 TRA108109 試験で示された本薬の有効性を支持する結果であると考ええる。

ii) 本薬による出血症状の発現抑制について

慢性 ITP 患者における本薬による出血症状の発現抑制について、申請者は以下のように説明した。国内 TRA108109 試験では、「出血症状」がみられた被験者の割合は、治療期 26 週間を通してベースラインより低かった。また、海外 TRA102537 試験では、本薬群の「何らかの出血 (WHO Grade 1~4)」及び「臨床的に重大な出血 (WHO Grade 2~4)」がみられるリスクは、プラセボ群より有意に低く、観血的処置を実施した際に止血のための追加処置を必要とした症例の割合は、本薬群 29% (4/14 例)、プラセボ群 50% (2/4 例) であった。

機構は、国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験において、本薬による慢性 ITP 患者の出血症状の発現抑制は期待されるものと考ええる。

iii) 本薬の 26 週を超える長期投与時の有効性について

申請者は、26 週以降も本薬の投与を継続したときの血小板増加効果の持続について、以下のように説明した。国内 TRA108109 試験を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験である国内 TRA111433 試験では、国内 TRA108109 試験から当該試験に移行した 19 例すべてにおいて、本薬の投与期間は 6 ヶ月を超えており、投与開始後 36 週目に到達した被験者 18 例中、本薬が有効 (50,000/ μ L 以上、400,000/ μ L 以下) と判断されたのは 12 例 (68.8%) だった。また、効果不十分として本薬の投与が中止 (投与後 336 日目) されたのは 1 例のみだった (20██ 年██ 月██ 日データカットオフ時点)。加えて、海外 TRA102537 試験の継続試験である海外 TRA105325 試験においても、投与 2 週から 55 週目までの血小板中央値は、ほぼ 50,000/ μ L を超えて推移した。

機構は、以下のように考える。国内 TRA111433 及び海外 TRA105325 試験の成績から、投与開始 26 週以降の長期投与時の本薬の有効性についても期待できるものの、実臨床では、さらなる長期使用が想定されることから、現時点においては、投与開始後 26 週を超える長期投

与時の本薬の有効性に関しては、十分に明らかになっていないと考える。したがって、製造販売後も引き続き本薬の長期の有効性については情報収集し、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

iv) 患者背景因子が本薬の有効性に与える影響について

機構は、国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験の有効性成績について、患者背景（ベースラインの血小板数、併用 ITP 治療薬の有無、摘脾の有無）に基づき層別した結果を示した上で、各患者背景と本薬の有効性との関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 108109 試験の治療期 6～26 週の各評価時期における患者背景別の本薬の有効率は以下のとおりである。ベースラインの血小板数については、血小板数 15,000/ μ L 以下の 10 例では有効率が 22.2～50.0%、血小板数 15,000/ μ L 超の 13 例では有効率が 66.7～92.3%であった。ベースラインの併用 ITP 治療薬の有無については、「有」の 19 例では有効率が 38.9～63.2%、「無」の 4 例では有効率が 50.0～100.0%であった。ベースラインの摘脾の有無については、「有」の 16 例では有効率が 50.0～68.8%、「無」の 7 例では 33.3～71.4%であった。

海外 TRA102537 試験の成績について、血小板数増加効果（% Responders）に対する患者背景（ベースラインの血小板数（15,000/ μ L 超、15,000/ μ L 以下）、併用 ITP 治療薬の有無、摘脾の有無）による交互作用の有無を 2 値データ（Responder）に対する繰り返し測定モデルと一般化推定方程式法を用いて検討した。その結果、いずれの患者背景に関しても交互作用は認められなかった。また、海外 TRA102537 試験の患者背景別の血小板数の推移は以下のとおりであった。ベースラインの血小板数（15,000/ μ L 超、15,000/ μ L 以下）、併用 ITP 治療薬の有無、摘脾の有無にかかわらず、本剤群の血小板数の中央値はプラセボ群に比べて高かった。なお、本薬群では、ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 以下の被験者では、15,000/ μ L 超の被験者に比べて血小板数の増加の程度は小さかったが、15,000/ μ L 以下の被験者における血小板数の中央値は治療期 26 週間を通して 40,000～50,000/ μ L で推移した。また、摘脾「有」の被験者では、摘脾「無」の被験者に比べて血小板数増加の経過が緩やかであった。

機構は、以下のように考える。ベースライン血小板数が 15,000/ μ L 以下の層では、15,000/ μ L 超の層に比し本薬投与による血小板数の増加の程度は小さいという傾向が国内外の臨床試験において一貫して認められてはいるものの、海外 TRA102537 試験では、いずれの背景因子別の集団においても本薬群の有効性はプラセボ群の成績を上回っていたこと等を踏まえると、本薬の有効性は上記の患者背景別の層にかかわらず期待できるものと考ええる。

機構は、国内外の治療ガイドラインにおいて血小板数 20,000/ μ L 以下の慢性 ITP 患者では、出血症状を欠いても治療が必要とされていること、血小板数 10,000/ μ L 以下では重篤な出血を起こすことが懸念されることから、ベースラインの血小板数について、各カットオフ値に基づき層別した集団毎の本薬の有効性についても考察するよう、申請者に求めた。

申請者は下表のようにベースラインの血小板数別の有効率を提示した。

表 16：ベースラインの血小板数別の本薬投与時の有効率：長期評価（国内 TRA108109 試験）（提出資料一部改変）

評価時期	10,000/ μ L 以下	10,000/ μ L 超	20,000/ μ L 以下	20,000/ μ L 超
Day 8	0/6 (0)	1/17 (5.9)	1/14 (7.1)	0/9 (0)
Day 15	0/6 (0)	4/17 (23.5)	3/14 (21.4)	1/9 (11.1)
Day 22	0/6 (0)	5/17 (29.4)	3/14 (21.4)	2/9 (22.2)
Day 29	1/6 (16.7)	10/17 (58.8)	6/14 (42.9)	5/9 (55.6)
Day 36	1/6 (16.7)	12/17 (70.6)	5/14 (35.7)	8/9 (88.9)
Day 43	1/6 (16.7)	11/17 (64.7)	6/14 (42.9)	6/9 (66.7)
Week 10	3/6 (50.0)	9/15 (60.0)	6/12 (50.0)	6/9 (66.7)
Week 14	2/6 (33.3)	12/17 (70.6)	7/14 (50.0)	7/9 (77.8)
Week 18	2/6 (33.3)	9/16 (56.3)	5/13 (38.5)	6/9 (66.7)
Week 22	1/6 (16.7)	10/15 (66.7)	6/13 (46.2)	5/8 (62.5)
Week 26	1/6 (16.7)	15/17 (88.2)	7/14 (50.0)	9/9 (100.0)

n/N (%)

表 17：本薬群におけるベースラインの血小板数別の有効率（海外 TRA102537 試験）（提出資料一部改変）

評価時期	10,000/ μ L 以下	10,000/ μ L 超	20,000/ μ L 以下	20,000/ μ L 超
Day 8	9/50 (18)	41/84 (49)	25/90 (28)	25/44 (57)
Day 15	12/50 (24)	49/83 (59)	32/90 (36)	29/43 (67)
Day 22	13/50 (26)	55/83 (66)	38/90 (42)	30/43 (70)
Day 29	13/49 (27)	51/82 (62)	35/88 (40)	29/43 (67)
Day 36	17/51 (33)	58/83 (70)	44/91 (48)	31/43 (72)
Day 43	18/51 (35)	55/83 (66)	41/90 (46)	32/44 (73)
Week 10	13/44 (30)	43/64 (67)	30/74 (41)	26/34 (76)
Week 14	16/46 (35)	36/68 (53)	30/79 (38)	22/35 (63)
Week 18	16/46 (35)	36/67 (54)	30/76 (39)	22/36 (61)
Week 22	16/45 (36)	39/68 (57)	34/79 (43)	21/34 (62)
Week 26	21/51 (41)	47/81 (58)	40/89 (45)	28/43 (65)

n/N (%)

