

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ロミプレート皮下注250 µg調製用

〔一 般 名〕 ロミプロスチム（遺伝子組換え）

〔申 請 者〕 協和発酵キリン株式会社

〔申請年月日〕 平成 22 年 3 月 29 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 11 月 24 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毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

〔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 11 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] ロミプレート皮下注用（ロミプレート皮下注 250 µg 調製用に変更予定）
[一 般 名] ロミプロスチム（遺伝子組換え）
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中、ロミプロスチム（遺伝子組換え）375 µg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]

（日本名）ロミプロスチムは、遺伝子組換えFc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228番目はヒトIgG1のFc領域、また229～269番目はヒトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質である。

（英 名）Romiplostim is a recombinant Fc-peptide fusion protein composed of human IgG1 Fc region in positions 2-228 and peptide containing human thrombopoietin receptor binding sequences in positions 229-269. Romiplostim is a protein composed of 2 subunit molecules consisting of 269 amino acid residues each.

構造式：

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL TKNQVSLTCLV
151 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
201 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGKGG GGGIEGPTLR QWLAARAGGG
251 GGGGGIEGPT LRQWLAARA

<ロミプロスチム（遺伝子組換え）の全アミノ酸配列>

分子式：C₂₆₃₄H₄₀₈₆N₇₂₂O₇₉₀S₁₈

分子量：59,085

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 22 年 2 月 2 日付薬食審査発 0202 第 24 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 11 月 17 日

[販 売 名] ロミプレート皮下注用（ロミプレート皮下注 250 µg 調製用に変更予定）

[一 般 名] ロミプロスチム（遺伝子組換え）

[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、ロミプレート皮下注用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出血及び血栓塞栓症の発現や、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化あるいは骨髄異形成症候群の発生等については、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、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1 µg/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 µg/kg 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 11 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名] ロミプレート皮下注用 (ロミプレート皮下注 250 μg 調製用に変更予定)

[一 般 名] ロミプロスチム

[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日

[剤形・含量] 1 バイアル中、ロミプロスチム (遺伝子組換え) 375 μg を含有する注射剤

[申請時効能・効果] 成人慢性免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病における血小板減少症

[申請時用法・用量] 開始用量としては、成人には週 1 回ロミプロスチム (遺伝子組換え) として 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重換算) を皮下投与する。以後は、血小板数を 50,000 / μL から 200,000 / μL の目標範囲に維持できるように下表を参考に用量調整を行う。最高用量は 1 回 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とする。

用量調整表

| 血小板数 | 調整方法 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 50,000 / μL 未満 | 1 週ごとに 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 増量する。 |
| 200,000 / μL 超 | 2 週連続して左記の値であった場合、2 週ごとに 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 減量する。 |
| 400,000 / μL 超 | 休薬する。 血小板数が 200,000 / μL 以下になった場合、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 減量し、投与を再開する。 |

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 22 年 2 月 2 日付薬食審査発第 0202 第 24 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独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

ロミプロスチム (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、米国 Amgen 社により開発されたトロンボエチン (以下、「TPO」) 受容体アゴニストであり、TPO 受容体との結合配列 (thrombopoietin mimetic peptide、以下、「TMP」) 2 カ所を含むペプチド鎖 (以下、「TMP ペプチド鎖」) とヒト免疫グロブリン IgG1 の Fc 領域が結合した一本鎖構造 2 つがジスルフィド結合している。本薬は、TPO 受容体を活性化することにより骨髓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、2008 年 7 月に豪州で「成人慢性免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病」の効能・効果で承認されて以降、2010 年 7 月現在、米国及び欧州主要国を含む 27 カ国で承認されている。

国内では、2004 年よりアムジェン株式会社により開発され、今般、協和発酵キリン株式会社より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 2006 年 8 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>

(1) 原薬

原薬は、ヒト免疫グロブリン IgG1 の Fc 領域の C 末端に、8 個のグリシン残基から成るペプチド鎖を介して 14 個のアミノ酸残基から成る TMP ペプチド鎖を、5 個のグリシン残基から成るペプチド鎖で結合した一本鎖のペプチド 2 つが、ジスルフィド結合した遺伝子組換え融合たん白質（ $C_{2634}H_{4086}N_{722}O_{790}S_{18}$ ：分子量 59,085）であり、大腸菌より産生される。一本鎖は 269 個のアミノ酸残基からなり、糖鎖を有していない。鎖間に 2 つ、一本鎖内に 2 つのジスルフィド結合を有する。

1) 製造方法

①遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

ヒト IgG1 重鎖の遺伝子断片を含む大腸菌由来 DNA から、Fc ドメイン遺伝子断片が Polymerase Chain Reaction 法（以下、「PCR 法」）により作製された。また、TMP 繰り返し構造を有する TMP 遺伝子断片が化学合成された。さらに、PCR 法により Fc ドメイン遺伝子断片及び TMP 遺伝子断片を結合したロミプロスチム構造遺伝子断片が作製された。ロミプロスチム構造遺伝子断片を発現ベクターに挿入し、遺伝子発現構成体 [REDACTED] が構築された。

[REDACTED] をエレクトロポレーション法により大腸菌に導入し、[REDACTED] による選択を経て、ロミプロスチムを発現する種細胞株が作製された。種細胞株からマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

②セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）について、純度試験及び特性解析試験が実施された。

MCB 及び WCB について、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）及び特性解析試験（[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）が実施され、MCB、WCB とともに、異種微生物及びファージの汚染はなく、ロミプロスチム構造遺伝子を有するプラスミドを保持する大腸菌であることが確認されている。なお、WCB については、制限酵素処理解析によりプラスミド構造が確認されている。

CAL について、特性解析試験として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が実施され、MCB から起算して細胞数倍化レベルが [REDACTED] までの遺伝的安定性が確認されている。

MCB 及び WCB は、複数の施設において [REDACTED]℃以下で保存される。保存中の安定性は、セルバンク作製 [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 年後と、それ以降の [REDACTED] 年毎に、[REDACTED] を測定することにより確

認される。

WCB は、WCB の使用状況及び残数を考慮し、原薬の製造が継続して行われるよう適宜更新される。また、WCB に問題が生じた場合も更新される。WCB の更新にあたっては、現行の WCB の調製手順に従って MCB から調製され、上記の純度試験及び特性解析試験を実施し、WCB としての適合性が確認される。

③製造工程

- 前培養工程：WCB を融解し、前培養培地で培養する。
- 本培養工程：前培養工程で得られた細胞が含まれた培養液を本培養培地入りの培養槽に加えて培養する。培養経過中に[] []及び[]を順次添加する。
- 菌体加工工程：本培養工程で得られた細胞を含む培養液から[]にて菌体を回収し、[]に再懸濁後、[]により破碎する。[]にて菌体破碎液よりロミプロスチムを含む封入体（以下、「IB」）を回収し、[]に再懸濁後、[]にて[]回洗浄後封入体（以下、「WIB」）を回収する。WIB を[]に再懸濁し、[]にて[]回洗浄後封入体（以下、「DWIB」）を回収後、DWIB を凍結保存する。
- 融解・可溶化工程：DWIB を融解し、可溶化緩衝液で可溶化する。
- 酸化工程：融解・可溶化工程で得られた溶液に、酸化緩衝液、[]溶液 A 及び[]溶液 B を添加し、ロミプロスチムを酸化させる。
- 濃縮・緩衝液交換工程：酸化工程で得られた溶液を[]により濃縮後、[]緩衝液にて緩衝液を交換する。
- 酸沈殿・清澄化工程：濃縮・緩衝液交換工程で得られた溶液に[]溶液を添加後[]にて pH を調整した後に溶液内の不純物を沈殿させ、溶液を清澄化する。
- 精製工程 1：酸沈殿・清澄化工程で得られた溶液を[]カラム（[] []）に吸着し、洗浄後、[]によりロミプロスチムを溶出させて回収する（回収液 1）。
- 精製工程 2：硫酸アンモニウム溶液を添加した精製工程 1 の回収液 1 を、[]カラム（[]）に吸着し、洗浄後、[]でロミプロスチムを溶出させて回収する（回収液 2）。
- 精製工程 3：[]緩衝液にて希釈した精製工程 2 の回収液 2 を、[]カラム（[] []）に吸着し、洗浄後、[]によりロミプロスチムを溶出させて回収する（回収液 3）。
- 緩衝液交換・濃度調整工程：精製工程 3 の回収液 3 を[]により濃縮し、[]緩衝液にて緩衝液交換の後、ロミプロスチムの濃度を調整する（濃度調整済液）。
- ろ過・充てん工程：[] []溶液を添加した緩衝液交換・濃度調整工程で得られた濃度調整済液をろ過し、テフロン容器に充てん後、 $-30\pm 10^{\circ}\text{C}$ で保存する。

本培養工程、精製工程 2、精製工程 3 及び緩衝液交換・濃度調整工程が重要工程とされている。また、本培養工程では培養終了時の異種微生物汚染が、精製工程 3 では宿主由来たん白質量が工程内管理試験とされている。なお、DWIB が重要中間体とされ、DWIB 中の[]

が管理されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、下記に示す評価項目について、予め設定した判定基準を満たすことが確認され、各製造工程は、恒常的に適切に管理されていることが示された。

- 前培養工程：（以下、「」）、
- 本培養工程： から までの時間、 、
、 に含まれる 、
- 菌体加工工程：菌体回収時の 、本培養終了時の培養液中の の 及び 、IB 回収時の 及び IB 回収時、WIB 回収時及び DWIB 回収時)、DWIB 中の 及び
- 融解・可溶化工程：工程収率
- 酸化工程：工程収率 濃度、逆相液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」)主ピーク面積の割合
- 濃縮・緩衝液交換工程：工程収率、緩衝液交換後の電気伝導度
- 酸沈殿・清澄化工程：工程収率、逆相 HPLC 主ピーク面積の割合、ゲルろ過 HPLC 主ピーク面積の割合、陽イオン交換 HPLC 主ピーク面積の割合
- 精製工程 1、2 及び 3：平衡化時電気伝導度、工程収率、回収液量、洗浄後の吸光度*、回収開始時間、 に対する の の 、ピーク形状、バイオバーデン、逆相 HPLC 主ピーク面積の割合、陽イオン交換 HPLC 主ピーク面積の割合**、ゲルろ過 HPLC 主ピーク面積の割合（*：精製工程 1 でのみ実施、**：精製工程 2 では未実施）
- 緩衝液交換・濃度調整工程：吸光度（緩衝液交換時透過液、濃度調整時）、回収液の pH 及び電気伝導度、ロミプロスチム濃度、工程収率、L-ヒスチジン濃度、精製白糖濃度、D-マンニトール濃度、バイオバーデン
- ろ過・充てん工程：フィルター完全性試験、最終原薬中のロミプロスチム収量、工程収率、 、最終ろ過前のバイオバーデン

製造工程における不純物の除去状況が実生産スケールで評価され、製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物を恒常的に除去できるよう、工程を管理できることが確認された（製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物の詳細については、2)特性③不純物の項を参照）。また、精製工程 1、2 及び 3 におけるカラム充てん材及び濃縮・緩衝液交換工程における濃縮・緩衝液交換膜の最大再使用回数が実験室及び実生産スケールで評価され、精製工程 で使用するカラム充てん材の再使用回数は 回、精製工程 及び で使用するカラム充てん材の再使用回数は 回、濃縮・緩衝液交換工程で使用する濃縮・緩衝液交換膜の再使用回数は 回と設定された。

重要中間体（DWIB）の安定性が評価され、℃で、ヵ月間安定であることが確認された。

④外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、「生物由来原料基準」（平成 15 年 5 月 20 日付厚生労働省告示第 210 号）に適合するトリプトン（オーストラリア、ニュージーランド及び米国産ウシ乳由来）が WCB 作製の際に使用されている。

⑤製造工程変更の経緯及び変更前後の原薬の同等性/同質性

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点を以下に示す。

- P1-pilot 法から P1-ATO 法への変更：融解・可溶化工程で使用する [] [] の設定値
- P1-ATO 法から P2-ATO 法への変更：
[]
前培養工程における []、[]
本培養工程における []
菌体加工工程における []、[] の []、[] の [] 操作
融解・可溶化工程における []、[]、[]
濃縮・緩衝液交換工程における [] の []
酸沈殿・清澄化工程における [] []、[] の種類
精製工程 1 における []、[] 方法、[] の [] 条件
精製工程 2 における []、[] 方法
精製工程 2 で得られた [] の []
精製工程 3 における [] の決定法
緩衝液交換・濃度調整工程における [] 及び [] の種類
ろ過・充てん工程における容器サイズ
- P2-ATO 法から P2-ACO 法（実生産）への変更：
本培養工程における [] []、菌体加工工程における []
精製工程 2 における []、[] の [] 操作
精製工程 3 における [] の [] 操作

P1-pilot 法から P1-ATO 法への変更時には、以下の項目について同等性/同質性評価が行われ、変更前後の原薬は同等/同質と申請者は判断している。

pH（pH 測定法）、純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、生物学的活性（[] [] [] を発現させた [] 細胞（以下、「[] 細胞」）増殖試験）、たん白質濃度（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」））、電気泳動パターン（ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」））、不純物〔宿主細胞由来たん白質（固相酵素結合免疫定量法（以下、「ELISA」））、宿主細胞由来 DNA（定量的 PCR）〕、確認試験（ウェスタンブロット、等電点電気泳動）、物理的・化学的特性（分子量（質量分析））

P1-ATO 法から P2-ATO 法及び P2-ATO 法から P2-ACO 法への変更時には、以下の項目について同等性/同質性評価が行われ、変更前後の原薬は同等/同質と申請者は判断している。

なお、P2-ATO 法から P2-ACO 法への変更時には、DWIB 中のロミプロスチム含量（逆相 HPLC）及びその他の工程中間体について、純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、宿主細胞由来たん白質（ELISA）、宿主細胞由来 DNA（定量的 PCR）及び工程収率の評価も行われ、変更前後の原薬は同等/同質と申請者は判断している。