機構は、以下のように考える。血小板数のカットオフ値を 20,000/ μ L とした際の各層の有効率については、国内 TRA108109 試験と海外 TRA102537 試験の同じ層では大きな違いを認めないものの、20,000/ μ L 以下の集団に比し、20,000/ μ L 超の集団での有効率が高い傾向が見られ、この傾向はカットオフ値を 10,000/ μ L とした際でも同様であった。また、ベースラインの血小板数が 10,000/ μ L 以下の患者集団における投与開始後 43 日までの有効率については、極少数例での検討ではあるものの、国内 TRA108109 試験の被験者では海外 TRA102537 試験の被験者に比し低かった。この成績の違いは、両試験の初期投与量の違いに起因する可能性も否定できないが、ベースラインの血小板数が 10,000/ μ L 以下の日本人患者における本薬に対する早期の反応性は海外 TRA102537 試験の被験者の反応性をやや下回る可能性が示唆された。しかしながら、投与開始後 43 日以降においては、ベースラインの血小板数によらず、一定の有効性が認められており、日本人で、いずれの層においても一定の効果は期待できるものと判断する。

機構は、日本人慢性 ITP 患者においては、*H.pylori* 陽性である頻度が高いこと、治療ガイドラインにより *H.pylori* 陽性例に対する除菌療法が推奨されていることから、申請者に、国内 TRA108109 試験における *H.pylori* 陽性例の頻度及び *H.pylori* に対する治療歴と本薬の有効性の関係について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 TRA108109 試験において、*H.pylori* 陽性例が 13

例、陰性例が 6 例、不明が 4 例であったが、*H.pylori* 陽性で除菌療法の治療歴がある被験者 12 例における投与 4～26 週目の有効率は 66.7～91.7%で推移し、陽性であったが除菌療法を受けず本薬を投与された 1 例も投与後 15 日から有効性が認められたことから、*H.pylori* に対する除菌療法の前治療歴の有無や *H.pylori* の保菌状態により、本薬の有効性が大きく異なることは無いと考えられる。

機構は、国内 TRA108109 試験に組み入れられた被験者の約半数が *H.pylori* 除菌療法の治療歴を有しており、本邦における慢性 ITP 患者の現状と特段の違いは無いと考え、少数例の検討ではあるものの、*H.pylori* に対する除菌療法の前治療歴の有無や *H.pylori* の保菌状態により、本剤の有効性が大きく異なるとは無いとする申請者の説明を了解した。

以上より、機構は、慢性 ITP 患者に対し本薬が有効であることが示されたと考える。

4) 安全性について

①血栓塞栓症の発現リスクについて

機構は、国内外の臨床試験において血栓/血栓塞栓関連事象が発現した症例とそれ以外の症例との背景等の比較・検討を踏まえて、本剤投与後の過度の血小板数の増加がリスク因子の一つと考えられないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 TRA108109 試験において血栓塞栓性有害事象を発現した被験者は 1/23 例であった。当該症例では本薬 12.5mg/日投与開始 9 日目に軽度の一過性脳虚血発作が発現し、翌日、本薬の投与を中止した。本事象発現前後の血小板数はそれぞれ 76,000 及び 120,000/ μ L であり、本薬投与開始前より副腎皮質ステロイド及びダナゾールを使用していた。海外臨床試験では申請資料作成以降新たに報告された 3 例を含め、血栓塞栓性事象の発現は 17/446 例であった。17 例における当該有害事象発現時の直近の血小板数は 14,000/ μ L～407,000/ μ L であった。10/17 例（65%）の被験者では血小板数は基準値下限を下回っており（150,000/ μ L 未満）、うち 5 例は 50,000/ μ L 未満であった。

また直近の血小板数が基準値内（150,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 未満）であったのは 5/17 例（29%）で、400,000/ μ L 超は 1/17 例（6%）であった。残り 1 例は血栓塞栓事象発現直近での血小板数は不明であるものの、当該有害事象発現 11 日前の血小板数は 2,000/ μ L であり、静注用免疫グロブリンの投与を血栓塞栓事象発現の 4 日前に受けていた。

最高血小板数と血栓塞栓事象の発現の関係に関しては、海外臨床試験 446 例において、最高血小板数が 400,000/ μ L 超、基準内及び基準値下限未満だったのは、それぞれ 80 例、193 例、及び 171 例であったが、血栓塞栓事象は、それぞれの群で、6 例（8%）、6 例（3%）及び 5 例（3%）に発現した。また、血栓塞栓事象の発現がみられた 17 例中 14 例（82%）では投与期間中の最高血小板数より低値で血栓塞栓事象が発現していた。

加えて、申請時のデータカットオフ（2008 年 8 月 1 日）時点で、海外臨床試験で血栓塞栓性有害事象と診断された、又は疑われた被験者 14/422 例（3.3%）を対象に被験者の背景及び血栓塞栓症の危険因子について検討したところ、血栓塞栓性有害事象の危険因子である副腎皮質ステロイドを使用していた被験者は 6 例あり、入院中に静脈性の事象を発現した 4 例は、抗凝固薬の予防的投与は実施されておらず、血栓塞栓性有害事象の危険因子である静注用免疫グロブリンについては、事象発現 5～8 日前に 3 例で投与されていた。また、治験担当医師

による血栓塞栓症の危険因子に対する追加検査の実施は少なかったが、海外 TRA102537 試験で血栓塞栓性有害事象を発現した 1 例は、ループス抗凝固因子陽性であった。海外 TRA100773A 試験組入れ時に心筋梗塞の既往が認められた 1 例では、投与開始後 59 日目に一過性脳虚血発作（Grade 1）及び 513 日目に心筋梗塞（Grade 4）が発現した。

以上より、血栓塞栓性有害事象を発現したすべての被験者で、本事象の発現に関連する危険因子が認められたが、血栓塞栓性有害事象の発現と危険因子との関係を明らかにすることはできなかった。

さらに、機構は、慢性肝疾患（以下、「CLD」）患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（ELEVATE 試験）において、本薬投与群の 7 例（8 事象）に血栓/血栓塞栓関連事象が発現し、当該試験が中止されていることから、ELEVATE 試験に認められた血栓/血栓塞栓関連事象と血小板数、及びその他の背景因子との関連性に関して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験の被験者は本薬 75mg 又はプラセボを 14 日間連日 1 日 1 回投与された後、外科的侵襲処置を受けている。当該有害事象は 7 例中 6 例で、本薬の最終投与から 3 週間以内、外科手術後、血小板数の最高値近傍で出現しており、急激な血小板数の上昇と関係している可能性が考えられる。また、CLD は門脈血栓症のハイリスク群であるが、ELEVATE 試験で発現した 8 事象中 7 事象も門脈系の血栓塞栓事象が発生しており、ITP の臨床試験で認められた血栓塞栓事象の発現傾向とはパターンが異なる。

以上より、CLD 患者と慢性 ITP 患者では病態が明らかに異なることが血栓/血栓塞栓事象の発現傾向のパターンの相違の大きな理由と推察される。

機構は、以下のように考える。血栓塞栓性有害事象を発現した慢性 ITP 患者の多くが、入院や副腎皮質ステロイド及び静注用免疫グロブリンの投与歴等の血栓塞栓症に関するリスクファクターを有し、1 例でループス抗凝固因子陽性の病態が認められたこと、CLD 患者と異なり、慢性 ITP 患者においては血栓塞栓性有害事象の発現と血小板数との関係に一定の傾向が認められないこと等から、慢性 ITP 患者において、本薬が血栓塞栓性有害事象の発現に与える影響は現時点で不明と考える。しかしながら、これらの内容については臨床現場に情報提供する必要があると考える。さらに、血栓塞栓性有害事象の発現に関しては、製造販売後調査等において情報収集し、必要に応じて注意喚起する等、対応する必要がある。

②投与中止後のリバウンド現象について

機構は、国内 TRA108109 試験において、本薬の投与終了後に出血症状が見られた被験者の割合がベースライン時より高い値で推移していることから、当該結果は本薬投与中止後のリバウンドによる血小板数減少に起因する可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ベースライン時は 1 時点の出血頻度を見たものであり、ベースラインの 1 時点の出血頻度をもとに、投与終了後 4 週間の出血頻度の上昇がリバウンド現象か否かを判断することは困難である。国内 TRA108109 試験では、スクリーニングからベースラインまでの期間を 3～4 週間と設定していたため、ほぼ同じ観察期間内で比較したところ、投与開始前のいずれかの Visit で出血症状がみられた被験者の割合は 70%（16/23 例）であり、投与終了後のいずれかの Visit で出血症状がみられた被験者の割合 74%（17/23 例）と同程度であった。投与終了後に出血症状がみられた被験者 17 例のうち、投与開始前のいずれの Visit でも出血症状がみられなかった被験者は 4 例であり、投与終了後に一過性の血小板