性状（肉眼観察）、確認試験（ELISA）、pH（pH 測定法）、純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、生物学的活性（XXXXXXXXXX細胞増殖試験）、たん白質濃度（UV）、電気泳動パターン（SDS-PAGE）、宿主細胞由来たん白質（ELISA）、宿主細胞由来 DNA（定量的 PCR）、バイオバーデン（微生物限度試験）、アミノ酸配列（2 種類のペプチドマップ：リシルエンドペプチダーゼ（以下、「Lys-C」）で消化したペプチドの逆相 HPLC によるクロマトグラム（以下、「Lys-C マップ」）、還元アルキル化後にプロテアーゼ V8（以下、「Glu-C」）で消化したペプチドの逆相 HPLC によるクロマトグラム（以下、「Glu-C マップ」））、ジスルフィド結合（Lys-C マップ）、分子量（質量分析）、メチオニン酸化（Lys-C マップ）、分子サイズ異性体（SDS-PAGE、ゲルろ過 HPLC）、二次構造（円偏光二色性（以下、「CD」）スペクトル（遠紫外）、フーリエ変換赤外分光）、三次構造（CD スペクトル（近紫外）、蛍光スペクトル）、胎児性 Fc 受容体（以下、「Fc-Rn」）への結合（表面プラズモン共鳴法）、TPO 受容体への結合（表面プラズモン共鳴法）、安定性（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）

2) 特性

特性解析として、以下の試験が実施された。

①構造及び組成

- 一次構造
 - Lys-C マップ、Lys-C 消化ペプチドを逆相 HPLC による分離後に質量分析した結果（以下、「Lys-C マップ-MS」）、Glu-C マップ、及び Glu-C 消化ペプチドを逆相 HPLC による分離後に質量分析した結果（以下、「Glu-C マップ-MS」）より、全アミノ酸配列が cDNA 塩基配列より推定される配列と一致することが確認された。なお、Glu-C マップにより N 末端配列の変異は検出されなかった。
 - Lys-C 消化ペプチド及び Glu-C 消化ペプチドをプロテインシーケンサ分析（エドマン分解法）及び HPLC-タンデム型質量分析（以下、「LC/MS/MS」）で分析した結果、全アミノ酸配列が確認された。
- 高次構造
 - Lys-C マップ（非還元条件及び還元条件）及びプロテインシーケンサ分析より、一本鎖中に 6 個のシステイン残基が存在し、うち 4 ヲ所は鎖内で、2 ヲ所は鎖間でジスルフィド結合していることが確認された。また、エルマン法による遊離スルフヒドリル解析より、ロミプロスチムは 1 mol 当たり、XXXX mol の遊離スルフヒドリル基を含むことが確認された。
 - 遠紫外 CD 分光法及びフーリエ変換赤外分光法より、ロミプロスチムは IgG の Fc 領域と同様の β シート構造を有していることが確認された。
 - 近紫外 CD 分光法より、トリプトファン残基の寄与による 292 nm の極小波長、

トリプトファン残基及びチロシン残基の寄与による 289 nm の極大波長及び 280 nm の肩、フェニルアラニン残基及びチロシン残基の寄与による 255 nm と 280 nm の間に微細なピークが確認された。また、ジスルフィド結合の寄与による全体的に負のシグナルが示された。

- 蛍光分光法より、342 nm に極大波長が示されたことから、トリプトファン残基が親水性の環境に存在し、部分的に溶媒に接していることが示唆された。

- 異性体

- 陽イオン交換 HPLC の結果、主ピークの他に 1 つのピークが確認され、SDS-PAGE、逆相 HPLC、Lys-C 消化ペプチドの LC/MS/MS 分析等により、うち 1 つのピークは 1 つの変異が生じた電荷異性体であることが確認された（1 つが 1 つ変異した異性体（以下、「HMWS」） 1 つ及び 1 つが 1 つ及び 1 つに 1 つ変異した異性体、1 つ及び 1 つが 1 つ変異した異性体（以下、「HMWS」）、1 つの 1 つ残基が加水分解した異性体及び 1 つが 1 つ変異した異性体） 1 つ 1 つ細胞増殖試験で生物学的活性を測定したところ、得られた 1 つのピーク画分は、いずれも標準物質と同等の生物学的活性を示すことが確認された。
- 逆相 HPLC の結果、主ピークの他に 1 つのピークが確認され、SDS-PAGE、変性ゲルろ過 HPLC、逆相 HPLC、Lys-C マップ-MS 等により、うち 1 つのピークは 1 つの変異が生じた疎水性異性体であることが確認された（1 つ、1 つ、1 つの 1 つ残基が加水分解した異性体、1 つと 1 つの間が加水分解した異性体、1 つの 1 つの 1 つ側が加水分解した 1 kDa の分解物である異性体、ジスルフィド結合のかけ違いがある異性体及び 1 つ又は 1 つの 1 つである異性体）。なお、解析の過程で凝集が起こらなかったジスルフィド結合のかけ違いがある異性体について生物学的活性を測定したところ、標準物質の約 1 % であった。
- ゲルろ過 HPLC の結果、主ピークの他に 1 つのピークが確認され、沈降速度超遠心分析法、非変性条件でのゲルろ過 HPLC、変性条件でのゲルろ過 HPLC（還元及び非還元）、SDS-PAGE、動的光散乱法等により、1 つ及びジスルフィド結合により形成した 1 つの 1 つ、並びに 1 つの 1 つの 1 つ側が加水分解した 1 kDa の分解物である異性体と 1 つとの 1 つで形成された 1 kDa の 1 つの 1 つ異性体であることが確認された 1 kDa の 1 つの 1 つの生物学的活性は標準物質と同等であり 1 つの生物学的活性は、標準物質の約 1 % であった。

なお、製剤において、高分子量異性体（以下、「HMWS」）のピークがゲルろ過 HPLC により確認され、沈降速度超遠心分析法、非変性条件下でのゲルろ過 HPLC、変性条件下でのゲルろ過 HPLC（還元及び非還元）及び SDS-PAGE（還元及び非還元）、動的光散乱法等により、本薬が非共有結合して生じた凝集体及び本薬に 1 ～ 1 kDa の分子が非共有結合して生じた凝集体であることが確認された。

- その他の物理的・化学的性質

- 非還元型及び還元型の分子量は、エレクトロスプレーイオン化質量分析では、理

論分子量と一致した。

- 示差走査熱量測定法により、約 [] °C に Fc コアヒンジ（以下、「CH」）2 ドメインの変性、約 [] °C に Fc CH3 ドメインの変性を示す転移温度が確認された。
- 生物学的性質
 - TPO 受容体への結合能を表面プラズモン共鳴法により評価したところ結合解離定数（以下、「Kd」）は約 [] pmol/L であった。
 - [] 細胞増殖試験における細胞増殖促進作用の 50% 効果濃度（以下、「EC₅₀」）は約 [] ng/mL であった。
 - FcRn への結合能について、表面プラズモン共鳴法によりヒト Fc の FcRn への結合に対する阻害効果で評価したところ、濃度依存的な阻害効果が確認され、50% 阻害濃度（IC₅₀）は約 [] nmol/mL であった。
 - 上記の生物学的性質の他に、TPO 受容体及び Janus kinase 2（以下、「JAK2」）のリン酸化を介したシグナル伝達、並びに巨核球のコロニー形成能が評価された（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」参照）。

②目的物質関連物質

[]、[]、[] kDa の [] 及び [] の [] 残基が加水分解された分解物が目的物質関連物質とされた。

③不純物

- 製造工程由来不純物
宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来たん白質、宿主細胞由来 DNA 及びエンドトキシン）、培養工程由来不純物（[]）、精製工程由来不純物（[]、[]、[] 及び []）が、製造工程由来不純物とされ、製造工程で適切に管理されている。
- 目的物質由来不純物
[]、[] kDa 分解物、[] と [] の間が加水分解した疎水異性体、[] のジスルフィド結合が加水分解した異性体及び本薬の [] が目的物質由来不純物とされている。なお、上記の目的物質由来不純物及びその他の異性体は、製造工程及び規格で適切に管理されている。また、製剤の製造工程で生じる [] についても目的物質由来不純物とされ、製造工程及び規格で適切に管理されている。

3) 規格及び試験方法

原薬の規格（試験方法）として、性状（肉眼観察）、確認試験（ELISA）、pH（pH 測定法）、純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、微生物限度試験（生菌数試験）、生物学的活性（[] 細胞増殖試験）及び定量法（UV）が設定されている。

4) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された 3 ロットを用いて、長期保存試験（-30°C、48 ヶ月）、加速試

験（■℃、■ヶ月）及び苛酷試験（■℃、■ヵ月）が実施された。いずれの試験においても、原薬はフッ化エチレンプロピレンボトルに保存された。試験項目は、性状、pH、純度試験、生物学的活性、定量法及び電気泳動試験とされた。長期保存試験では、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められず、安定であった。加速試験では、陽イオン交換 HPLC において■の■が認められた。苛酷試験では、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC 及び電気泳動試験において、■、■、■及び分解物の■が認められた。

以上の結果から、原薬の有効期間は、フッ化エチレンプロピレンボトル中で-30℃で保存するとき、48 ヶ月間と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤設計

製剤は、原薬を 1 バイアルあたり 375 µg 含有する凍結乾燥注射剤であり、賦形剤として D-マンニトール 30 mg、安定化剤として精製白糖 15 mg、緩衝剤として L-ヒスチジン 1.2 mg、安定化剤としてポリソルベート 20 0.03 mg、pH 調整剤として希塩酸適量が添加されている。なお、1 バイアルあたり投与できる最大液量（0.5 mL）を十分に採取できるように 0.72 mL の注射用水が使用され、最終用量が 0.75 mL となることから、表示量（250 µg）に対して 50%過量充てんされている。

なお、開発当初は■剤であったが（製剤処方：有効成分■ mg/mL、■ mmol/L ■、■ w/v% ■、pH 5.0）、有効成分 0.5 mg/mL の製剤が必要になったことから、■有効成分濃度でも安定であり、■剤に劣らない品質を担保可能な処方の凍結乾燥製剤が開発された。

2) 製造工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

- 原薬融解工程：凍結原薬を■℃で融解する。
- 薬液調製工程：D-マンニトール、精製白糖、L-ヒスチジンを注射用水に溶解した後、融解した原薬と混合し、さらにポリソルベート 20 溶液と混合後、■が■ mg/mL となるように緩衝液を加え、■を行う（調合液）。
- 無菌ろ過工程：■製無菌ろ過フィルターにより調合液を無菌ろ過する。
- 充てん工程：無菌ろ過された調合液を、無色の 5 mL ガラス製バイアルに充てんし、ゴム栓を半打栓する。
- 凍結乾燥工程：半打栓されたバイアルを凍結乾燥した後、ゴム栓を全打栓する。
- 巻締工程：ロータリー式キャップ巻締機にて巻締し、中間製品とする。
- 包装工程：中間製品にラベルを貼付し紙箱で包装し、最終製品とする。
- 試験、保管工程：最終製品を出荷時まで 2～8℃で保管し、出荷試験を行う。

薬液調製工程、無菌ろ過工程、充てん工程及び凍結乾燥工程が重要工程とされている。また、薬液調製工程では pH 及び含量が、無菌ろ過工程では無菌ろ過フィルターの完全性試験が、充てん工程では充てん質量が、巻締工程では巻き締めの確認が工程内管理試験として設定されて

いる。

3) 製造変更の経緯及び変更前後の製剤の同等性/同質性

製剤の開発過程における製造方法の主要な変更は凍結乾燥サイクルであり、変更前の凍結乾燥サイクルで製造された製剤（以下、「P1 製剤」）及び変更後の凍結乾燥サイクルで製造された製剤（以下、「P2 製剤」）を用いて、以下の項目について同等性/同質性評価が行われ、変更前後の製剤は同等/同質と申請者は判断している。なお、P1 製剤には P1-ATO 法により製造された原薬が使用され、P2 製剤には P2-ATO 法及び P2-ACO 法により製造された原薬が使用されている。

純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、電気泳動パターン（SDS-PAGE）、確認試験（ELISA）、生物学的活性（XXXXXXXXXX細胞増殖試験）、性状（肉眼観察）、無菌（メンブランフィルター法）、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、浸透圧（浸透圧測定試験方法）、ポリソルベート 20（分光光度法）、水分（カールフィッシャー法）、不溶性微粒子（不溶性微粒子試験法）、たん白質濃度（UV）、pH（pH 測定法）、アミノ酸配列（Lys-C マップ）、メチオニン酸化（Lys-C マップ）、分子量（質量分析、沈降速度超遠心分析法、ゲルろ過 HPLC-静的光散乱法）、二次構造（円偏光二色性（以下、「CD」）スペクトル（遠紫外）、フーリエ変換赤外分光）、三次構造（CD スペクトル（近紫外）、蛍光スペクトル））、製造工程由来不純物（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）、熱安定性（示差走査熱量測定）、安定性（長期保存試験、苛酷試験）

なお、P1 製剤及び P2 製剤の薬物動態及び薬力学が、海外 20030213 試験における 2 つの部分集団（Subset A 及び Subset B）で検討されている（「4. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学の概要」参照）。

4) 規格及び試験方法

製剤の規格（試験方法）として、性状（肉眼観察）、確認試験（ELISA）、浸透圧比（浸透圧測定試験方法）、pH（pH 測定法）、純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、水分（カールフィッシャー法）、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物（不溶性異物検査法）、不溶性微粒子（不溶性微粒子試験法）、無菌（メンブランフィルター法）、生物学的活性（XXXXXXXXXX細胞増殖試験）、ポリソルベート 20（分光光度法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造された P2 製剤 3 ロットを用いて、長期保存試験（5℃、36 ヶ月）、加速試験（XXXX℃、XXXX ヶ月）、苛酷試験（XXXX℃、XXXX ヶ月）が、1 ロットを用いて光安定性試験（白色蛍光ランプ（120 万 lx・h）＋近紫外蛍光ランプ（200 W・h/m²）、5℃）が実施された。試験項目は、性状、水分、pH、純度試験、生物学的活性、定量法及び電気泳動試験とされた。長期保存試験においては不溶性微粒子及び無菌も試験項目とされた。

長期保存試験では、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められず、36 ヶ月間安定であった。加速試験では、XXXXXXXXXX HPLC においてXXXXXXXXXXのXXXXに伴うXXXXXXXXXXのXXXX
XXXXXXXXXX HPLC においてXXXXXXXXXXを含むXXXXXXXXXXのXXXXとそれに伴うXXXXXXXXXXの

■■■■、■■■■ HPLC において■■■■の■■■■が認められた。苛酷試験では、加速試験と■■■■の■■■■を示した。

光安定性試験では、一次包装品（バイアルに封入された状態）については■■■■、■■■■■■■■、分解物及び■■■■の■■■■が認められ、二次包装品（紙箱包装した一次包装品）及び遮光保存としての対照であるアルミホイル包装品（アルミホイル包装した一次包装品）については、いずれの試験項目においても変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤の有効期間は、遮光下において 5℃で保存するとき、36 ヶ月と設定された。

なお、製剤を注射用水で溶解し、使用実態下（2000lx、室温又は 5℃）での保存条件下で安定性試験が実施された。試験項目として、性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、生物学的活性、定量法及び電気泳動試験が評価され、■■■■℃で■■■■日間保存したときに■■■■の■■■■が認められた。以上の結果から、注射用水で溶解した製剤は、遮光下において室温（25℃）又は冷蔵保存（2～8℃）し、24 時間以内に投与を開始することとされた。

(3) 標準物質

一次標準物質は、原薬を L-ヒスチジン、D-マンニトール、精製白糖、ポリソルベート 20 からなる pH 5.0 の溶液で、たん白質濃度が 0.5 mg/mL となるように調製した後、製剤の製造方法に従って凍結乾燥後、■■■■℃以下で保存される。有効期間は暫定的に■■■■年と設定され、安定性試験が継続されている。一次標準物質の規格（試験方法）として、性状（肉眼観察）、確認試験（ELISA）、pH（pH 測定法）、純度試験（ゲルろ過 HPLC、陽イオン交換 HPLC、逆相 HPLC）、水分（カルフィッシャー法）、生物学的活性（■■■■細胞増殖試験）及び定量法（HPLC）が設定されている。一次標準物質を更新する場合は、上記の規格（試験方法）により一次標準物質としての適合性が確認される。なお、常用標準物質は設定されていない。

<審査の概要>

機構は、ロミプロスチムの構造の恒常性を担保するために、目的物質に対する特異性が高く、電荷又は疎水性の変化を伴わない微細な構造変化を検出することが可能なペプチドマップを、原薬又は製剤の規格及び試験方法に追加設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ペプチドマップを確認試験として設定するために必要なデータが得られ次第、速やかに製剤の規格に確認試験（ペプチドマップ）を追加する承認事項一部変更承認申請を行う。なお、当該一部変更承認申請が承認されるまでは、製剤の製造工程における工程内管理試験としてペプチドマップを実施する。

機構は、以下のように考える。製剤中のロミプロスチムの構造の恒常性を保証するために、規格及び試験方法としてペプチドマップが設定される必要があると考えるが、現時点ではペプチドマップを規格及び試験方法に追加設定する承認事項一部変更承認までの次善策として、ペプチドマップを工程内管理試験で実施する製造方法とし、製剤中のロミプロスチムの構造の恒常性を管理することでやむを得ないと考え、申請者の回答を了承した。

以上、提出された資料に基づき、本薬の品質について審査を行った結果、特段の問題はないと判断した。

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) 可溶型遺伝子組換えヒト及びマウス TPO 受容体に対する本薬及び TPO の結合性 (添付資料 4.2.1.1-1、参考資料)

可溶型遺伝子組換えヒト TPO 受容体 (以下、「rhuMpl」) 及びマウス TPO 受容体 (以下、「rmuMpl」) に対する本薬及び遺伝子組換えヒト TPO (以下、「rhuTPO」) の結合性を表面プラズモン共鳴分析法 (BIAcore[®]2000) で解析したところ、rhuMpl 及び rmuMpl に対する本薬の解離定数 (以下、「 K_D 」) 、結合速度定数 (以下、「 k_a 」) 及び解離速度定数 (以下、「 k_d 」) は、14 及び 3.5 nmol/L、 5.72×10^6 及び $1.61 \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ 並びに 8.13×10^{-2} 及び $5.53 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ であった。rhuMpl 及び rmuMpl に対する rhuTPO の K_D 、 k_a 及び k_d は、33 及び 66 nmol/L、 7.6×10^5 及び $5.0 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ 並びに 2.49×10^{-2} 及び $3.26 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ であった。

2) rhuMpl に対する本薬並びにその脱アミド体及び酸化体の結合性 (添付資料 4.2.1.1-2)

本薬、本薬の脱アミド体及び酸化体の rhuMpl に対する結合性を表面プラズモン共鳴分析法 (BIAcore[®]3000) で解析したところ、rhuMpl に対する K_D は、0.51、0.66 及び 0.65 nmol/L であった。

3) 複数の動物種由来の血小板に対する本薬の結合性 (添付資料 4.2.1.1-3、参考資料)

ヒト、ラット及びサル血小板を、各種濃度の本薬又は rhuTPO と rhuTPO の ^{125}I 標識体を反応させ、血小板に結合した放射エネルギーを指標に各種動物の血小板に対する本薬及び rhuTPO の結合性を評価した。各種動物の血小板に結合した放射エネルギーは、本薬及び rhuTPO の濃度依存的に減少した。いずれの動物種においても、rhuTPO の ^{125}I 標識体の血小板への結合を完全に置換するのに必要な本薬濃度は rhuTPO 濃度よりも高かった。

4) カニクイザルの骨髓由来 CD34 陽性細胞からの巨核球コロニー形成に対する巨核球増殖成長因子及び本薬の作用 (添付資料 4.2.1.1-4)

カニクイザル骨髓由来 CD34 陽性細胞に、本薬 1、3、10、30、100、300 及び 1,000 ng/mL、遺伝子組換えヒト巨核球増殖成長因子 (以下、「rhuMGDF」) 1、3、10、30、100、300 及び 1,000 ng/mL 又は媒体を加え、Stem cell factor (以下、「SCF」) 100 ng/mL、Interleukin-3 (以下、「IL-3」) 100 ng/mL 及び Interleukin-6 (以下、「IL-6」) 100 ng/mL 存在下で 14 日間培養し、巨核球前駆細胞 (以下、「MK-CFC」) のコロニー数を指標に巨核球コロニー形成作用を評価した。MK-CFC のコロニー数は、本薬及び rhuMGDF の濃度依存的に増加し、 EC_{50} は 2.06 及び 0.18 nmol/L であった。

5) ヒトの末梢血由来 CD34 陽性細胞からの巨核球コロニー形成に対する MGDF 及び本薬の作用 (添付資料 4.2.1.1-5)

ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞に、本薬 1、3、10、30、100、300 及び 1,000 ng/mL、rhuMGDF 1、3、10、30、100、300 及び 1,000 ng/mL 又は媒体を加え、SCF 100 ng/mL、IL-3 100 ng/mL

及び IL-6 100 ng/mL 存在下で 14 日間培養し、MK-CFC のコロニー数を指標に巨核球コロニー形成作用を評価した。MK-CFC のコロニー数は、本薬及び MGDF の濃度依存的に増加し、EC₅₀ は 1.14 及び 0.52 nmol/L であった。

6) マウスにおける本薬の単回静脈内及び皮下投与による血小板数増加作用（添付資料 4.2.1.1-6）

雌 BDF₁ マウス（9 週齢、n=5/時点）に、本薬 10、30、100 及び 300 µg/kg を単回皮下投与又は単回静脈内投与、あるいは媒体を単回皮下投与し、投与前（媒体群のみ）及び投与 16 日後まで（3～10、12、14 及び 16 日）の血小板数を指標に本薬の血小板数増加作用を評価した。いずれの投与経路においても、血小板数の最大値（以下、「PLT_{max}」）は、本薬の用量依存的に増加した。各投与経路の同一用量間での血小板数は、各測定時点ではほぼ同様であり、PLT_{max} を示す時点（以下、「反応ピーク日」）は本薬の用量依存的に遅くなり、本薬投与後の血小板数が媒体群の血小板数と同程度に戻る時点は本薬の用量依存的に遅くなった。

7) マウスにおける本薬の単回皮下投与による血小板数増加作用（添付資料 4.2.1.1-7）

雌 BDF₁ マウス（9 週齢、n=5/時点）に、本薬 0.1、0.3、1、3、5、10 及び 100 µg/kg 又は媒体を単回皮下投与し、投与開始日から投与 17 日後まで（100 µg/kg 以外の群は投与 1～11、13 及び 17 日後、100 µg/kg 群では投与 1～9、11、13 及び 17 日後）の血小板数を指標に本薬の血小板数増加作用を評価した。PLT_{max} は本薬の用量依存的に増加し、本薬 3 µg/kg 以上の群で、投与日の血小板数の 2 倍以上となった。反応ピーク日は、100 µg/kg 以外の群で投与 5 日後、100 µg/kg 群で投与 6 日後であった。

8) ラットにおける本薬の単回静脈内及び皮下投与による血小板増加作用（添付資料 4.2.1.1-8）

雌 CD ラット（10 週齢超、n=4/時点）に、本薬 10、30、100 及び 300 µg/kg 又は媒体を、単回皮下投与又は単回静脈内投与し、投与前日（媒体のみ）から投与 22 日後まで（3、6、9、12、14 及び 21 日後）の血小板数を指標に本薬の血小板数増加作用を評価した。各投与経路の同一用量間における血小板数は各測定時点ではほぼ同様であり、PLT_{max} は本薬の用量依存的に増加した。

9) 脾臓摘出マウスにおける本薬の単回皮下投与による血小板増加作用（添付資料 4.2.1.1-9）

脾臓摘出（以下、「脾摘」）後又は無処置の雌 BDF₁ マウス（脾摘群 68 日齢、無処置群 47 日齢、n=5/時点）に、本薬 10、50 及び 100 µg/kg 又は媒体を単回皮下投与し、投与 1 日後から 15 日後までの血小板数を測定し、測定期間中の無処置マウスの媒体群及び脾摘マウスの媒体群の血小板数の平均値（1,343×10⁶ 及び 1,532×10⁶ /mL）に対する投与後の血小板数の比を指標に本薬の血小板数増加作用を評価した。無処置マウス及び脾摘マウスにおける PLT_{max} は、本薬の用量依存的に増加した。

10) ITP モデルマウスにおける本薬の反復皮下投与による血小板増加作用（添付資料 4.2.1.1-10）

雄 W/BF₁ マウス（n=43）の血小板数を 7～12 週齢時点（血小板数減少発症前）で 1 回測定

し、血小板数の正常域 ($1,332,000 \pm 233,000 / \mu\text{L}$) を算出した。その後、17～22 週齢時点で正常域を下回る血小板数減少を発症した個体について、脾摘を施行した。①脾摘の 1 週後に血小板数が正常域まで回復したが、その後 38 週齢時までに血小板数減少が再発している個体 (以下、「脾摘応答個体」) ($n=6$) のうち、41 週齢時に生存していた個体 ($n=4$) に対して、41 週齢時から本薬 $50 \mu\text{g/kg}$ を週 1 回 5 週間反復皮下投与し、51 週齢時までの血小板数を測定した。また、②脾摘の 1 週後に血小板数が正常域まで回復しなかった個体 (以下、「脾摘不応個体」) ($n=8$) に対して、19 週齢時から本薬 $50 \mu\text{g/kg}$ を週 1 回反復皮下投与し、その後は血小板数に応じて本薬 500 (本薬 $50 \mu\text{g/kg}$ を投与しても血小板数が $1,000,000 / \mu\text{L}$ 未満の場合) 又は $1,000 \mu\text{g/kg}$ (本薬 $500 \mu\text{g/kg}$ を投与しても血小板数が $1,000,000 / \mu\text{L}$ 未満の場合) を皮下投与し、最長で 51 週齢まで血小板数を測定した。脾摘応答個体では、本薬投与中、血小板数は正常域下限以上となった。脾摘不応個体では、41 週齢時までに 4 匹が死亡し (本薬 $50 \mu\text{g/kg}$ 投与 21 週齢時 2 匹、本薬 $50 \mu\text{g/kg}$ 投与 30 週齢時 1 匹、本薬 $500 \mu\text{g/kg}$ 投与 41 週齢時 1 匹)、4 例が 47 週齢まで生存した。生存した個体について、本薬投与 1 週間後の血小板数は正常域下限以上となった。

11) サルにおける本薬の単回皮下投与による血小板増加作用 (添付資料 4.2.1.1-11)

雄カニクイザル (3.5～5.4 歳齢、 $n=3$) 及び雄アカゲザル (1.5～2.5 歳齢、 $n=3$) に、本薬 1 mg/kg を単回皮下投与し、投与 3 日前、投与 3、5、7、9、11、14、17 及び 21 日後の血小板数を指標に本薬の血小板数増加作用を評価した。カニクイザル及びアカゲザルの血小板数の平均値は、 467 ± 21 及び $479 \pm 21 \times 10^3 / \text{mm}^3$ から投与 11 日後で最大 (935 ± 153 及び $849 \pm 63 \times 10^3 / \text{mm}^3$) となり、カニクイザルでは投与 21 日後、アカゲザルでは投与 17 日後に投与前値と同程度となった。なお、多核好中球及び好酸球は増加したまま投与全血の 2 倍強に、リンパ球及び単球は $1/2$ になった。

12) サル及びげっ歯類における本薬の血小板数に対する薬力学的反応性 (添付資料 4.2.2.2-1～-3、4.2.2.7-2)

雄アカゲサル ($n=3$) に、本薬 500、2,000 及び $5,000 \mu\text{g/kg}$ を単回静脈投与又は単回皮下投与し、投与前から投与 21～27 日後までの血小板数を測定した。雄カニクイザル (2.6～4.7 年齢、 $n=3$) に、本薬 500 及び $5,000 \mu\text{g/kg}$ を単回静脈投与あるいは本薬 $5,000 \mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与し、投与前から投与 29 日後までの血小板数を測定した。雄 C57BL/6J マウス (20～30 g、 $n=5$ /時点) に、本薬 30、100 及び $300 \mu\text{g/kg}$ を単回静脈投与し、投与前から投与 14 日後までの血小板数を測定した。雄 SD ラット (250～350 g、 $n=3\sim 4$) に、本薬 30、100 及び $300 \mu\text{g/kg}$ を単回静脈投与又は単回皮下投与し、投与前から投与後 21 日までの血小板数を測定した。投与前の血小板数の値に対する PLT_{max} の比 (以下、「最大増幅率」) 及び反応ピーク日を指標に各種動物における本薬の血小板数増加に対する薬力学的反応性を比較した。SD ラット、アカゲサル及びカニクイザルに、同一用量を皮下投与した場合と静脈内投与した場合の最大増幅率及び反応ピーク日はほぼ同じであった。最大増幅率は、すべての動物種で本薬の用量依存的に高くなり、げっ歯類ではサルに比べ低い用量で血小板数が増加した。反応ピーク日は、げっ歯類では本薬の用量依存的に遅くなるのに対し、サルでは用量依存性は認められなかった。