数減少が認められたのは4例中2例であった。また、海外臨床試験では、投与終了後に何らかの出血がみられた被験者の割合がベースラインよりも高くなる傾向は認められていない。以上より、国内 TRA108109 試験でみられた投与終了後の出血頻度の増加は本剤投与中止によるリバウンド現象ではないと考える。

また、申請者は、一過性の血小板数減少を「血小板数が 10,000/ μ L 未満で、かつベースラインと比べて 10,000/ μ L 以上の減少」と定義し、治験薬の投与中断又は中止後 4 週間以内に一過性の血小板数減少が認められた被験者における後観察期 4 週間の出血性有害事象及び救済治療について検討し、以下のように説明した。国内 TRA108109 試験において一過性の血小板数減少が認められた被験者は 3 例（13%）であったが、いずれの被験者も臨床的に問題となる出血症状や出血性有害事象は伴わなかった。海外 TRA102537 試験では、治験薬投与中断後又は終了後 4 週間に一過性の血小板数減少が認められた被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群でいずれも 7%（本薬群 9 例、プラセボ群 4 例）であり、そのうち出血性有害事象が発現した被験者は本薬群の 1 例であった。海外 TRA100773A 及び海外 TRA100773B 試験の併合解析では、一過性の血小板数減少が認められた被験者は、本薬 50mg 群 11 例（10%）及びプラセボ群 6 例（9%）であり、本薬 50mg 群の 2 例は、血小板数が最も減少した時点で出血性有害事象が発現し、救済治療を受けた。海外 TRA108057 試験の後観察期（休薬期）4 週間に一過性の血小板数減少が認められた被験者は 8 例（12%）では後観察期（休薬期）4 週間に出血性有害事象が認められた被験者はいなかったが、4/8 例は治験薬投与終了後に救済治療を受けた（免疫グロブリン大量静注療法 3 例並びにプレドニゾロン及びダナゾール 1 例）。海外 TRA105325 試験では、治験薬投与中断後又は終了後に一過性の血小板数減少が認められた被験者は 5 例であり、この他に 4 例で血小板数が 20,000/ μ L 未満かつベースラインから 10,000/ μ L 以上減少した。これらの 9 例では出血性有害事象が認められなかったが、3/9 例は救済治療（免疫グロブリン大量静注療法及び血小板輸血）を受け、いずれの被験者も一過性の血小板数減少時には感染の徴候が認められた。以上より、本薬の投与終了又は中断により一過性の血小板数減少が数例でみられたが、プラセボ群でも同程度の割合で認められ、臨床的に問題となる出血性有害事象は伴わなかった。

しかし、国内外の臨床試験において本薬の投与終了後 2 週目に血小板数がベースライン付近まで低下することから、添付文書（案）使用上の注意の項において「多くの患者では本剤の投与中止後 2 週間以内に血小板数がもとのレベルに戻るため、出血のリスクが増加し、出血を生じることがある（「重篤な副作用」の項参照）。本剤の投与中止後 4 週間は毎週血小板数を測定すること。」と記載し、投与終了後の出血について注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬の投与中止後に一過性の血小板数減少が出現しているとの説明を踏まえると、リバウンド現象が出現する可能性を否定できない。一方、本薬投与中止後 2 週以内にほぼ全例で、血小板数がベースラインレベルまで低下していたことから、リバウンドの有無にかかわらず、本薬投与中止（終了）後の出血リスクについては注意が必要であり、添付文書（案）で、投与中止後の出血に注意すべき旨注意喚起されていることは妥当と考える。日本人 ITP 患者における本薬の投与経験は非常に限られていることから、製造販売後調査等により、投与中止後の血小板数及び出血性の有害事象、及び救済治療の有無や内容等の情報を収集することが必要と考える。投与中止後の注意喚起の妥当性及び製造販売後の情報収集の必要性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

③肝胆道系の臨床検査値異常について

機構は、米国の添付文書では警告欄において肝毒性のリスクに関する注意喚起がなされていること等も踏まえ、本邦の添付文書（案）における、肝機能障害発現に関するモニタリングの規定（測定項目、頻度）、本剤の投与中止基準を含めた注意喚起の内容の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の特性として血小板数測定を頻回に行うことから、慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験では、安全性データを最大限に収集するため肝機能検査を含む生化学検査を血小板数測定と同時に行うように定め、さらに肝機能検査値に基づく中止基準を設定し、被験者の安全性を確保するよう努めた。しかしながら、実診療において臨床試験と同じ頻度で測定を行うことは現実的ではないと考えられること、また、発現した事象の多くは可逆的かつ軽度であり、肝機能障害を示唆する臨床的に問題となるな症状はみられなかったことから日常的に頻繁な測定を実施する必要性はないものとする。このため、本剤の米国添付文書では、投与開始前、用量調整の際には 2 週間毎、用量確定の際には 1 ヶ月毎に肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等）を実施することを推奨し、ALT 上昇時の中止基準として、「ALT が ULN の 3 倍以上に上昇し、かつ以下のいずれかに該当する場合、①進行性である、②4 週間以上持続、③直接ビリルビンの上昇を伴う、④肝障害の臨床症状又は肝代償不全の徴候を伴う」を規定している。米国では発売から約 1 年が経過しているが、現在までのところ上述の米国添付文書の肝機能検査にかかわる規定に問題を認めていないことから、米国の添付文書に準じて作成した本邦の添付文書（案）中の肝機能障害に対する注意喚起の記載も適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績より、本薬の投与によって肝機能障害の発現頻度が増加することが示唆されているとは考え難いが、海外臨床試験において本薬に投与により重篤な肝機能障害が認められていることから、本薬投与時に発現する肝胆道系の検査値異常には注意する必要があると考える。なお、添付文書（案）に規定された、肝機能検査のモニタリングの内容や肝機能障害に関する注意喚起については、②4 週間以上持続を除き、国内臨床試験で設定された中止基準と同一であり、国内臨床試験で重篤な肝機能障害の発生を認めなかったことから、概ね妥当なものと判断するが、専門協議の議論も踏まえ検討したい。また、製造販売後調査等では、肝障害を有する患者における安全性及び肝機能障害の発生状況や転帰に関して別途情報収集する必要があると考える。

④白内障について

申請者は、げっ歯類を用いた毒性試験で認められた本薬による白内障（「3.（iii）＜審査の概要＞2）げっ歯類において認められた白内障について」参照）の、ヒトにおける発現リスクについて、以下のように説明した。国内 TRA108109 試験では、本薬投与により白内障が発現した被験者はいなかった。海外 TRA102537 試験では、ベースラインで白内障が認められた被験者は、本薬群 12/135 例、プラセボ群 13/61 例であり、白内障が進行した被験者は、本薬群 4 例、プラセボ群 3 例であった。また、白内障が発現した被験者は、本薬群 6 例、プラセボ群 3 例であった。海外 TRA100773A 及び TRA100773B 試験で白内障が発現又は進行した被験者は、本薬 50mg 群 5/106 例、75mg 群 1/28 例、プラセボ群 2/67 例であった。いずれの症

例も、副腎皮質ステロイドの長期使用との関連が疑われた。海外 TRA108057 試験では、本薬投与前に 4/66 例で白内障が認められたが、試験期間中に白内障の進行は認められなかった。また、白内障が発現した被験者は 3 例であった。海外 TRA105325 試験では、1 回以上の眼科検査を行った 205 例のうち、9 例で白内障が発現又は進行した。しかしながら、いずれの症例も副腎皮質ステロイドの長期使用等の白内障発現の危険因子を有しており、外部の眼科専門医により、本薬に関連する眼毒性の徴候は確認されていないと評価された。

機構は、以下のように考える。非臨床の毒性試験で本薬の白内障の悪化・発生が認められ、現時点で得られている情報からは本薬の長期的な投与が白内障の悪化・発生に与える影響は不明であることから、本薬投与中は白内障に対する眼科的検査を定期的に行うよう添付文書（案）で注意喚起する申請者の考え方は妥当である。また、慢性 ITP 患者においては副腎皮質ステロイドの長期使用等の白内障発現の危険因子を有しているが、本薬との副腎皮質ステロイドとの併用が白内障の発現に与える影響についても、製造販売後調査等において情報収集を行い、適宜、対応を検討する必要があると考える。

⑤骨髄中レチクリン線維増加について

申請者は、本薬による骨髄中レチクリン線維増加の危険性について、以下のように説明した。ITP 患者では骨髄のレチクリン線維が増加すること（Mufti G et al. *J Support Oncol* 5 (Supplement 2: 80-1, 2007)、また、TPO-R アゴニストによる慢性的な巨核球の刺激は骨髄におけるレチクリンやコラーゲンの線維化を進行させ、骨髄線維症と同様の臨床所見をもたらす可能性があることから、国内 TRA108109 試験、海外 TRA102537、TRA108057 及び TRA105325 試験では、白血球分画で未熟又は異型細胞が確認された場合に末梢血塗抹標本検査を実施することで、骨髄のレチクリン又はコラーゲン線維化を検討した。国内 TRA108109 試験では、14 例（本薬群 8 例、プラセボ群 6 例）で末梢血塗抹標本検査を実施したが、骨髄線維症で認められる涙滴赤血球や有核赤血球等の臨床的に問題となる細胞は認められなかった。海外 3 試験では、52 例で 97 回末梢血塗抹標本検査を実施し、6 例（各 1 回）で臨床的に問題となる未熟又は異型の細胞（有核赤血球：2 例、芽球：4 例）が確認されたが、いずれも投与継続による再発は認められなかった。また、海外 TRA105325 試験では、投与 12 ヶ月後又は本薬無効時に 46 例で骨髄生検が実施されたが、細胞密度からの異常は認められなかった。また、骨髄生検を実施された 19/46 例では骨髄穿刺も同時に実施されたが、核型異常又は 3% 超の骨髄芽球が認められた被験者はいなかった。以上より、本薬投与による臨床的に問題となる骨髄の形態学的変化、骨髄線維症及び骨髄機能不全を示唆する徴候及び症状は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験では、本薬投与 12 ヶ月時点では、本薬が臨床上問題となるレチクリン及びコラーゲン線維の増加及び骨髄線維症の発症させることを示唆する所見が認められていないものの、現時点で、本薬と骨髄線維化の関連に関して得られている情報は極めて限られていること、本薬の投与時に一過性の白血球分画検査異常が認められていることから、骨髄線維症に対する注意喚起を行うとともに、適宜、末梢血塗抹標本検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、骨髄検査の実施を考慮する旨情報提供している添付文書（案）は妥当と考える。

⑥血液悪性疾患の発生に与える影響について

機構は、*in vitro* 試験において、TPO-R 及び巨核球マーカーを高発現している 2 種類の白血病細胞株 (N2C-TPO 及び HEL92.1.7 細胞) の増殖を本薬が促進したことも踏まえ、本薬の効果が低下した患者では白血病を疑う必要がないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。白血病を含む血液悪性疾患は、慢性 ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験のうち、海外 TRA105325 試験において、本薬を投与された 1 例で発現した。当該症例は、先行試験である海外 TRA108057 試験において本薬を 122 日間投与された後、海外 TRA105325 試験に登録され、本薬投与開始後 64 日目に、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断された。本事象は治験責任医師により本薬との関連なしと判断された。したがって、本薬により血液悪性疾患の発現リスクは増加しないと考える。しかしながら、TPO-R アゴニストが骨髄異形成症候群等の血液悪性疾患の進行を促進する可能性は否定できないことから、添付文書 (案) の重要な基本的注意の項に「トロンボポエチン受容体作動薬には、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。なお、特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験では、本剤群とプラセボ群との間に、血液悪性腫瘍の発現率に差はみられなかった。」と記載する予定である。

機構は、以下のように考える。本薬が投与された ITP 症例数は限られており、本剤が慢性 ITP 患者における血液悪性腫瘍の発生リスクがないと判断することもできないことから、現時点では、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を注意喚起することは妥当と考える。本薬使用下での血液悪性腫瘍の発生については、製造販売後も十分に情報収集し、適切な情報提供がなされるべきである。加えて、血小板数低下が認められた際は、ITP と骨髄異形成症候群との鑑別が困難な症例も存在することから、本薬が無効と考えられる際には、不必要に長期投与せず、他の疾患の可能性を考慮する必要がある旨も、適切に注意喚起すべきと考える。

5) 特別な患者集団における本薬の安全性について

①妊婦への投与

機構は、本剤が慢性 ITP 患者の妊娠及び出産時の血小板数のコントロールのために使用される可能性が否定できないことを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性ある婦人に対する本剤投与の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。胚・胎児に対する本薬の直接的影響が認められていない本薬の非臨床試験の成績から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起の必要性はないと考える。現時点で入手している本薬の妊婦への曝露に関する報告は、米国において妊娠中に本剤 25mg/日を服用した (服用期間不明) ITP 患者 1 例のみであり、早産で出産した新生児に呼吸窮迫症候群、黄疸及び、ITP が発現した (転帰不明) が、催奇形性の報告はなかった。妊婦に投与した際の妊婦及び出産児に関する情報は乏しく、妊婦に対する安全性は確立していないが、米国では発売から約 1 年が経過し、現在までのところ妊婦への使用の危険性を示す情報は得られていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に本剤の投与を可能とすることは妥当であるとする。

機構は、以下のように考える。本薬の非臨床毒性試験において、母動物に毒性が発現する

用量で胎児死亡が認められており、当該情報は米国では添付文書において情報提供されている。また、本薬の胎盤移行性については検討されていない。以上を踏まえ、現在の妊婦及び妊娠している可能性のある婦人への一般的な注意喚起にとどまらず、現時点で得られている非臨床毒性試験について情報提供し、十分な注意喚起がなされるべきと考える。

6) 効能・効果について

機構は、本申請における臨床試験は慢性 ITP 患者を対象に実施されたこと、急性型の ITP 患者に本剤が投与されたときの有効性及び安全性については不明であることを踏まえ、申請効能・効果を「特発性血小板減少性紫斑病」とした妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、他の治療で十分な効果が得られないことを確認した上で投与を検討されるべきであること、急性型の ITP 患者での本剤の使用経験はないことから、本剤の効能・効果（案）を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に変更する。

機構は、本剤の添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「（1）他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。」との記載があることに関連して、「他の治療にて十分な効果が得られない場合」と判断する基準について申請者の見解を説明するとともに、添付文書（案）における情報提供の必要性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。血小板数が 30,000/ μ L 以下の患者又は血小板数が 30,000～50,000/ μ L で出血症状を伴う患者においては副腎皮質ステロイドによる治療が行われるが、副腎皮質ステロイドの維持量（5～10mg/日）を投与しても血小板数 30,000/ μ L 以上を維持できない患者及び副腎皮質ステロイドの副作用が顕著な患者に対しては摘脾が行われる。さらに、副腎皮質ステロイドや摘脾の効果が不十分（無反応例又は血小板数が 30,000/ μ L 以下の患者）であった難治性 ITP 患者に対しては、シクロホスファミド、アザチオプリン等の免疫抑制剤やダナゾール、デキサメサゾン大量療法等の二次治療が行われる。このように、血小板数を 30,000/ μ L 以上に維持できない場合には効果不十分と判断されるものの、血小板数が 30,000/ μ L 以下であっても出血症状が認められない患者あるいは出血傾向の軽減が維持できている患者では無治療（注意深い経過観察）が選択される場合や、血小板数が 30,000～50,000/ μ L であっても出血症状を伴う場合には他の治療が検討される場合があり、十分な効果が得られなかったか否かは血小板数と臨床症状から総合的に判断される。したがって、添付文書（案）に他の治療で十分な効果が得られないと判断する基準を規定することは困難と考える。しかしながら、慢性 ITP の治療は血小板数にのみとらわれるのではなく、臨床症状を含む総合的なバランスを考慮して治療方針が決定されることから、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。」と追記する。