13) 製剤比較のためのラットの単回皮下投与における薬効試験 (添付資料 4.2.1.1-12)

雌 SD ラット (6~8 週齢、n=10) に、本薬の凍結製剤 (30 µg/kg) 及び凍結乾燥製剤 (30 µg/kg) を単回皮下投与したところ、投与前日、投与 4、7、8、9、10、12 及び 14 日後の各時点における両製剤間の血小板数に有意差は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 血小板の機能及びシグナル伝達に対する本薬の作用 (添付資料 4.2.1.2-4)

ヒト血小板を、本薬 1、10 及び 100 ng/mL、ポリエチレングリコール (PEG) を結合させた rhuMGDF (以下、「PEG-rhuMGDF」) 100 ng/mL、Fc-Leptin 1,000 ng/mL、TMP 100 ng/mL 又は媒体と反応後、アデノシンニリン酸 (以下、「ADP」) (0.1~20 µmol/L) により血小板凝集を惹起させ、各被験薬のヒト血小板に対する ADP 濃度-血小板凝集率反応曲線から血小板凝集亢進作用を評価した。ヒト血小板の ADP 濃度-凝集率反応曲線は、本薬の濃度依存的に左方シフトし、本薬は 10 ng/mL 以上で、ADP による血小板凝集を亢進させた。PEG-rhuMGDF 及び TMP はヒト血小板凝集亢進作用を示したが、Fc-Leptin はヒト血小板凝集亢進作用を示さなかった。

また、ヒト血小板を、本薬 1 µg/mL 存在又は非存在下で反応後の TPO 受容体及び JAK2 のチロシンリン酸化を指標に本薬のシグナル伝達作用を評価したところ、本薬 1 µg/mL は、ヒト血小板の TPO 受容体及び JAK2 のチロシンをリン酸化した。

2) 受容体結合性試験 (添付資料 4.2.1.2-1)

63 種類の受容体又はイオンチャネルに対する本薬の結合性を検討した結果、本薬 2.0 µmol/L は、estrogen 受容体に対する特異的リガンドの結合を-50%超阻害したが、本薬 2.0 µmol/L までの濃度で、estrogen 受容体を除くいずれの受容体又はイオンチャネルに対する特異的リガンドの結合を±50%を超えて阻害しなかった。本薬による estrogen 受容体に対する特異的リガンドの結合阻害の変化は用量非依存的であることから、estrogen 受容体以外に対する非特異的なリガンドの結合の促進に基づくと考えられた。以上の結果より、本薬は、検討した受容体及びチャネルに対する結合親和性をほぼ持たないことが示された。

3) 受容体選択性試験 (添付資料 4.2.1.2-2)

抗ヒト Fc 抗体を固相化したセンサーチップに本薬又はヒト Fc を結合させた。これらのセンサーチップを用いて表面プラズモン共鳴分析法 (BIAcore®3000) で、可溶性遺伝子組換え EPO 受容体 (以下、「EPO-R」)、G-CSF 受容体 (以下、「G-CSF-R」)、遺伝子組換えヒト成長因子受容体 (以下、「GH-R」) 及び遺伝子組換えヒトプロラクチン受容体 (以下、「PRL-R」) の 30、100 及び 300 nmol/L 又は媒体の本薬に対する結合性を解析した結果、本薬は、EPO-R、G-CSF-R、GH-R 及び PRL-R に結合しなかった。

4) TPO 受容体 mRNA 発現肝臓がん細胞株 Hep3B に対する作用 (添付資料 4.2.1.2-3)

細胞 () 由来細胞株) に、本薬 (0.0006、0.0019、0.0057、0.017、0.052、0.156、0.467、1.40 及び 4.2 nmol/L) 及び rhuTPO (0.0002、0.0005、0.0014、0.0041、0.012、0.046、0.139、0.417 及び 1.25 nmol/L) を加えるか、あるいはヒト肝臓

がん細胞株 Hep3B に、本薬 (0.064、0.192、0.576、1.73、5.19、15.6、46.7、140 及び 420 nmol/L) 及び rhuTPO (0.015、0.046、0.137、0.41、1.23、4.63、13.9、41.7 及び 125 nmol/L) を加えるかして、48 時間培養後の細胞内アデノシン三リン酸 (ATP) 量を指標に細胞増殖能を評価した。[REDACTED] 細胞は本薬及び rhuTPO の用量依存的に増殖し、Hep3B 細胞は増殖しなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) カニクイザルにおける単回静脈内投与による心血管系に対する影響 (添付資料 4.2.1.3-1)

雄カニクイザル (2~3 歳齢、n=3) に、本薬 500、1,000 及び 5,000 µg/kg 又は媒体を単回静脈内投与し、無麻酔無拘束下で投与 10 日後までの心電図パラメータ (RR、PR、QRS 及び QT 間隔)、血圧 (拡張期、収縮期及び平均血圧) 及び体温を測定した結果、本薬 500 µg/kg 群の 1 例で投与 1 日後から 3 日後まで体温の上昇と心拍数の増加が一過性に認められたが、その他の本薬群では、生理学的範囲を逸脱する血圧、心拍数及び体温変化は認められなかった。いずれの本薬群でも、心電図波形、心調律及び心電図パラメータは正常範囲内であった。

2) ラットにおける単回皮下投与による中枢神経系に対する影響 (添付資料 4.2.1.3-2)

雌雄 SD ラット (7 週齢、各 n=8) に、本薬 10、30 及び 100 µg/kg 又は媒体を単回皮下投与したところ、一般状態、行動、体温、身体機能及び自発運動量に影響を及ぼさなかった。

3) カニクイザルの 13 週間及び 26 週間反復皮下投与毒性試験における呼吸に対する影響 (添付資料 4.2.3.2-4)

雌雄カニクイザル (2.5~6 歳齢、各 n=3) に、本薬 500、1,000 及び 5,000 µg/kg 又は媒体を週 1 回反復皮下投与したところ、投与前、投与 1、10 及び 83 日後の血液ガス (酸素分圧及び炭酸ガス分圧) 並びに呼吸数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、本薬により、生体内において、TPO とは異なる反応を起こす可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。TPO 受容体に対する生体内リガンドは TPO 以外に確認されておらず、TPO による TPO 受容体の活性化及びシグナル伝達経路は JAK2 を介した経路のみであること (Kaushansky K. *J Clin Invest* 115: 3339-47, 2005) 及び TPO 欠損マウスと TPO 受容体欠損マウスの表現型は同一であること (Alexander WS. *Int J Biochem Cell Biol* 31: 1027-1035, 1999) から、TPO は TPO 受容体の唯一の生体内リガンドであり、TPO 受容体は TPO の唯一の生体内受容体と考えられる。一方、本薬は TPO 受容体と、TPO 受容体の細胞外領域に存在する TPO 結合領域で内因性 TPO と競合的に結合すること (「3. (i) (1) 3) 複数の動物種由来の血小板に対する本薬の結合性」参照)、TPO 受容体に結合して細胞内領域のリン酸化及び JAK2 のリン酸化を伴い細胞内に活性化シグナルを伝達すること (Broudy VC and Lin NL. *Cytokine* 25: 52-60, 2004) 及び

EPO-R、G-CSF-R、GH-R 及び PRL-R と結合しなかったこと（「3. (i) (2) 3 受容体選択性試験」参照）から、生体内では TPO 受容体のみと結合することが示されている。また、本薬は TPO と同様、造血幹細胞の制御に関与すること、巨核球・赤芽球前駆細胞の赤芽球への分化を抑制すること等が想定される。

機構は、本薬のがん細胞増殖促進作用について、TPO 受容体の発現との関連を踏まえて説明するとともに、悪性腫瘍に及ぼす本薬の影響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。TPO 受容体が機能的に発現しているマウス肝上皮細胞株 LEC-1 では、TPO の用量依存的な細胞増殖亢進が認められること（Cardier JE et al. *Blood* 91(3): 923-9, 1998）、XXXXXXXXXX細胞で、TPO 及び本薬の用量依存的な細胞増殖亢進が認められること（「3. (i) (2) 4 TPO 受容体 mRNA 発現肝臓がん細胞株 Hep3B に対する作用」参照）から、本薬の細胞増殖促進作用は、細胞の TPO 受容体発現の有無に依存するものと考ええる。また、本薬は TPO 受容体に特異的に作用することから、本薬で想定されるがん細胞増殖促進作用は、細胞に発現している TPO 受容体を介した増殖シグナルのみであり、作用機序は TPO と差はない。したがって、悪性腫瘍に TPO 受容体が機能的に発現している場合には、本薬が TPO 受容体を介した細胞増殖を促進する可能性は否定できない。さらに、血液系細胞株では、TPO が TPO 受容体発現陽性の急性骨髄性白血病細胞に対し増殖促進作用を有すること（Corazza F et al. *Blood* 107: 2525-30, 2006、Fontenay-R.M et al. *Leuk Res* 22: 527-35, 1998）、巨核球系細胞、赤血球系細胞及び単球系細胞では TPO 受容体 mRNA の発現が確認されていることから（Columbyova L et al. *Cancer Res* 55: 3509-12, 1995）、これらの細胞系で本薬が TPO 受容体を介して細胞増殖促進作用を有する可能性は否定できない。なお、本薬の ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験では、造血器腫瘍又は骨髓異形成症候群（以下、「MDS」）に関連する有害事象の発現割合は、本薬投与群と未投与群で同様であった。MDS 患者を対象とした海外臨床試験において、急性骨髄性白血病への移行（3 例）、一過性の芽球細胞数増加（4 例）、慢性骨髄単球性白血病（1 例）が認められており、MDS 患者における本薬の安全性は確立されていないと考えている。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験から、本薬が TPO 受容体に結合することは示されており、ヒト及びサル由来の細胞を用いた *in vitro* 試験、並びに ITP モデルマウスを含む *in vivo* 試験の成績から、本薬が ITP 患者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、本薬は、TPO 受容体を介して悪性腫瘍の細胞増殖を促進する可能性は否定できないことから、臨床での長期投与時の安全性について十分注意する必要がある。また、内在性 TPO と同様に TPO 受容体を介して薬理作用を示すことから、TPO 受容体を介した目的外の細胞増殖・分化に起因した副作用には、臨床でも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＞

試料中の本薬濃度は、本薬の TMP と結合するポリクローナル抗体を用いた ELISA により測定された（定量下限値は、試験により 0.270～1.77 ng/mL）。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-1~3)

雄ラットに、本薬 30、100 及び 300 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 0 時間後から投与後無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」) 及び最高血清中薬物濃度 (以下、「 C_{\max} 」) は投与量におおむね比例して増加した ($n=2/\text{時点}$)。全身クリアランス (以下、「 CL 」) は 6.33~8.44 mL/h/kg 、定常状態における分布容積 (以下、「 V_{ss} 」) は 114~139 mL/kg であった。雄ラットに、本薬 30、100 及び 300 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したとき、血清中本薬濃度は投与 8~16 時間後に C_{\max} に達し、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量依存的に増加した ($n=2/\text{時点}$)。皮下投与時の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 18.7~20.6 時間であり、静脈内投与時の $t_{1/2}$ (17.0~19.2 時間) とほぼ同様の値を示した。また、バイオアベイラビリティ (以下、「 F 」) は 20.6~27.9% であった。

雄性カニクイザル ($n=3$) に本薬 500 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、 CL は 17.3~20.1 mL/h/kg 、 V_{ss} は 110~198 mL/kg であり、5,000 $\mu\text{g/kg}$ 単回皮下投与時の F は 19.2% であった。また、皮下投与時の $t_{1/2}$ は 296 時間であり、静脈内投与時の $t_{1/2}$ (68.1~96.1 時間) より長かった。

雄性アカゲザル ($n=3$) に本薬 500、2,000 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量におおむね比例して増加し、 CL は 7.44~7.76 mL/h/kg 、 V_{ss} は 184~196 mL/kg であった。また、雄性アカゲザル ($n=3$) に本薬 500、2,000 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したとき、血清中濃度は投与 4~8 時間後 C_{\max} に達し、 F は 500、2,000 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ 群で 73.7、47.7 及び 44.5% であった。皮下投与時の $t_{1/2}$ は、500 $\mu\text{g/kg}$ 群では静脈内投与時とほぼ同様の 110 時間であったが、5,000 $\mu\text{g/kg}$ 群では 195 時間であった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.3.2-1~4)

雌雄ラットに、本薬 10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回、4 週間反復皮下投与又は本薬 100 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回、4 週間反復静脈内投与したとき、初回投与で、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ 皮下投与群では投与 12 時間後に C_{\max} となり、30 $\mu\text{g/kg}$ から 100 $\mu\text{g/kg}$ への投与量の増加で、 C_{\max} 及び投与 0 時間後から投与 48 時間後までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-48} 」、数値は投与後時間、以下同様) はそれぞれ約 10 倍及び 8 倍に増加した ($n=6/\text{時点}$)。なお、10 $\mu\text{g/kg}$ 群では、薬物動態解析が可能な血清中濃度が得られなかったため (定量下限値 1.208 ng/mL)、解析より除外された。皮下及び 100 $\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与群における週 3 回、4 週間反復投与後の蓄積係数 (以下、「 AR 」) はそれぞれ 0.934~1.25 及び 0.705 であった。

雌性カニクイザル ($n=6\sim 8$) に本薬 100、300、500 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回、4 週間反復皮下投与したとき、初回投与時の投与 4~6 時間後に C_{\max} に達し、 AUC_{0-24} はおおむね投与量依存的に増加した。 AR は 0.437、1.40、2.04 及び 2.11 であった。雌性アカゲザル ($n=7$) に本薬 5,000 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回、計 4 週間反復皮下投与したとき、 C_{\max} 及び AUC_{0-24} はカニクイザルの約 2 倍であった。

雌雄アカゲザル ($n=6\sim 10$) に、本薬 500、1,000 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ を週 3 回、4 週間反復皮下投与したとき、初回投与時の投与 4~8 時間後に C_{\max} となり、500 から 5,000 $\mu\text{g/kg}$ の投与量の増加に対して AUC_{0-48} の増加は 6~7 倍であった。また、5,000 $\mu\text{g/kg}$ 皮下投与の 5,000 $\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与に対する初回投与時の F は 28.2% であった。反復皮下投与時の AR は 1.81~2.14 であった。