機構は、以下のように考える。効能・効果について、海外での効能・効果と同様、臨床試験のデザイン及び成績を踏まえると、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に変更するとした申請者の案は妥当と考える。また、現時点では添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「他の治療にて十分な効果がえられない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。」及び「血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。」と注意喚起することが妥当と考えるが、添付文書（案）における注意喚

起等の妥当性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

7) 用法・用量について

①申請時用法・用量の妥当性について

機構は、本邦における本薬の申請用法・用量が米国での承認用法・用量と異なることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国では、短期使用及び長期使用それぞれの承認取得を計画し、短期使用の試験として海外 TRA100773A 及び TRA100773B 試験（いずれも 6 週間投与）が実施された。海外 TRA100773A 試験において、本薬 30、50 及び 75mg での有効性と安全性が検討された結果、海外 TRA100773B 試験では、短期間で血小板数を増加させ、かつ忍容性が良好な 50mg が開始用量とされた。また、長期使用の試験として実施された海外 TRA102537 試験（26 週間投与）でも、海外 TRA100773A 及び TRA100773B 試験の結果に基づいて、開始用量は 50mg とされ、血小板数に応じて 75 又は 25mg に適宜増減することとされた。一方、本邦では、外国人（主に白人）及び日本人健康成人を対象とした第 I 相試験において国内外で薬物動態に違いが認められ、同一用量では日本人の AUC が白人の約 2 倍を示したこと、及び本邦では当初から長期使用を前提にした開発を計画したことから、国内 TRA108109 試験の開始用量として 12.5mg を選択した。低用量からの開始は中用量からの開始に比べ血小板数の増加に多少時間を要する可能性があるものの、低用量からの段階的増量により過度の血小板数増加が避けられることから、本邦の申請用法・用量は米国での既承認用法・用量に比し、より慎重な増量法と考える。また、本邦での申請用法・用量における用量調節幅は 12.5mg/日と、米国での 1/2 であるが、日本と海外の薬物動態試験の成績を考慮すると妥当と考える。なお、現在実施中の国内 TRA111433 試験では、12.5mg 毎の用量調節が血小板数を 50,000～400,000/ μ L に維持する上で有用であることが確認されている。

1 日最大用量について、海外では、第 I 相反復投与試験（10 日間投与）において本薬 75mg までの忍容性が確認された。米国における ITP 患者を対象とした臨床試験の最大用量は、海外 TRA100773A 及び海外 TRA100773B 試験の成績に基づき 75mg/日と設定した。その後実施された、海外 TRA102537 及び海外 TRA105325 試験においても、本薬 25～75mg/日の長期投与時の有効性及び安全性が確認され、最高用量は 75mg/日とされた。

本邦では、第 I 相試験において単回投与試験では 100mg、反復投与試験（10 日間投与）では 75mg までの忍容性が確認された。上述のとおり健康成人の $AUC_{0-\tau}$ が欧米人の約 2 倍であり、欧米人に 75mg/日を投与した時に比べ日本人に対し 50mg/日を投与した時の $AUC_{0-\tau}$ の方が高くなる可能性はあったものの、日本人健康成人において単回投与試験で 100mg、反復投与試験で 75mg/日までの忍容性が確認済みであったことより最高用量を 50mg/日とした。国内 TRA108109 試験を実施した結果、日本人慢性 ITP 患者において 12.5～50mg/日の安全性と有効性が確認されたことから、本邦の申請用法・用量における最高用量を 50mg/日とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内 TRA108109 試験の結果からは、日本人における開始量を 12.5mg としても、既治療の慢性 ITP 患者に対する本剤の長期的有効性及び安全性は海外 TRA102537 試験の成績と比して特段の差異を認めなかったこと、国内 TRA108109 試験において、1 回の用量調節により有効性が示された短期投与における 1 日平均投与量の中央値は

18.8 mg/日と 25 mg/日未満であること、加えて、12.5mg/日投与中に 2/23 例で血小板数が 400,000/ μ L を超えたため本薬が休薬されていることから、本薬の開始用量を 12.5mg/日とすることは妥当であると考ええる。また、用量調節幅についても、国内 TRA108109 試験における短期評価における本薬の 1 日平均投与量の中央値は 18.8mg、長期評価（43 日目以降）の 1 日平均投与量の平均値は 29.0～38.1 mg で推移したことから、12.5mg 毎の用量調節が概ね妥当と考ええる。

最大投与量に関しては、国内 TRA108109 試験における治療期 26 週全体での最大投与量は 50mg/日と規定されており、被験者毎に本剤の用量と血小板数との関係が検討された結果、血小板数が 50,000/ μ L 未満のために投与期間中に少なくとも 1 回、50mg に増量した 18 例中 16 例では、50mg への増量により血小板数が増加することが示され、実際に投与された症例の安全性に特段の問題がなかったことから、1 日最大投与量を 50mg とすることは可能と考ええる。

なお、国内 TRA108109 試験において、ベースラインの血小板数が 10,000/ μ L 以下の日本人患者は 6 例と少数であったが、当該患者集団において、海外 TRA102537 試験に比し早期の反応性が乏しかった（「4. (iii) <審査の概要>3) ② iv) 患者背景因子が本薬の有効性に与える影響について」の項参照）理由が、国内 TRA108109 試験では本薬の開始用量が海外 TRA102537 試験の 1/4 の 12.5mg であったことである可能性は否定できない。しかしながら、当該患者集団においても血小板数の反応性に基づいた用量の漸増によって、安全に、一定の有効率が認められることが確認されており、現時点で得られている情報の範囲内では、開始用量と 12.5mg とすることで問題ないと考ええる。しかし、血小板数が 10,000/ μ L 以下の ITP 患者においては、重篤な出血が出現する可能性があり、速やかに血小板数を増加させることが望ましいと考えられることから、製造販売後調査にて血小板数が 10,000/ μ L 以下の ITP 患者における本薬の安全性及び有効性について情報収集していく必要があると考ええる。

②本薬が無効と判断される場合の中止基準について

機構は、本薬が無効な症例が存在することを踏まえ、本薬を投与しても効果が認められない患者に漫然と投与を継続しないための方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の効果は通常 1～2 週間で現れる。このため、本邦における最大投与量である 50mg を 4 週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には本剤の投与を中止することを考慮すべきであると考ええる。本薬の効果が認められない慢性 ITP 患者に漫然と投与を継続されないよう、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意の項に「本剤を 1 日 50mg、4 週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。」と記載し、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内 TRA108109 試験において、血小板数が 50,000/ μ L 未満のために治療期 26 週間に少なくとも 1 回は 50mg に増量した被験者では、50mg への増量により血小板数が増加していること（「4. (iii) <審査の概要>7) ①申請時用法・用量の妥当性について」参照）、本薬の健康成人における血小板増加作用は反復投与開始後 8 日後より認められ、概ね最終投与後 6 日（反復投与開始 16 日後）には最大値に達していることが示されており（「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 1) 本薬の血小板数に対する影響」項参照）、増量の反応性を観察するには概ね 4 週間で十分と考えられることから、本薬 50mg

を4週間投与したときの血小板数により、投与継続の可否を判断することは妥当と考える。また、血小板数と出血傾向の相関は個体差があることから、血小板数の増加が軽度であっても、出血症状が改善している場合には、本薬は有用性が期待できるものと考え、申請者の提案を了承する。

③本剤投与による血小板数の急激な上昇を防止するための方策について

機構は、本薬投与後の血小板数の経時的な変化及び有害事象の発現パターンを踏まえ、本剤投与による血小板数の急激な上昇を防止するための方策を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験では、血小板数に応じて用量調節することにより血小板数の急激な上昇を防止した。国内 TRA108109 試験では、3/23 例で血小板数が 400,000/ μ L を超えて上昇し、本薬の投与を中断した。当該症例における血小板数が 400,000/ μ L 超に達するまでの期間は、投与開始から 92、142 及び 162 日であり、用量調節（いずれも 25mg から 50mg への増量）後からは、いずれも 15 日であった。また、血小板数 400,000/ μ L 超の持続期間は 10、8 及び 8 日であった。一方、海外 TRA100773A、海外 TRA100773B、海外 TRA108057 及び海外 TRA102537 試験では、血小板数が 400,000/ μ L 超に達するまでの期間（中央値）は投与開始から 15 又は 16 日であった。海外 TRA105325 試験では投与開始から血小板数が 400,000/ μ L 超に達するまでの期間の中央値（範囲）は 46 日（8～558 日）であったが、血小板数が 400,000/ μ L 超に達する前に救済薬が使用された被験者を除くと 22 日（8～558 日）であった。以上より、血小板数が 400,000/ μ L 超に達するまでの期間は、投与開始及び用量調節後から 2～3 週であることが示された。

血小板数の急激な上昇により懸念される有害反応として、血栓塞栓性事象の発現が考えられる。国内 TRA108109 試験では、1/23 例で一過性脳虚血発作が発現している。当該被験者は、本薬 12.5mg より投与を開始し、投与開始 9 日目に一過性脳虚血発作の疑いと診断された。なお、発症 3 日後には回復した。当該被験者の血小板数の推移は、19,000/ μ L（ベースライン）→76,000/ μ L（投与開始 8 日目）→154,000/ μ L（投与中止 5 日目）→25,000/ μ L（投与中止 19 日目）→18,000/ μ L（投与中止 26 日目）であった。一方、海外 TRA100773A、海外 TRA100773B、海外 TRA108057、海外 TRA102537 及び海外 TRA10325 試験における血小板数と血栓塞栓性事象発現との関係について検討した結果、血小板数と血栓塞栓性有害事象との間に一定の傾向は認められなかった。（「4. (iii) <審査の概要>4) ①血栓塞栓症の発現リスクについて」を参照）。

米国では現時点で発売後約 1 年を経過し、特に問題が認められていないことから、本邦における用法・用量に関連する使用上の注意として、米国における用法・用法の調節基準と同様に以下の記載とすることとする。

- ・ 本剤の投与開始時及び用量調節時には少なくとも 2～3 週間は毎週血小板数を測定すること。また、効果の確認のため少なくとも 2 週間は同一用量を維持すること。
- ・ 血小板数が 200,000～400,000/ μ L の場合には本剤を減量することが望ましい。
- ・ 血小板数が 400,000/ μ L を超えた場合には本剤を休薬することとし、150,000/ μ L まで減少した場合には休薬前の投与量よりも減量の上投与を再開すること。

機構は、上記基準に従って血小板数を慎重にモニタリングし、用量の調節を行うことで、

血栓塞栓事象を回避できるか不明ではあるが、用量は異なるものの、上記の調節法は、国内 TRA108109 試験において、用いられた投与量の判断基準は概ね一致して、妥当であると考ええる。ただし、200,000～400,000/ μ L の場合は、国内 TRA108109 試験の判断基準において、1 段階の減量が指示されており、より慎重な対応が必要であると考ええる。

機構は、欧州において、血小板減少を伴う慢性肝疾患を対象とした海外 ELEVATE 試験の成績に基づき、血小板数の上限を 250,000/ μ L とした用量調節にて、本薬が慢性 ITP に対する承認を取得したことを踏まえ、本邦において、血小板数の上限を 400,000/ μ L とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでに血小板数の上限を 250,000/ μ L として実施した慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験はなく、血小板数の上限を 400,000/ μ L として実施した慢性 ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験において本薬投与による血小板数増加と血栓塞栓事象発現との間に一定の傾向は認められないことから、血小板数の上限を 400,000/ μ L としても海外 ELEVATE 試験でみられた血栓塞栓症が慢性 ITP 患者において同様に認められることはないと考えられ、血小板数の上限を 400,000/ μ L とした用量調節法は適切と考える。しかしながら、慢性 ITP と慢性肝疾患では病態が異なるものの、海外 ELEVATE 試験では血栓塞栓事象が血小板数増加と関連している可能性が考えられることから、添付文書（案）において血小板数が正常範囲を超えた場合に血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある旨、並びに治療上必要最小限の用量で使用する旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、慢性 ITP 患者における血小板数と血栓塞栓性有害事象の発現の関連性に関して、現時点では明らかになっていないとする申請者の主張を了解するものの、海外 ELEVATE 試験で得られた知見も適切に情報提供する必要があると考える。

④再投与時の用量について

機構は、本薬休薬後の再投与時の用量について、国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験の規定に準じて投与中止時の用量の 1 段階前の用量とすること等を具体的に注意喚起する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 TRA108109 及び海外 TRA102537 試験に組み入れられ、休薬後に本薬を再投与された被験者における休薬前後の投与量及び血小板数の推移との関係を検討した。その結果、国内 TRA108109 試験では、休薬後に減量して再開した 3 例のうち、50mg から 25mg に減量した被験者 1 例で、急激な血小板数の減少がみられたが、25mg から 12.5mg に減量した被験者 2 例では、血小板数は適切に維持されていた。また、海外 TRA102537 試験では、休薬時の用量（25mg/日：6 例；50mg/日：1 例；75mg/日：1 例）から減量せずに投与を再開した 7/8 例（88%）で血小板数が再度休薬基準に達していた。以上から、休薬後に投与再開する場合、1 段階減量することで適切な値に血小板数を維持できる。

機構は、本邦では 12.5mg ずつの調節が可能であり、国内外で実施可能な調節幅が異なることから、本薬休薬後の再投与時の減量法については、より具体的な記載とすることが望ましいと考えるが、その内容については、専門協議を踏まえて検討したい。

⑤12.5mg/日未満の用量調節が必要な場合の投与法について

申請者は、本剤 12.5mg/日、1 日 1 回投与では過量投与と考えられる患者での用量調節につ

いて、以下のように説明した。国内 TRA108109 試験では、治験実施計画書で規定した調節基準以外の方法での用量調節を許容していないため、投与間隔を調整した被験者はおらず、12.5mg/日投与中に 4/23 例で規定に従い本剤が休薬された。うち 2 例では、血小板数が 400,000/ μ L を超えたため 25mg から 12.5mg に減量し、減量後 1 週目にも血小板数が 400,000/ μ L を超えていたため本剤が休薬された。残りの 2 例では、12.5mg 投与中に血小板数が 400,000/ μ L を超えたため本剤が休薬された。以上のように、12.5mg、1 日 1 回投与では血小板数が高い値で推移する被験者も存在することから、本剤の 1 日用量を下げる目的で投与間隔を調整することにより、患者にとってより適切な血小板数でコントロールすることができるようになる。

機構は、実際に 12.5mg/日未満の減量が必要な際に、投与間隔の調整により本剤を減量した際の有効性及び安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、12.5mg/日未満での用量調節が必要な場合には、異なる用量を交互に投与する方法や投与間隔を調整する等の方法により用量調節することを許容している国内 TRA111433 試験の中間解析報告書（20■年■月提出）を示し、以下のように説明した。国内 TRA111433 試験で、血小板数を 50,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 以下の範囲でコントロールするために、12.5mg/日未満又は異なる用量の交互投与による用量調整を必要とした被験者は 9/19 例であり、計 19 回の用量調整が行われた。これらの被験者の内訳は、12.5mg/日未満で投与間隔を調整した被験者が 3 例であり、異なる用量を交互に投与した被験者が 8 例であった（重複あり）。これらの用量調整方法での各投与期間（用量調整後の投与期間）は 7～239 日間であった。もっとも多かった用量調整方法は、12.5mg と 25mg の交互投与であり、4/19 例の被験者で必要とされた。12.5mg の投与間隔を調整（12.5mg/日未満）又は異なる用量の交互投与により用量調整した被験者において、用量調整後の血小板数は概ね 50,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 以下の範囲で維持され、安全性にも特段の問題は認められなかった。

機構は、以下のように考える。実際に 12.5mg の隔日投与が行われた患者数は 3 例と非常に限られており、隔日投与法が休薬・再投与の繰り返しに比して、有効性・安全性の観点から優れていると現時点で判断できないことから、「用法・用量に関連する使用上の注意において、12.5mg/日未満の用量調節が必要な場合は投与間隔を調節する」という用法を推奨することは困難と考える。1 日 12.5mg では過量投与と考えられる症例に対して投与の中止と再開を繰り返すべきなのか、あるいは有効性及び安全性のエビデンスがほとんど得られていない継続的投与が可能な投与方法を提示すべきなのかについては、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