反復投与により本薬結合抗体及び中和抗体の産生が認められたが、いずれも本薬の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

雌雄カニクイザルに、本薬 500、1,000 及び 5,000 $\mu\text{g/kg}$ 週 1 回、26 週間反復皮下投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね投与量依存的に増加し、投与 13 及び 26 週目の AUC_{0-24} より求めた AR は 1.05～1.65 であった ($n=15\sim16$ /時点、ただし 26 週目は $n=9\sim10$ /時点)。反復投与により本薬結合抗体及び中和抗体の産生が確認され、本薬結合抗体は本薬の薬物動態に概ね影響を及ぼさなかったものの、投与 4 週目に本薬中和抗体の産生が確認された 1 個体で、投与 13 週目の血清中濃度が投与 1 週目に比較して顕著に低下し、本薬の曝露が減少した。

(2) 分布

1) 組織内移行 (添付資料 4.2.2.3-1)

雌性ラットに、本薬の ^{125}I -標識体 300 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与し、投与 30 分後並びに 12、72 及び 168 時間後における組織中放射能濃度が測定された ($n=2$ /時点)。放射能濃度はすべての組織で投与 30 分後又は 12 時間後に最高値に達した。放射能濃度は、甲状腺を除いて血清で最も高く、次いで血液、細胞性画分、腎臓、骨髓、肝臓、脾臓、副腎、卵巣の順に高値を示し、他の組織にも広範囲に分布した。いずれの組織でも投与 168 時間後にも放射能は残存しており、最も高かったのは血清、最も低かったのは脳であった。また、トリクロロ酢酸 (以下、「TCA」) 不溶性画分中放射能は総放射能の 83.6～94.8%であり、検討した組織 (血清、脾臓、腎臓、肝臓、心臓及び卵巣) に存在する放射能の大部分は本薬の未変化体又は高分子画分であることが示唆された。

雌性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 300 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与した後の定量的オートラジオグラムから得られた放射能分布は、組織中濃度データと概ね一致した。投与 168 時間後の残存放射能は、高い順に腎臓、血液、腎髄質、甲状腺、肺、副腎等の組織で認められ、定量限界 (3.61 $\text{ng } ^{125}\text{I}$ -標識体相当/ g or mL) 未満だったのは、小脳、大脳、髄質、嗅葉、脊髄及び胃内容物であった。

2) 胎児移行 (添付資料 4.2.3.5.2-1)

妊娠 7 日目の雌性ラットに、本薬 10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ を妊娠 7、9、11、13、15、17 及び 19 日目に皮下投与したとき、妊娠 7 日目に対する 19 日目の母体血清中本薬濃度の AR は 0.373、0.761 及び 0.510 であった ($n=3$ /時点)。妊娠 19 日目の胎児血清中本薬濃度は母体血清中本薬濃度の約 50%であり、本薬は胎盤を通過すると考えられた。また、母体血清中及び胎児血清中の AUC_{0-48} 及び C_{max} はいずれも投与量の増加に対する比例関係以上に増加した。羊水中本薬濃度推移の個体間差は大きく、妊娠 19 日目における母体血清中本薬濃度の C_{max} に対する羊水中本薬濃度の C_{max} の割合は 11～44%であった。

(3) 代謝 (添付資料 4.2.2.4-1)

雌雄ラットに本薬の ^{125}I -標識体 300 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの血清中本薬濃度が、従来 ELISA (TMP を認識するポリクローナル抗体を用いた ELISA) 及び代謝試験用 ELISA (TMP 及びヒト Fc 領域をそれぞれ認識するポリクローナル抗体を用いた ELISA) を用いて測定された ($n=2$ /時点)。その結果、従来 ELISA で測定された血清中濃度は代謝試験用 ELISA での定量値

より低い推移を示したことから（図 1）、血清中には 2 本の TMP ペプチド鎖のうち、少なくとも 1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物が存在することが示唆された。更に、2 種の ELISA で測定した濃度値の差異は時間経過に伴い大きくなったことから、本薬の TMP ペプチド鎖は循環血中で経時的に切断されることが示唆された。

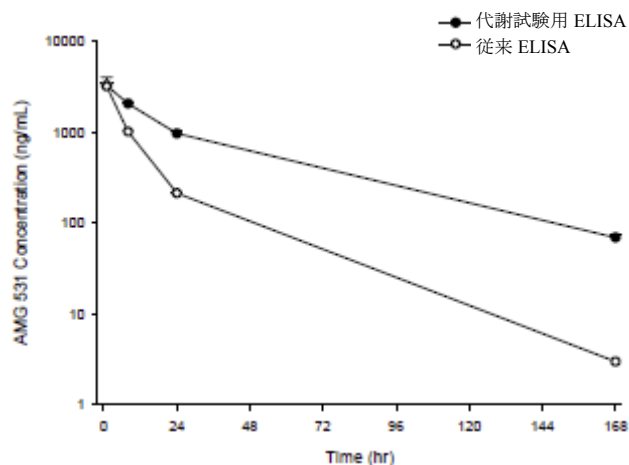


図 1：ラットに本薬 ^{125}I -標識体を単回静脈内投与した際の血清中濃度推移比較
(平均値、 $n=2$; 試験番号 102253) (提出資料一部改変)

なお、本薬はアミノ酸のみで構成されている遺伝子組換え蛋白質であり、「バイオテクノロジー一応用医薬品の非臨床における安全性評価」（医薬審第 326 号、平成 12 年 2 月 22 日）が考慮され、*in vitro* 代謝試験は実施されていない。

(4) 排泄（添付資料 4.2.2.3-1）

雌性ラットに本薬の ^{125}I -標識体 $300 \mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射能の 51.3%が尿中に、2.63%が糞中に排泄された（ $n=3$ /時点）。また、投与 168 時間後までに 87.7%が尿中に、6.56%が糞中に排泄された。尿及び糞中放射能中の総放射能に対する TCA 不溶性画分の割合はそれぞれ 10.7～11.3%及び 45.9～49.2%であったことから、排泄された放射能は主に遊離 ^{125}I 又はペプチド画分であると考えられた。

(5) その他の薬物動態試験

1) ラットにおける製剤間の血清中濃度推移の比較（添付資料 4.2.2.7-1）

雄性ラットに、本薬の凍結液剤及び凍結乾燥製剤 $30 \mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したときの各薬物動態パラメータの平均値は、 C_{\max} は 6.04 及び 6.12 ng/mL 、 t_{\max} は 24 及び 12 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 316 及び 285 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 25.5 及び 27.6 時間であった（ $n=8$ /時点）。

2) マウスにおける静脈内投与時の血清中濃度推移（添付資料 4.2.2.7-2）

雄性マウスに、本薬 30、100 及び $300 \mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、 CL 及び V_{ss} は、投与量の増加に伴いそれぞれ 43.3 から 11.5 mL/h/kg 及び 161 から 87.4 mL/kg に減少し、 AUC は 577 から 26,100 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ に増加、 $t_{1/2}$ は 6.14 時間から 15.0 時間に延長した（ $n=5$ /時点）。

3) 血小板減少マウスにおける血清中濃度推移 (添付資料 4.2.2.7-3、4)

マウスに、カルボプラチン 62.5 mg/kg を腹腔内投与し、更にその 1 時間後に 5 Gy の X 線を全身照射して、血小板減少を惹起させた。X 線照射 11 日後の血小板減少マウス (n=5/時点) に本薬 3 及び 30 µg/kg 単回静脈内投与したときの C_{max} は 13.5 及び 175 ng/mL、AUC は 90.7 (AUC_{0-∞}) 及び 1,010 ng·h/mL (AUC₀₋₂₄) であった。一方、無処置マウス (n=5/時点) に本薬 3 µg/kg 単回静脈内投与したときの血漿中濃度はほぼ全ての濃度値が定量限界未満となったが、本薬 30 µg/kg 単回静脈内投与したときの C_{max} は 178 ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 1,250 ng·h/mL であり、血小板減少マウスと同様であった。

4) 胎児性 Fc 受容体ノックアウトマウスにおける血清中濃度推移 (参考資料 4.2.2.7-5)

胎児性 Fc 受容体 (Fc-Rn) ノックアウト雄性マウス (n=3/時点) 及び野生型雄性マウス (n=3/時点) に、本薬 100 及び 1,000 µg/kg をそれぞれ単回静脈内投与したとき、ノックアウトマウスの血清中濃度は野生型マウスより低く推移し、野生型マウスでは投与 24 及び 96 時間後でも血清中濃度が検出されたのに対し、10 及び 20 時間後には検出限界 (1.774 ng/mL) 未満となった。

5) 脾摘ラットにおける血清中濃度推移 (添付資料 4.2.2.7-6)

脾摘後の雄性ラット (n=3/時点)、無処置雄性ラット (n=3/時点) 並びに偽手術雄性ラット (n=3/時点) に本薬 100 及び 1,000 µg/kg をそれぞれ単回静脈内投与したとき、脾摘群における AUC_{0-∞} は 16,100 及び 99,900 ng·h/mL、無処置群では 10,700 及び 101,000 ng·h/mL 並びに偽手術群では 11,100 及び 132,000 ng·h/mL であった。また、CL、V_{ss} 及び t_{1/2} についても各群で顕著な差異は認められなかった。

6) 腎臓摘出ラットにおける血清中濃度推移 (添付資料 4.2.2.7-7)

両腎を摘出した雄性ラット (n=4/時点)、無処置雄性ラット (n=4/時点) 並びに偽手術雄性ラット (n=4/時点) に本薬 30 及び 300 µg/kg を単回静脈内投与したとき、腎臓摘出群における本薬の AUC は、偽手術群に比較してそれぞれ 26 及び 80% 高かった。

<審査の概要>

(1) 代謝物の生物学的作用について

本薬には、少なくとも 1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物が存在することが示唆されており、未変化体に比べ少なくとも 1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物は長時間にわたり血清中に存在することが示唆されているとの申請者の説明を踏まえ、機構は、当該代謝物の生物学的作用について検討することの必要性について見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬及びこの代謝物の濃度推移について、2 種の ELISA で測定した濃度の差異は時間経過に伴い大きくなっており、本薬が血小板等の表面に発現している受容体より受容体介在性クリアランスによる消失を受けたものと推察される一方で、代謝物はペプチド鎖の欠落により受容体への親和性が低下し、本薬と同様の機構による消失が寄与しないため、未変化体に比べて長い消失半減期を示したものと考えられる。本薬の分子量が約 59,000 であるのに対して、この代謝物の分子量は約 55,000 であり、分子量の相違は小さいことから、高分子としての挙動は同様であるものの、受容体介在性クリアランスの影響の有無により濃度推

移に差が生じたものと考えている。したがって、1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物は受容体に結合しない、すなわち生物学的活性は無いものと推察される。

また、本薬投与による *in vivo* の薬効評価は、未変化体である本薬に加えて TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物を含めた評価である。正常ラットへ本薬の ^{125}I -標識体 $300\text{ }\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与した際、代謝物の血清中濃度は投与 7 日後で本薬の約 20 倍の濃度が存在したが、正常ラットへの同用量の単回静脈内投与により、血小板数の変化は投与後 9 日目に最大血小板数を示し、その後投与後 14 日目にかけて減少し、22 日目にはベースラインに戻ることが確認された。この反応は、同時に実施した本薬の $100\text{ }\mu\text{g/kg}$ 単回静脈内投与時と比べても顕著に延長しないことから、血清中に残存する代謝物の薬効への寄与は低いと考えられた。なお、マウス *in vivo* で、本薬及び 2 本鎖の FcTMP (各 Fc 領域に TMP が 1 つずつ結合したもの) は血小板増加作用を示したが、本薬に比べて FcTMP の薬理活性は弱く、一方、TMP 又は TMP-TMP 鎖のみでは薬理活性を示さなかった。以上より、1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物の薬理活性は本薬に比べて顕著に弱い、又は薬理活性を示さないと考えている。

以上より、1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物は生物学的活性がない可能性が考えられたため、代謝物の生理活性の検討は行わなかった。

機構は、申請者が説明したような 1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物の薬理活性が弱い、あるいは薬理活性を示さないことを示唆するデータがあることも踏まえ、ラットにおいて認められた少なくとも 1 本の TMP ペプチド鎖が欠落した代謝物の血清中濃度の遷延が臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

(2) 本薬の排泄経路としての腎の寄与について

機構は、本薬の排泄経路として腎の寄与が示唆されていること、及び腎機能障害患者における本薬の薬物動態は検討されていないことを踏まえ、腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性について見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の ^{125}I -標識体をラットに静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中への放射能の累積排泄率は 87.7%であったが、そのうち高分子の状態を反映していると考えられる TCA 不溶性画分の割合は投与放射能の 10.7~11.3%であったことから、尿中に排泄された放射能の大部分は、標識した蛋白質から脱離した遊離 ^{125}I 又は部分的に切断された低分子ペプチド等と考えられ、尿中に本薬の ^{125}I -標識体として排泄される割合は低いと考えている。両腎を摘出したラットに本薬 30 及び $300\text{ }\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与した際の AUC は、偽手術群と比べてそれぞれ 26 及び 80%高く、腎臓を摘出したことにより投与量依存的に曝露が変化することが確認された。本薬の血清中濃度の消失には血小板表面上の受容体を介した飽和性の CL が関与していると考えられるが、両腎を摘出したラット結果より、高用量では腎排泄過程の寄与が増加すると考察した。しかしながら、臨床における本薬の最大投与量は $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ であり、非臨床試験で検討した投与量に比べて低いことから、腎排泄過程の寄与は小さいと考えられる。したがって、臨床投与量においては腎機能障害によって本薬の曝露量が顕著に変動する可能性は低いものと考えている。

以上より、腎機能障害が本薬の曝露に影響を及ぼす可能性は完全には否定できないが、臨床投与量においては腎機能障害の有無による薬物動態的な変動は小さいと推察されることから、腎機能障害患者への注意喚起の必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、臨床投与量における腎排泄過程の寄与は小さいと説明しているが、血小板が減少している本薬の適応患者では、健康成人より本薬の血漿中濃度が高く、臨床用量より低い用量でも血小板表面上の受容体を介した CL が飽和している可能性もあることから、腎排泄過程の寄与が小さいとは結論できないと考える。また、尿中排泄されるのは、本薬が部分的に切断された低分子ペプチド等が多いとの申請者の説明であるが、ヒトにおける血清中の代謝物濃度の推移は不明であること、臨床試験において腎機能障害患者への投与経験はないことも踏まえ、腎機能障害患者に対する十分な注意喚起が必要と考えるが、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、免疫原性試験及び製剤比較試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1、4.2.1.3-1）