8) その他

①本薬によって増加した血小板の機能について

本薬により増加した血小板機能について、申請者は以下のように説明した。日本人及び外国人健康成人を対象とした国内 TRA105580、海外 SB-497115/002 及び TRA102860 試験での薬力学的検査の結果、いずれの試験においても血小板凝集能に本薬による影響は認められなかった。また、慢性 ITP 患者を対象とした海外 TRA100773A 試験での血小板機能検査の結果、10/18 例で治療期に血小板凝集能が異常から正常に変化したものの、本薬投与中に血小板凝集能が異常となった被験者はいなかった。海外 TRA109678 試験では、本薬投与前及び投与期間

中に被験者から採取した血小板を用いて、*in vitro* で評価した。本薬の投与により生体内の血小板の活性化や血小板反応の機能的亢進が起こる可能性は低いことが示唆された。なお、慢性 ITP 患者において、本薬により産生された血小板の性状及び機能が健康成人の血小板と異なることを示す所見は得られていない。

機構は、本薬によって増加した血小板の機能に特段の問題はないと考える。

②本薬が抗血小板抗体に及ぼす影響について

本薬が抗血小板抗体に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明した。海外 TRA102537、海外 TRA108057 及び海外 TRA105325 試験のいずれにおいても、一部の被験者で 3 種類の抗血小板抗体（抗 GP II b/IIIa、抗 GP I b/IX 及び抗 GP I a/II a 抗体）のうち少なくとも 1 種類の抗血小板抗体が検出されたものの、試験期間中の抗血小板抗体レベルに一貫した変化は認められなかった。したがって、本薬による抗血小板増加作用に伴って、抗血小板抗体が出現又は増加する可能性はほとんどないと推察される。

機構は、申請者の説明を了承した。

9) 製造販売後調査等について

機構は、国内臨床試験に組入れられた日本人症例数は非常に限られており、本剤を長期投与したときの安全性に関する情報も十分とはいえないことから、製造販売後に本剤の長期的な安全性（血液系の悪性腫瘍の発現、本剤投与中止によるリバウンド現象を含む）及び有効性を確認することが可能な調査等の計画を立てるよう求めた。

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。慢性 ITP に対して本剤が投与された患者のうち、調査協力の得られた全症例を対象に、本薬の長期（投与開始から 1 年間、最長 2 年間）使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施することを計画している。当該調査では、血栓塞栓症を重点調査項目としており、本剤投与中止後 1 ヶ月間の経過観察において血小板数を測定することによりリバウンド現象の有無を確認する予定である。また、ITP の前治療歴、本剤の使用状況（投与量、投与期間、増量又は減量の実態等）、併用 ITP 治療薬を調査項目として含めるとともに、投与中止/中断後の血小板数減少、肝胆道系に関連する事象、出血性有害事象、白内障、骨髓レチクリン形成増加及び血球系の悪性腫瘍の発現、腎機能に関連する事象については、使用成績調査や、自発報告、学会・文献報告並びに海外のデータベース等より情報収集する予定である。

機構は、申請者が提示した調査項目は概ね妥当であると考えているが、これまでに得られている日本人 ITP 患者に対する本薬の投与経験は、極めて限られていることから、本薬が投与された ITP 患者全症例を対象とした調査（全例調査）を実施する必要があると考える。また、本薬の投与対象の背景を調査項目とし、本薬の投与が適切でない患者等が予め判断できないか検討することも重要と考える。全例調査の実施及びその計画の妥当性については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結

果、特に問題は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1 及び 5.3.3.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験施設支援機関（SMO）との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の不備、治験実施計画書からの逸脱（腎機能検査実施日の規定不遵守）が認められた。治験依頼者において、因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象についての情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長へ直ちに通知されない事例が認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は TPO-R との相互作用を介して、TPO のシグナル伝達経路の一部を活性化する TPO-R アゴニストであり、既存治療に対し抵抗性もしくは不耐容を示す慢性特発性血小板減少性紫斑病に対し有用な薬剤であると考え。用法・用量、注意喚起の妥当性、製造販売後に検討すべき事項等については、さらに検討が必要と考える。また、製造販売後調査は全例を対象に実施することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名] レボレード錠 12.5mg、レボレード錠 25mg
[一 般 名] エルトロンボパグ オラミン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について

(1) 食事の規定、多価カチオン含有薬剤等との併用について

本薬の血漿中濃度は、食後投与では空腹時投与と比べ大きく低下することが示されており、本薬の有効性及び安全性は、食事の前後 2 時間をあけて本薬を投与することが規定された国内外の臨床試験で示されたことを踏まえると、服薬タイミングを制限することにはなるものの、空腹時（食事の前後 2 時間をあける）に服用する旨は「用法・用量」で規定すべきとした機構の判断、及び多価カチオン含有薬剤等との併用により本薬の血漿中濃度が低下することは明らかであるが、本剤と多価カチオン含有薬剤等の投与間隔をどの程度あければ、本薬の薬物動態への影響を抑えられるかは不明であることから、米国と同様「本剤投与との間隔を 4 時間以上あける」と注意喚起することはやむを得ないとした機構の判断について議論された。専門委員から、服薬タイミングを制限することでコンプライアンスが悪くなるのであれば望ましくないが、食事等の規定を設けることが適切な情報提供であるならば「用法・用量」に記載すべきとの意見、例えば、眠前に投与すれば、規定を遵守し、かつコンプライアンスを保つことも可能との意見、本薬の薬物動態が食事の影響を受けることが判明しているため、服薬指導上は多少煩雑でも必要な規定を設けることは重要であるとの意見、食事等の規定も含めた用法・用量を遵守できない患者では投与の可否も検討すべきとの意見、食事等の規定の理由についても添付文書で情報提供すべきとの意見が出された。また、多価カチオン含有薬剤等の投与間隔については、外国人での検討結果を利用して海外と同様の注意喚起を行うことは可能であることから、日本人を対象に多価カチオン含有薬剤との併用時の本薬の薬物動態等を検討する臨床試験を市販後に実施する必要はないが、本剤の服用時間と食事時間の関係については製造販売後調査において情報収集することが必要との意見で専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量」で、本剤の投与は食事の前後 2 時間あけて空腹時に投与する旨規定する必要があると判断し、本剤の「用法・用量」を「通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50mg とする。」とすることが適切

であると判断した。

(2) 用量調節法について

血小板数を指標とした本薬の用量調節法について、専門委員から、以下のような意見が出された。申請時の添付文書（案）の、血小板数 50,000/ μ L 以下では増量、200,000～400,000/ μ L では減量、400,000/ μ L 以上では投与を中止する旨の規定は、臨床試験における用量調節基準に準じたものと考えるが、臨床試験で本薬の血小板数増加効果を評価するために設定された調節方法を、出血傾向を改善するために本薬が使用される臨床現場にそのまま適用すると、過剰投与となる懸念がある。慢性 ITP においては、例えば、活動性出血がなければ、血小板数は 30,000/ μ L 程度、活動性出血を考慮しても血小板数は 50,000/ μ L（外来で処方するとしても 100,000/ μ L 程度）を維持すればよい場合があり、血小板数が 50,000/ μ L を超えたら減量や休薬を考慮し始めるような提起をすべきである。さらに専門委員から、本剤は、治療上必要最低限の用量で使用すべきであり、個々の患者の適切な血小板数は一様ではないが、概ね血小板数が 50,000/ μ L～200,000/ μ L の場合にも適宜減量も考慮する必要があるとの意見、少なくとも血小板数 200,000～400,000/ μ L では減量すべきであるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意に、申請時の添付文書（案）で明記されていなかった血小板数 50,000～200,000/ μ L についても、場合によっては減量を考慮する必要がある旨の注意喚起を追記する等、専門協議の結論に沿って用量調節方法を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、機構の指摘に従い注意喚起を修正すると回答し、機構はこの回答を了承した。

(3) 12.5mg 1 日 1 回未満で用量調節することの妥当性について

本薬 12.5mg の 1 日 1 回投与では過量であると判断された場合の投与方法について、申請者は投与間隔をあける旨添付文書（案）で提案していたことに関し、機構は、隔日投与による有効性及び安全性は不明であり、隔日投与により投与を継続することが休薬・再投与の繰り返しに比して優れていると（あるいは、劣らないと）現時点で判断できないことから、添付文書において用法・用量の選択肢として推奨することは困難であるとした機構の判断について議論された。専門委員から、本剤は血小板数をモニタリングしながら使用する薬剤であり、根拠はないものの 12.5mg が隔日に投与されても大きな問題はないと考えられ、一定の血小板数を維持するためには、休薬して再開するよりもよい投与方法である可能性もあるが、患者の背景も一様ではなく、12.5mg/日未満の用量調節に関するエビデンスも乏しいため、現時点で具体的な推奨方法を提示することは困難であるとの意見、臨床現場で患者毎に試行を重ねて用法・用量を判断することが現実的であり、12.5mg/日未満の調整方法は主治医の判断でよいとの意見、有効性及び安全性の両面から、12.5mg/日未満の用量調節が必要な場合に休薬日をおく等の処置は妥当な範囲と思われるが、現時点までの情報から 12.5mg/日未満の投与方法を添付文書に具体的に記載することは困難であり、12.5mg/日で過量である場合は、他の治療への変更も考慮すべきとの意見等が出されたが、最終的に機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、申請時の添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されていた、12.5mg 1 日 1 回未満の用量調節に関する記載を削除するよう申請者に求めた。

申請者は、当該記載を削除すると回答し、機構はこの回答を了承した。

(4) 投与中止後の血小板推移について

本薬の投与中止後に一過性の血小板数減少が出現しており、リバウンドの発現が否定できないこと、本薬投与中止後 2 週以内にほぼ全例で、血小板数がベースラインレベルまで低下していたことから、本薬投与中止（終了）後の薬効の消失と出血リスクについての注意喚起と製造販売後調査等における情報収集が必要であり、添付文書（案）の投与中止後の出血に注意すべき旨の注意喚起は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 効能・効果について

臨床試験のデザイン及び成績を踏まえ、本剤の効能・効果は、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。」及び「血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。」と注意喚起することが妥当とした機構の判断について、専門委員から、本剤は、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を治療するものではなく、血小板数を増加させて出血傾向を改善する対症的な薬剤であることから、「慢性特発性血小板減少性紫斑病の出血傾向改善」とすべきとの意見も出されたが、実際に出血傾向があることが投与対象の絶対的な条件ではないとの議論もあり、最終的に機構の判断は、専門委員に支持された。

3. 肝機能検査のモニタリングについて

添付文書（案）の重要な基本的注意に規定された、肝機能検査のモニタリングの頻度、異常が認められた際の投与中止基準及び肝機能障害に関する注意喚起の妥当性や十分性について、海外の添付文書の記載、及び国内外の臨床試験では、本薬による肝機能障害の発現頻度の増加が、必ずしも示唆されていないことも踏まえて議論された。本薬により発現する肝胆道系の検査値異常には注意する必要があるとした機構の判断について、専門委員から、現時点では、添付文書（案）の肝機能障害に係るモニタリング方法等が妥当との意見も出されたが、米国添付文書に準じた添付文書（案）の肝機能障害に係る中止基準等に科学的根拠があるのか疑問であり、現時点では「肝機能障害が現れることがあるため適時肝機能を検査すること」等の注意喚起が妥当との意見、投与開始後は血小板数と同時に肝機能を検査し、血小板数が安定後は肝機能に異常がなければ 1 ヶ月毎の肝機能検査をする規定が良いとの意見、肝機能障害好発時期の確認が必要であり、好発時期が用量安定期にもかかっていれば、用量安定期にも 2 週間毎の肝機能検査の必要となるとの意見等も出された。また、専門委員から、個々の患者背景を考慮することなく、肝機能障害確認後の検査や中止基準を規定することはできないとの意見、患者の安全性に配慮すると、中止基準は添付文書（案）の副作用の項に記載されている判断基準の方が適切との意見も出され、最終的に、重要な基本的注意については、「本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び用量調節時は 2 週間毎、用量の変更がなければ 1 ヶ月毎に肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等）を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。」とすることが妥当であるとのことで、専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」の肝機能障害に係る記載を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、機構の指摘に従い当該記載を修正すると回答し、機構はこの回答を了承した。

4. 製造販売後調査等について

本剤の長期使用実態下（投与開始から1年間、最長2年間）の安全性及び有効性の検討を目的とし、血栓塞栓症（重点調査項目）、本剤投与中止後の血小板推移、ITPの前治療歴、本剤の使用状況、併用ITP治療薬を調査項目とするとともに、肝胆道系に関連する事象、出血性有害事象、白内障及び腎機能に関する有害事象について情報収集を行うとする使用成績調査の計画、並びに発現頻度が不明あるいは低いと考えられる骨髄レチクリン形成増加及び血球系の悪性腫瘍の発現について、自発報告、学会・文献報告並びに海外のデータベース等により発現状況を把握するとする計画は概ね妥当であるが、本剤が投与されたITP患者全症例を対象とした調査（全例調査）を実施する必要があると、血小板数と出血の関係、本剤の投与が適切でない患者背景が検討可能となるよう調査項目を整備する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、投与対象の適切性を評価できる情報を収集すべきとの意見、結果的に慢性ITPではないと診断された患者の安全性情報も漏らさず収集すべきとの意見、製造販売後調査において収集される情報、海外からの情報等の今後集積される知見を踏まえ、必要に応じて、2年間を超えて本剤を投与される患者を対象にした調査を行うよう変更できる調査計画とするべきとの意見がだされた。

以上を踏まえ、機構は上記の内容が適切に情報収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査の実施計画案の骨子を修正した上で、以下のように回答した。使用成績調査は、本剤が投与された全症例を対象とする。また、指摘された検討が可能となるよう調査項目を再検討する。さらに、必要に応じて観察期間の延長を検討することを予め計画に盛り込む予定である。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であるものの、提出された実施計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

頁	行	改訂前	改訂後
3	32	申請がなされた。なお、	申請がなされたが、CTDのModule5に不備があり、審査中に当該資料が差し替えられた。なお、
21	29	明らかとなっており、	明らかとなっているものの、
29	4	白内障、光遺伝毒性及び小児に対する	白内障及び光遺伝毒性に対する
30	16	(B/A 及び C/A)	(B/A 及び D/A)
37	27	表5：日本人健康成人における	表5：日本人慢性ITP患者における
45	18	約1/2倍	約2倍

46	18	本薬の AUC が高値を示す内容を記載せずに、バラツキが大きい旨の記載であったため、具体的な注意喚起になるよう申請者に修正を求め、申請者は対応した。	本薬の AUC が高値を示すが、バラツキが大きい旨の記載であったため、具体的な注意喚起になるよう申請者に <u>バラツキも含めた具体的な値の追記と表現の</u> 修正を求め、申請者は対応した。
60	16	(記載なし)	N：各評価時期の FAS n：血小板数が <u>50,000/μL</u> 以上 <u>400,000/μL</u> 以下であった被験者数
70	33	68.8%	<u>66.7%</u>
72	26	Week18 16/46 (35)	Week18 16/ <u>45</u> (<u>36</u>)
73	24	65%	<u>59%</u>
74	3	1 例では、投与開始後 59 日目に	<u>1 例では、TRA100773A 試験終了後に TRA105325 試験に組入れられ、投与開始後 59 日目に</u>
76	26	<u>②4 週間以上持続を除き、国内臨床試験で設定された中止基準と同一であり、</u>	国内臨床試験で設定された中止基準と <u>ほぼ</u> 同一であり、
76	38	本薬群 6 例	本薬群 <u>7</u> 例
77	27	投与 12 ヶ月後 <u>又は本薬無効時に</u> 46 例で	<u>投与 12 ヶ月後に</u> 46 例で
81	2	400,000/μL	<u>200,000/μL</u>
84	4		
84	4		
84	5		
84	39	10/18 例	10/ <u>23</u> 例
86	6	<u>治験施設支援機関 (SMO) との治験の実施に係る</u>	実施に係る

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、下記の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年とすることが妥当であり、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 慢性特発性血小板減少性紫斑病

[用法・用量] 通常、成人には、エルトロソパグとして初回投与量 12.5mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50mg とする。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。