単回投与毒性試験として、SD ラットにおける皮下投与毒性試験（4.2.3.1-1）及び雄性カニクイザルにおける静脈内投与による心血管系に対する影響を検討する試験（4.2.1.3-1、安全性薬理試験）が実施された。概略の致死量は、ラットでは 1,000 µg/kg 超、カニクイザルでは 5,000 µg/kg 超と判断された。投与後、ラット及びカニクイザルともに本薬の薬理作用に基づく血小板数の増加が認められ、ラットでは赤血球パラメータの変化（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低値、平均血小板容積の高値並びに平均赤血球血色素量の高値）、脾臓重量の高値及び脾臓での髄外造血が認められ、カニクイザルでは平均赤血球容積の低値傾向が認められた。

(2) 反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4）

反復投与毒性試験として、SD ラット（4 週間）、アカゲザル（4 週間）、雌性カニクイザル及びアカゲザル（4 週間）並びにカニクイザル（13 週間及び 26 週間）における皮下又は静脈内投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても本薬群では薬理作用による血小板数の増加が認められ、それに関連すると考えられる、赤血球系パラメータの変化（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低値、平均血小板容積の高値（ラットのみ）又は低値（サルのみ）、網赤血球数の低値又は高値）、脾臓重量の高値と脾臓における髄外造血、骨髄における巨核球増加が認められた。その他、血液学的検査においては、好中球及び好酸球（ラットのみ）、単球（ラット及びアカゲザルのみ）並びにリンパ球の高値による白血球数の高値等が認められた。ラットでは、大腿骨及び胸骨の過骨症又は骨髄線維化が認められたが、休薬により回復性を示した。

本薬の結合抗体及び中和抗体の産生がすべての動物種で認められ、ラットでは中和抗体が産生された動物で薬理作用（血小板数の増加）の減弱が認められた。また、TPO 結合抗体の産生がカニクイザル（26 週間）で 1 匹に認められたが、TPO に対する中和活性は確認されなかった。

カニクイザル（26 週間）及びアカゲザル（28 日間）の無毒性量（5,000 µg/kg）における AUC（20,100 及び 66,300 ng·h/mL）とヒトに本薬 5～7 µg/kg を皮下投与した際の AUC（13.9～28.5 ng·h/mL）の 705.3～4,769.8 倍であった。ラットにおける無毒性量は最低投与量以下とされた。

1) ラットにおける 4 週間反復皮下/静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラット (各 n=10~15) に、本薬 0 (媒体、以下の試験においても同じ)、10、30 及び 100 µg/kg を皮下に、100 µg/kg を静脈内に週 3 回、4 週間投与したとき、投与開始 10~30 日で、本薬投与全群において、本薬投与に関連したと考えられる死亡が 13 例認められた (試験群 5 例、サテライト群 (各群雌雄 n=32) 8 例)。10 µg/kg 以上の群で、体重増加抑制 (雄)、赤血球パラメータの変化、血小板凝集能の亢進、骨髄の巨核球過形成、10 µg/kg 以上の群の雌及び 30 µg/kg 以上の群の雄で脾臓の巨核球過形成、肝臓の巨核球浸潤、血管内好酸性物質増加並びに大腿骨骨髓線維化、30 µg/kg 以上の群で白血球数の高値、脾臓における重量の高値及びリンパ球の減少、肝臓の髄外造血、肺の巨核球浸潤及び大腿骨過形成骨、100 µg/kg 群で血漿中フィブリノゲンの高値、脾臓の大型化及び髄外造血亢進、胸骨の過形成骨症が認められた。投与部位においては、真皮の慢性炎症、表皮の壊死、筋層への単核細胞浸潤、筋線維の再生像及び皮下の単核細胞浸潤が群で認められた。これらの所見は、脾臓重量の高値を除き 4 週間の休薬後に回復した。

以上より、無毒性量は、10 µg/kg/回 (30 µg/kg/週) を下回ると判断された。

2) アカゲザルにおける 4 週間反復皮下/静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

雌雄アカゲザル (各 n=3~5) に、本薬 0、500、1,000 及び 5,000 µg/kg を皮下に、0 及び 5,000 µg/kg を静脈内に週 3 回、4 週間投与したとき、500 µg/kg 以上の群で、血液学的検査値の変動、大型血小板の出現、血小板凝集能の亢進、骨髄の巨核球過形成、500 µg/kg 以上の群の雄及び 1,000 µg/kg 以上の群の雌で有核赤血球の出現が認められた。1,000 µg/kg 以上の群の雌で、卵巣の大型化、嚢胞様卵胞及び多胞状卵胞が認められ、これら卵巣の変化が認められた動物では、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン及び/又は黄体ホルモンが高値を示した。5,000 µg/kg 群で脾臓重量の高値、胸腺リンパ球の減少を伴う胸腺重量の低値、赤血球系前駆細胞の減少による赤血球系低形成性変化が認められた。5,000 µg/kg 静脈内投与群でフィブリノゲンの高値及び乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) の高値傾向並びに胸腺リンパ球の減少を伴う胸腺重量の低値が認められた。また、皮下投与部位に、血管周囲単核細胞浸潤及び炎症性変化等が認められた。これらの所見は、投与部位における血管周囲単核細胞浸潤を除き、4 週間の休薬後に回復又は回復傾向を示した。

本試験において認められた変化は本薬の薬理作用によるとされ、無毒性量は 5,000 µg/kg/回 (15,000 µg/kg/週) 以上と判断された。

3) 雌性カニクイザル及びアカゲザルにおける 4 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3)

雌性カニクイザル (n=6~8) に、本薬 0、100、300、500、5,000 µg/kg、雌性アカゲザル (n=8) に本薬 0 及び 5,000 µg/kg を週 3 回、4 週間皮下投与した。カニクイザルでは、100 µg/kg 以上の群で、骨髄巨核球過形成、500 µg/kg 以上の群で網赤血球数の高値、骨髄細胞数の低値、5,000 µg/kg 群で白血球数の高値、プロトロンビン時間 (以下、「PT」) の延長、LDH の高値、尿検査における β₂-ミクログロブリンの高値、肺の巨核球浸潤及び血管内好酸性物質増加、顎下リンパ節における髄外造血が認められた。これらの所見はアカゲザルでも認められ、アカゲザルでは、さらに活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、クレアチニンホスホキナーゼ (CPK)

及び尿検査における N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) の高値、ホルモン検査における、プロゲステロンの高値及びエストラジオールの高値傾向等が認められた。また、カニクイザルでは、100 及び 300 µg/kg 群の各 1 例で卵巣の大きさの左右不均衡が認められ、100 µg/kg 群の 1 例の左卵巣は重量の高値を示し、奇形腫が存在していた。また、投与部位においては、出血、炎症性細胞浸潤、単核細胞浸潤が認められた。これらの所見は、投与部位における血管周囲単核細胞浸潤を除き 4 週間の休薬後に回復又は回復傾向を示した。

本試験において、血球系パラメータの増加は本薬の薬理作用によるとされ、カニクイザルでは無毒性量は 500 µg/kg/回 (1,500 µg/kg/週) と判断された。

4) カニクイザルにおける 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-4)

雌雄カニクイザル (13 週間まで各 n=8、26 週間まで各 n=5) に、本薬 0、500、1000 及び 5,000 µg/kg を 週 1 回、13 及び 26 週間皮下投与した。500 及び 5,000 µg/kg 群の雌において 平均血小板容積の低値、500 µg/kg 以上の群で塊状血小板、巨大血小板等血小板形態の変化、1,000 µg/kg 以上の群で白血球の高値 (雄)、顎下リンパ節における巨核球浸潤等が認められた。また、本薬群においては、投与部位の血管周囲に単核細胞浸潤が認められた。

これらの所見は、投与部位における血管周囲単核細胞浸潤を除き 8 週間の休薬後に回復又は回復傾向を示した。

本試験において認められた変化は本薬の薬理作用によるとされ、無毒性量は 5,000 µg/kg/回 (5,000 µg/kg/週) を上回る用量と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は大腸菌で産生されたヒト IgG1 の Fc 領域及び TPO 受容体との結合領域を有する遺伝子組換え蛋白質であり、アミノ酸のみで構成されているため、DNA 及び染色体構成成分に直接作用する可能性はないと考えられたことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

げっ歯類においては、中和抗体が産生され、TPO 受容体への刺激継続が困難になるため、長期反復投与試験を実施しても安全性に関する追加情報は得られないと考えられたことから、がん原性試験は実施されていない。

本薬が腫瘍発生を誘発する可能性、既存腫瘍の成長を促進する可能性について、申請者は以下のように考察した。ヒトの固形がん細胞株の一つである肝癌細胞株 Hep3B に TPO 受容体の mRNA の発現が確認されている (Columbyova L et al. *Cancer Res.* 55: 3509-12, 1995) が、*in vitro* において TPO 及び本薬は Hep3B 細胞の増殖を刺激しなかったことから (「3. (i) (2) 4) TPO 受容体 mRNA 発現肝臓がん細胞株 Hep3B に対する作用」参照)、Hep3B に発現する TPO 受容体の mRNA は機能していないと考えられる。また、カニクイザルの 26 週間反復投与毒性試験では、TPO 受容体の刺激に由来する骨髄の巨核球の増加が認められたが、その他の器官においては、過形成性の病変は認められていない。以上より、本薬は長期反復投与において正常組織から腫瘍を誘発する可能性は低いと考えられた。なお、TPO は、急性骨髄性白血病細胞に対して *in vitro* で、増殖促進作用を示すが、このような作用を示唆する有害事象は臨床試験では発現していない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット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 4.2.3.5.1-1）

雌雄 SD ラット（各 n=25）に、本薬 0、10、30 及び 100 µg/kg を、雄動物では、交配 4 週前から剖検前日まで、雌動物では、交配 2 週前から剖検前日（妊娠 14～16 日）まで週 3 回皮下投与した。投与期間中にサテライト群も含めた本薬投与全群の雌雄各 1 例に死亡又は瀕死状態による切迫屠殺が認められた。30 µg/kg 群の切迫屠殺例では、背彎姿勢、斜視、被毛粗剛、眼及び鼻からの分泌物、並びに顕著な体重減少が認められた。雌の死亡例では、いずれも交配前の採血が死亡の誘因と考えられた。雌雄ともに、血小板数の高値及び脾臓の大型化、結合抗体及び中和抗体の産生が認められた。雄性ラットでは、30 µg/kg 以上の群において体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められ、雌性ラットでは、30 µg/kg 群で交配前 4～8 日に摂餌量及び体重増加の低値が認められたが、生殖能及び胚発生への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に対しては 10 µg/kg/回（30 µg/kg/週）、生殖能及び初期胚発生に対しては 100 µg/kg/回（300 µg/kg/週）超と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラット（n=25）に、本薬 0、10、30 及び 100 µg/kg を、妊娠 7～19 日まで隔日皮下投与したとき、30 µg/kg 以上の群で脾臓の大型化が認められた以外に、母動物及び胎児に本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対して、いずれも 100 µg/kg/回（300 又は 400 µg/kg/週）超と判断された。

なお、本試験の用量設定試験（4.2.3.5.2-1）において、本薬の胎児移行性が確認されている。

3) マウス胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-3）

妊娠 CD1 マウス（n=8）に、本薬 0、3、10、30 及び 100 µg/kg を、妊娠 6～15 日まで週 3 回皮下投与したとき、100 µg/kg 群で体重増加抑制が認められ、1 例で脾臓の大型化及び肝臓の黄褐色域が認められた。3 及び 100 µg/kg 群で着床後胚損失率の高値傾向及び早期吸収胚の高値が認められ、100 µg/kg 群における 1 腹当たりの平均生存胎児数は低値となった。3 µg/kg 群では死亡胎児が 1 例認められたが他の群では認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生についての無毒性量は、いずれも 30 µg/kg/回（90 µg/kg/週）と判断された。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）（添付資料 4.2.3.5.2-4）

妊娠 NZW ウサギ（n=5）に、本薬 0、10、30、60 及び 100 µg/kg を妊娠 7～19 日まで隔日で反復皮下投与したとき、100 µg/kg 群で、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。胎児の外表検査において、100 µg/kg 群の 1 例で奇形（皮膚形成不全、欠指及び腹壁破裂）が認められたが、1 例のみの発生であることから偶発的と判断された。なお、血小板数増加作用が軽微であったことから、ウサギは本薬の毒性評価に不適切な動物と判断され、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

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=44）に、本薬 0、10、30 及び 100 µg/kg を妊娠 6 日～授乳 20 又は 21 日まで隔日で反復皮下投与した。各群 24 匹の動物を用いて試験を開始し、本薬の中和抗体陽性動物及び陰性動物数を確認し、それぞれ 16～20 匹確保できるように、13 週間後にさらに各群 20 匹の動物を追加して、同じ試験を実施した。抗体陰性母動物において、30 µg/kg 群の 3 例及び 100 µg/kg 群の 1 例で授乳終了期の採血後に死亡が認められた。本薬投与動物では、妊娠期間がわずかに延長した。抗体陰性母動物では、10 µg/kg 群以上で一過性の体重増加抑制、30 µg/kg 以上の群で、脾臓の大型化、100 µg/kg 群で、体重増加抑制及び授乳期間中の摂餌量の減少、全胚吸収（3/14 例）、1 腹当たりの平均生存出生児数の低値及び死亡産児数の高値、授乳 4 日生存率の低値が認められた。抗体陽性母動物においてはこれらの変化の程度は弱い又は認められなかった。

以上より無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 30 µg/kg/回（90 又は 120 µg/kg/週）、母体機能に対して 100 µg/kg/回（300 又は 400 µg/kg/週）、F₁ 出生児に対して 30 µg/kg/回（90 又は 120 µg/kg/週）と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、反復皮下及び静脈内投与毒性試験における投与部位の検査においては、異種蛋白質を投与したことによる免疫反応病変と考えられる慢性炎症性変化が認められたが、細胞障害による局所刺激性を示唆する所見は認められなかったとされた。

2) 免疫原性試験（添付資料 4.2.3.7.1-1）

雌性 BD-F1 マウスに本薬 50 µg/kg を単回皮下投与し投与後 21 日まで毎日血小板数及び抗体産生を検討したとき、投与後 1 日から TMP 結合抗体、6 日から Fc 領域結合抗体、11 日から本薬結合抗体が認められ、TPO 結合抗体は 9、10 及び 21 日に認められた。雌性 BD-F1 マウスに本薬 100 µg/kg を 21 日毎に 4 回皮下投与したとき、TMP 結合抗体、本薬結合抗体及び Fc 領域結合抗体が認められたが PEG-rHuMGDF 結合抗体は認められず、本薬 50 µg/kg を 21 日毎に 4 回皮下投与したとき、TMP 結合抗体及び本薬結合抗体が認められたが TPO 結合抗体は認められなかった。また、本薬 50 µg/kg を皮下投与し 21 日後から本薬 50、100、500 及び 1,000 µg/kg を 21 日毎に 6 回皮下投与したとき、TMP 結合抗体及び本薬結合抗体が認められたが TPO 結合抗体は認められなかった。いずれの試験においても反復投与により血小板数増加の程度は、初回投与時に比べ 2 回目以降減弱したが、1,000 µg/kg 投与群では減弱しなかった。以上より、本薬に対する抗体の産生が本薬の薬理作用を減弱させることが明らかとなったが、血小板数減少に至る個体は認められず、内因性 TPO に対する中和抗体は産生されないと判断された。

3) 組織交差反応性試験（添付資料 4.2.3.7.7-1）

ヒト及びカニクイザル組織並びにヒト巨核球由来細胞株を用いて、評価用免疫組織化学法の条件検討のための予備試験が実施されたが、本薬の結合部位は免疫組織化学的方法では検出不能と判断されたため、組織交差反応性試験は実施されていない。

4) 製剤比較試験

開発過程において、非臨床試験及び初期の臨床試験においては、本薬の凍結液剤が用いられたが、その後凍結乾燥製剤の開発を行ったことから、ラット単回皮下投与における両製剤の薬物動態及び薬理作用（血小板数増加）について比較試験が実施された。これらの試験では死亡を含む一般状態の変化は認められず、製剤間の毒性学的反応に差はないと判断された。

<審査の概要>

(1) 過度の血小板数増加について

機構は、ラットを用いた各種毒性試験において死亡・一般状態の悪化等が認められており、4週間反復投与毒性試験での死亡発現用量（10 µg/kg/回）、皮下投与における本薬の曝露量は臨床使用時の最高用量（10 µg/kg/回）における曝露量を下回っていること、サルにおける試験結果より本薬投与による血小板数が高値となった際に血液凝固が誘発される危険性は否定できないと申請者は説明していることから、本薬のヒトに対する安全性及び血栓症のリスクを有する患者に対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。ラットを用いた各種毒性試験において、体重増加抑制に影響を及ぼすと考えられる明確な毒性変化は認められていないことから、体重増加抑制及び摂餌量の減少は血小板数の過度の増加とそれが長期間維持されることが原因であり、その機序として以下の点を考えている。①血液中血小板数の増加に伴う循環血量増加の影響：本薬と同様に rPEG-rHuMGDF を投与したラットにおいては、血小板の増加と赤血球パラメータの低下が認められ、この低下の理由の一つとして循環血液量と血漿量の増加が示唆されている（Harada K et al. *J Pharmacy and Pharmacol.*51(7): 841-6, 1999）。本薬においても血小板の急激な増加による循環血量増加が動物の全身状態の悪化をもたらし、摂餌行動が抑制されたと考えている。②血小板増加に伴う血液粘性増加の影響：血小板の過剰な状態で血液粘稠度が増加し、潜在的な血液凝固能の亢進や末梢での循環障害が起こる可能性が考えられる。また、本態性血小板血症では、微小血管の循環不全や梗塞によると考えられている血管運動症状（頭痛、めまい、耳鳴、知覚異常等）の発現が報告されている（Dan Ket al. *Int J Hematol.*83(5): 443-9, 2006、Tefferi A et al. *Mayo Clin Proc.*76(1): 22-8, 2001）。本薬においても、同様に潜在的凝固能の亢進による血管運動症状類似の症状により、摂餌行動が抑制された可能性を考えている。

死亡動物については、多くが採血当日及びその翌日に死亡していることから、採血の実施が死亡発生の引き金となっている可能性が示唆される。ラット 4 週間反復投与試験での血小板数は、投与後 10 日で 10 µg/kg 皮下投与群で媒体群の 2～2.5 倍、100 µg/kg 皮下投与群で 3.5～3.9 倍であった。死亡はいずれも投与開始後 1 週間以上経過した後の血小板数がピークとなる時期付近に発生していることから、血小板数増加との関連性が示唆される。本薬を投与されたラットは血小板数が高い状態にあり、死亡動物では死因に結びつくような血栓や梗塞又は多発性の微小血栓は認められなかったが、一部の動物において大型血管内に凝固した血液成分と考えられる好酸性物質が認められたことから血液凝固能が潜在的に更新していると考えられ、採血による血管損傷刺激や保定によるストレス等が血液凝固能を刺激し、播種性の微小血栓形成やそれに伴う血管運動症状等を引き起こして急性死に至ったと考えている。

ラット 4 週間反復投与毒性試験では、死亡発現最低用量における本薬の血中濃度は定量限界未満であり、曝露量との関連性は考察できないが、臨床使用時には血小板数をモニターし適切な範

囲に維持することでリスクを回避できると考える。添付文書（案）では顕著な高血小板血症の発現リスクを回避するために血小板数を定期的に測定し、血小板数に基づいて本薬の用量調整を実施することを明記しており十分な注意喚起がなされていると考える。

機構は、以下のように考える。添付文書（案）において、血栓症又は血栓塞栓症に対する注意喚起や血小板数に基づいて用量調整を実施することが記載されているものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、ヒトにおいて血小板数の急激な増加により血栓症や血管運動症状が発現する可能性があること及び臨床試験での症例数が限られていたことを踏まえ、十分な注意喚起を行い臨床使用時には血小板数を慎重にモニターすべきである。また、製造販売後調査においても安全性について引き続き注意深く評価していく必要があると考える。

(2) がん原性について

機構は、ラットにおいて認められた骨髄線維化及び過形成骨症は、巨核球造血の亢進により transforming growth factor β （以下、「TGF- β 」）及び platelet derived growth factor（以下、「PDGF」）が増加したことによると申請者が考察していることから、本薬投与により巨核球から放出された TGF- β や PDGF に起因した腫瘍性変化が発生する可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。18 ヶ月齢の TPO 過剰発現トランスジェニックマウスによる試験報告においては、血中の TGF- β 及び PDGF-BB 濃度が野生型マウスより増加しているにも関わらず、腫瘍性変化は認められていない（Shimoda HK et al. *Am J Hematol* 82: 802-6, 2007）。この試験では、本薬のラット反復投与毒性試験と同様な骨髄等の変化が認められていることから本薬を反復投与した際の予測モデルになると考えられ、この結果から本薬投与によって増加した TGF- β 及び PDGF が腫瘍発生に影響を与える可能性はないと考えられる。また、本薬の毒性試験においては TPO 過剰発現トランスジェニックマウスで認められたメサングウム増殖性腎症は認められていないことから、TGF- β 及び PDGF が骨髄中に増加していたとしても、その程度は全身的には生物学的反応をもたらさないレベルと考えられる。さらに、サルやヒトでは、本薬の投与による骨髄線維化が認められていないことから、本薬投与によって増加する TGF- β 及び PDGF は、二次的に骨髄線維化や過形成骨症を引き起こすものの、増加の程度は低く、それらが腫瘍発生や転移に影響を与えるとしても、臨床使用時の用量では腫瘍発生や転移に影響を与えないレベルにとどまると考えている。

機構は、以上の申請者の回答を概ね了承するものの、本薬による腫瘍発生は否定できないことから、製造販売後調査においては、TGF- β 及び PDGF に対する最新の知見や臨床における長期使用時のデータについて情報収集し、慎重に検討していく必要があると考える。

(3) 骨髄線維化について

機構は、ラットにおいて認められた骨髄線維化を誘発する本薬の投与量及び投与期間の閾値並びに回復可能な病変の程度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。ラットにおける用量依存的な骨髄線維化について、中和抗体発現による薬理作用の減弱が認められたことから、投与量・期間の閾値の特定は困難であるが、過形成骨症も含め、骨髄線維化は休薬により回復しており可逆性と考えられる。増加した線維の種類を特定しておらず成熟コラーゲン線維が増殖していた可能性もあるが、これらの変化は完全に回復していることから、ヒトの骨髄線維症とは異なる反応であると考えられる。また、サルにおい

てはコラーゲン線維の増生を伴う骨髄線維化は認められなかったことから、本薬の巨核球・血小板数増加作用と骨髄線維症の発症までには安全域が存在すると思われる。

機構は、骨髄線維症については添付文書（案）において注意喚起されているものの、本薬の薬理作用を踏まえれば、ヒトにおける骨髄線維症の発現は否定できないこと及び臨床試験での症例数が限られていたことを踏まえ、製造販売後調査において引き続き情報収集し、慎重に検討していく必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血清中の本薬濃度及び内因性トロンボポエチン（以下、「eTPO」）濃度は、ELISA により定量された。

(1) 製剤間のコンパラビリティ比較

本申請における臨床試験では、初期臨床試験用の製造工程により生産された P1 製剤と上市用の製造工程により生産された P2 製剤が使用された。P1 製剤と P2 製剤を使用した際の薬物動態及び薬力学のコンパラビリティは、海外 20030213 試験における 2 つの部分集団（Subset A 及び Subset B）で検討された。

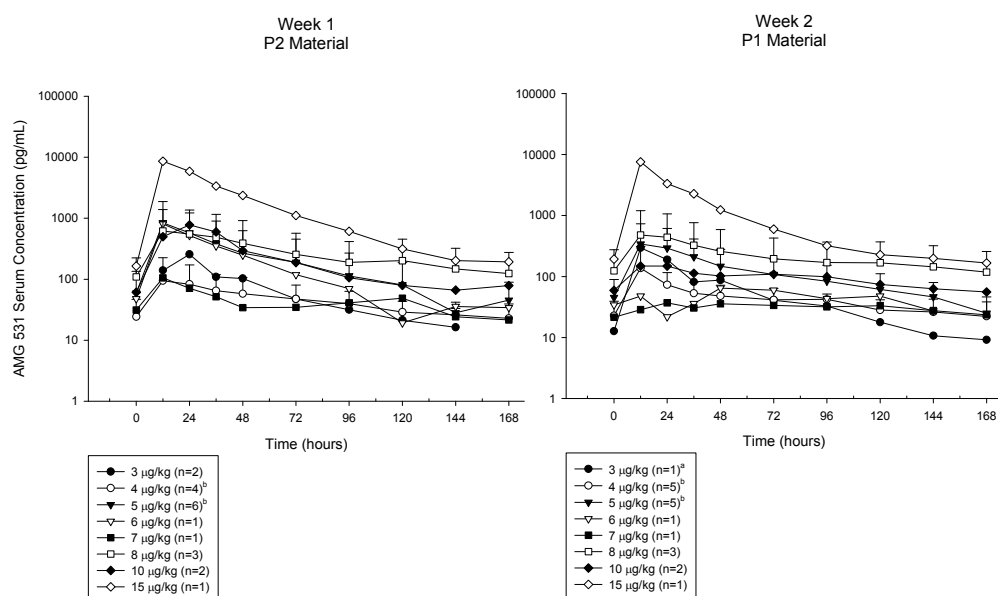
1) 20030213 試験の Subset A（薬力学のコンパラビリティ）

血小板数を 50,000 / μ L 超、250,000 / μ L 以下に維持するために被験者毎に投与量を調節し、本薬の P1 製剤を週 1 回、少なくとも 20 週間皮下投与された後、同一用量の P2 製剤に切替えられ、P2 製剤初回投与後、被験者毎に投与量が調節され、少なくとも 3 ヶ月間試験が継続された 22 例の ITP 患者が対象とされた。切り替え前の投与量は 1.0～17.0 μ g/kg、切り替え後の投与量は 0.2～17.0 μ g/kg であった。製剤切替え前（P1 製剤）及び切替え後（P2 製剤）の 30 日間に週 1 回測定された血小板数は、111,130 \pm 76,190（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 113,910 \pm 82,280 / μ L、投与量は 7.58 \pm 5.82 及び 7.43 \pm 5.89 μ g/kg であり、救援療法使用（副腎皮質ステロイド、ヒト免疫グロブリン G 静注（以下、「IVIgG」）治療等）の報告があった被験者割合及び 1 回以上投与量の変更が必要であった被験者割合は、P1 製剤と P2 製剤の両群でほぼ同様であった。

2) 20030213 試験の Subset B（薬物動態のコンパラビリティ）

20030213 試験に登録され、P2 製剤 3 μ g/kg 以上の皮下投与を少なくとも 3 回連続して受けている ITP 患者を対象として、投与第 1 週目（1 日目）に本薬の P2 製剤を、投与第 2 週目（8 日目）に本薬の P1 製剤を P2 と同一用量を皮下投与し、各被験者から 15 日間連続して 19 時点で採血が実施された（n=19）。本薬の投与量範囲は 3～15 μ g/kg であった。

P1 製剤及び P2 製剤投与時の血清中本薬濃度の推移は、図 2 のとおりである。



a : 投与第2週目6サンプルの臨床検体の取扱いに問題があったため測定せず

b : 投与第1週～投与第2週目に投与量の変更が行われた

図2：P1製剤及びP2製剤の血清中本薬濃度推移（平均値+標準偏差）（提出資料一部改変）

本薬の薬物動態には eTPO と同様に、血小板表面上及び巨核球系細胞表面上の TPO 受容体を介した、受容体介在性クリアランスが関係していると考えられることから（Li J et al. *Br J Haematol* 106: 345-56, 1999）、製剤（P1 製剤と P2 製剤）を固定効果、被験者をランダム効果として取り扱い、血清中本薬濃度に対する血小板数の影響を考慮するために、共変量として投与前血小板数を設定した混合効果モデルを用いて、薬物動態のコンパラビリティが評価された。本解析に用いられた混合効果モデルは以下のとおりである。

$$\log(\text{AUC}) = \text{被験者} + b \times \log(\text{投与前血小板数}) + \text{製剤} + \varepsilon$$

$$\log(\text{C}_{\max}) = \text{被験者} + b \times \log(\text{投与前血小板数}) + \text{製剤} + \varepsilon$$

解析の結果、P1 製剤に対する P2 製剤の AUC の平均値の比の点推定値は 1.17 であり、比の 90%信頼区間は 0.98～1.41、 C_{\max} の平均値の比の点推定値は 1.33 であり、比の 90%信頼区間は 1.01～1.74 であった。

<審査の概要>

国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験では、市販予定の P2 製剤が使用されたのに対し、海外第Ⅲ相試験において P1 製剤が使用されていたが、機構は、P1 製剤と P2 製剤の違いについて、以下のように考える。本薬の薬物動態は、本薬が投与された被験者の血小板数の影響を受けることから、製剤間の生物学的同等性を、本薬のバイオアベイラビリティの比較から示すことは困難である。しかしながら、血小板数を指標とした薬力学的作用比較及びモデル解析を利用した薬物動態比較により、P1 製剤と P2 製剤の薬物動態は同様であることが示唆され、P1 製剤を使用した臨床試験を参考にすることにあたり、製剤の違いが問題にはならないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

本申請において提出された臨床試験のうち、健康成人を対象とした 2 試験、並びに ITP 患者を対象とした用量設定試験である 20000137B 試験 (海外)、第Ⅲ相試験である 3 試験 (国内: 200000216 試験、海外: 20030105 及び 20030212 試験)、長期継続試験である 2 試験 (国内: 200000113 試験、海外: 20030213 試験)、第Ⅲb 相試験である 2 試験 (海外: 20060131 及び 20040209 試験) 及び小児慢性 ITP 患者を対象とした 20060195 試験 (海外) において、血清中本薬濃度が測定されていた。以下に、薬物動態及び薬力学の評価が可能であった主な試験成績を示す。

(1) 健康成人における検討

1) 国内第Ⅰ相試験 (添付資料 5.3.4.1-2 : 試験番号 20040134)

健康成人男性 24 例 (各群 8 例) に本薬 0.3、1 及び 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与し、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の血清中本薬濃度が測定されたが、定量下限値 (18 pg/mL) 以上であったのが 2 例 (計 6 時点) であったため、薬物動態パラメータの算出はできなかった。

本薬及びプラセボを単回皮下投与したときの血小板数の推移は、図 3 のとおりである。

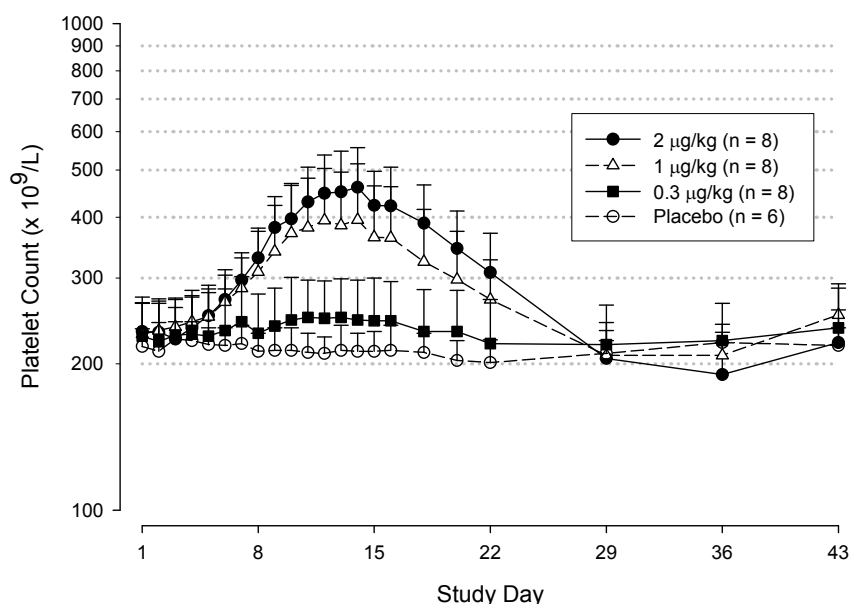


図 3 : 健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血小板数の推移
(20040134 試験、平均値+標準偏差) (提出資料一部改変)

なお、本薬 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与時に、2 回連続して血小板数がベースライン値の 2 倍以上に増加した被験者が 2 例以上 (3 例) 認められたことから、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ への増量は行われなかった。

2) 海外第Ⅰ相試験 (添付資料 5.3.4.1-1 : 試験番号 20000109)

健康成人男性 12 例 (各群 4 例) に、本薬 0.3、1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与直後の血清中本薬濃度 (以下、「 C_0 」) は $2,810 \pm 1,170$ 、 $12,900 \pm 1,760$ 及び $211,000 \pm 32,000$

pg/mL、 AUC_{0-t} は 669 ± 732 、 $26,500 \pm 19,000$ 及び $1,520,000 \pm 260,000$ pg·hr/mL、 $t_{1/2}$ は 1.50 ± 2.83 、 2.41 ± 1.56 及び 13.8 ± 3.89 時間であった。

健康成人男性 12 例（各群 4 例）に、本薬 0.1、0.3 及び 1 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したとき、すべての被験者のすべての採血時点で血清中本薬濃度は定量下限値（18 pg/mL）未満であった。

健康成人男性 8 例に本薬 2 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したとき、5 例の一部の採血時点で定量可能な血清中本薬濃度が得られ、 C_{\max} が投与後 24～36 時間に認められたが、 $t_{1/2}$ 及び F は算出できなかった。

本試験の血小板数のベースライン値の平均値は、201,000～259,000 / μL であった。健康成人に本薬を単回静脈内及び皮下投与したときの血小板数は、用量依存的に増加した。血小板数は、静脈内及び皮下投与ともに、投与後 11～15 日目に最高値に達した。その後、投与後 27 日目にベースライン血小板数レベルに復した。静脈内及び皮下投与共に、投与量 1 $\mu\text{g/kg}$ が最小有効用量（血小板数の規定測定時点で 2 回連続してベースライン値に対して血小板数が 1.5 倍以上に増加した被験者が 2 例認められた投与量と定義）であると判断され、本試験以降に実施する ITP 患者を対象とした臨床試験の初期用量は 1 $\mu\text{g/kg}$ 皮下投与と設定された。

(2) 患者における検討

1) 国内臨床試験（添付資料 5.3.5.2-2、試験番号：200113）

国内長期継続試験（200113 試験）に登録され、投与日の血小板数が 50,000 / μL 以上の成人慢性 ITP 患者 4 例の血清中本薬濃度が測定された。本薬 5～7 $\mu\text{g/kg}$ 投与後の血清中濃度推移（個別値）は図 4 のとおりである。

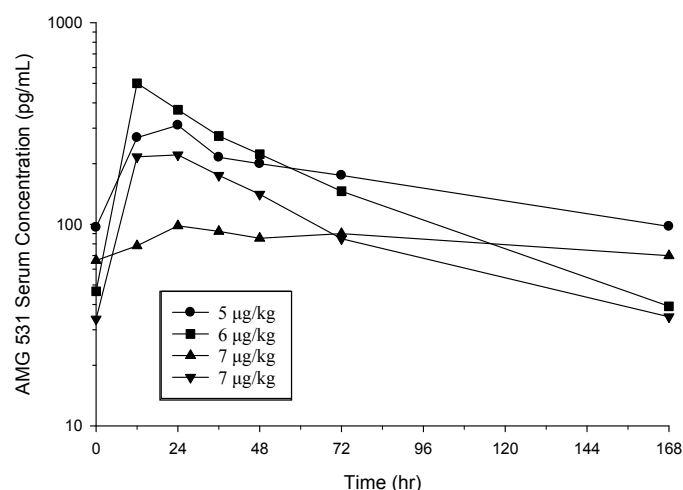


図 4：成人慢性 ITP 患者に本薬を週 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度の個別推移

(200113 試験)（提出資料一部改変）

AUC_{0-168} 及び C_{\max} に用量依存性は認められず、血小板数との相関も認められなかった。4 例中 3 例の $t_{1/2}$ は 47.6～116 時間であった（1 例では、算出できなかった）。

2) 海外臨床試験

①20030105 試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

本薬が週 1 回皮下投与された脾摘施行後の成人 ITP 患者 8 例より得られた血清 15 サンプル中 14 サンプルで血清中本薬トラフ濃度 (投与日を投与後 1 日として投与後 8 ± 1 日に得られた血清中本薬濃度、以下同様) が定量され、その濃度は、 $9 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $23.7 \sim 46.9 \text{ pg/mL}$ (5 例 5 サンプル)、 $11 \mu\text{g/kg}$ 投与時 20.8 及び 88.1 pg/mL (2 例 2 サンプル)、 $14 \mu\text{g/kg}$ 投与時 70.9 pg/mL (1 例 1 サンプル) 並びに $15 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $44.5 \sim 92.7 \text{ pg/mL}$ (1 例 6 サンプル) であった。本薬 $1 \mu\text{g/kg}$ 投与時の 1 サンプルでは定量限界値 (18.614 pg/mL) 未満であった。

②20030212 試験 (添付資料 5.3.5.1-2)

本薬が週 1 回皮下投与された脾摘未施行の成人 ITP 患者 4 例より得られた血清 4 サンプル中 3 サンプルで血清中本薬トラフ濃度が定量され、その濃度は、 $9 \mu\text{g/kg}$ 投与時 20.9 及び 162.2 pg/mL (2 例 2 サンプル)、並びに $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時 82.7 pg/mL (1 例 1 サンプル) であった。本薬 $1 \mu\text{g/kg}$ 投与時の 1 サンプルでは定量限界値 (18.614 pg/mL) 未満であった。

③20030213 試験 (添付資料 5.3.5.2-1)

本薬が週 1 回皮下投与された ITP 患者 31 例より得られた血清 36 サンプル中 14 サンプルで血清中本薬濃度が定量された。血清中本薬トラフ濃度は、 $9 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $27.4 \sim 168 \text{ pg/mL}$ (4 例 4 サンプル)、 $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $21.7 \sim 109 \text{ pg/mL}$ (5 例 5 サンプル)、 $13 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $1,190 \text{ pg/mL}$ (1 例 1 サンプル)、 $15 \mu\text{g/kg}$ 投与時 29.1 及び 44.5 pg/mL (2 例 2 サンプル)、並びに $18 \mu\text{g/kg}$ 投与時 104 pg/mL (1 例 1 サンプル) であった。本薬 $1 \sim 11 \mu\text{g/kg}$ 投与時の 21 例 22 サンプルでは定量限界値 (18.614 pg/mL) 未満であった。なお、トラフ濃度以外の時点において取得された血清中本薬濃度は、 $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時 51.6 pg/mL (投与後 3 日) であった。

④20040209 試験 (添付資料 5.3.5.4-1)

本薬が週 1 回皮下投与された成人 ITP 患者 34 例から得られた血清サンプル 59 サンプル中 23 サンプルで血清中本薬濃度が定量された。血清中本薬トラフ濃度は、 $4 \mu\text{g/kg}$ 投与時 29.0 pg/mL (1 例 1 サンプル)、 $8 \mu\text{g/kg}$ 投与時 29.5 及び 86.9 pg/mL (2 例 2 サンプル)、 $9 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $19.6 \sim 126 \text{ pg/mL}$ (8 例 9 サンプル)、 $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $21.4 \sim 287 \text{ pg/mL}$ (5 例 7 サンプル) であった。本薬 $1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ 投与時の 18 例 36 サンプルでは定量限界値 (18.614 pg/mL) 未満であった。なお、トラフ濃度以外の時点において取得された血清中本薬濃度は、 $11 \mu\text{g/kg}$ 投与時 23.1 pg/mL (投与後 1 日)、 $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時 35.2 pg/mL (投与後 42 日)、 $10 \mu\text{g/kg}$ 投与時 68.2 pg/mL (投与後 5 日) 及び $11 \mu\text{g/kg}$ 投与時 91.9 pg/mL (投与後 3 日) であった。

⑤20060131 試験 (添付資料 5.3.5.4-3)

本薬が週 1 回皮下投与された脾摘未施行の成人 ITP 患者 20 例から得られた血清サンプル 53 サンプル中 39 サンプルより血清中本薬濃度が定量された。血清中本薬トラフ濃度は、 $2 \mu\text{g/kg}$ 投与時 38.4 pg/mL (1 例 1 サンプル)、 $3 \mu\text{g/kg}$ 投与時 $16.8 \sim 44.6 \text{ pg/mL}$ (4 例 12 サンプル)

プル)、4 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 18.1~33.2 pg/mL (3 例 8 サンプル)、5 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 23.4~33.4 pg/mL (1 例 6 サンプル)、6 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 22.9 pg/mL (1 例 1 サンプル)、7 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 45.0 pg/mL (1 例 1 サンプル)、9 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 60.9 pg/mL (1 例 1 サンプル) 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 37.3~84.3 pg/mL (3 例 5 サンプル) であった。本薬 1~4 $\mu\text{g/mL}$ 投与時の 7 例 14 サンプルでは定量限界値 (15 pg/mL) 未満であった。なお、トラフ濃度以外の時点において取得された血清中本薬濃度は、それぞれ 3 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 28.7 pg/mL (投与後 1 日)、4 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 37.4 pg/mL (投与後 1 日)、3 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 46.2 pg/mL (投与後 5 日) 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 投与時 114 pg/mL (投与後 4 日) であった。

⑥20060195 試験 (添付資料 5.3.5.4-4)

本薬が週 1 回皮下投与された小児慢性 ITP 患者 14 例が薬物動態評価期に移行し、投与第 13 週目から投与第 16 週目までの投与日の投与前 (第 1 日目) 及び投与第 3 日目の血清中濃度が測定された。12 ヶ月以上 3 歳未満、3 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満で、それぞれ 1~7、3~10 及び 1~10 $\mu\text{g/kg}$ が投与された。投与第 12 週目以降の投与前に採取された 67 サンプル中 32 サンプルで血清中本薬濃度が定量され、その濃度範囲は 16.0~51.1 pg/mL であった。投与第 12 週目以降の投与第 3 日目において 60 サンプル中 44 サンプルで血清中本薬濃度が定量され、その濃度範囲は 17.7~274 pg/mL であった。本薬 3 $\mu\text{g/kg}$ 未満の投与量における血清中本薬濃度は、すべての時点で定量下限値 (15 pg/mL) 未満であった。

(3) 薬理学試験

1) 20000109 試験

海外第 I 相試験 (20000109 試験) において測定された本薬単回静脈内及び皮下投与後の血清中 eTPO 濃度推移は、図 5 のとおりである。

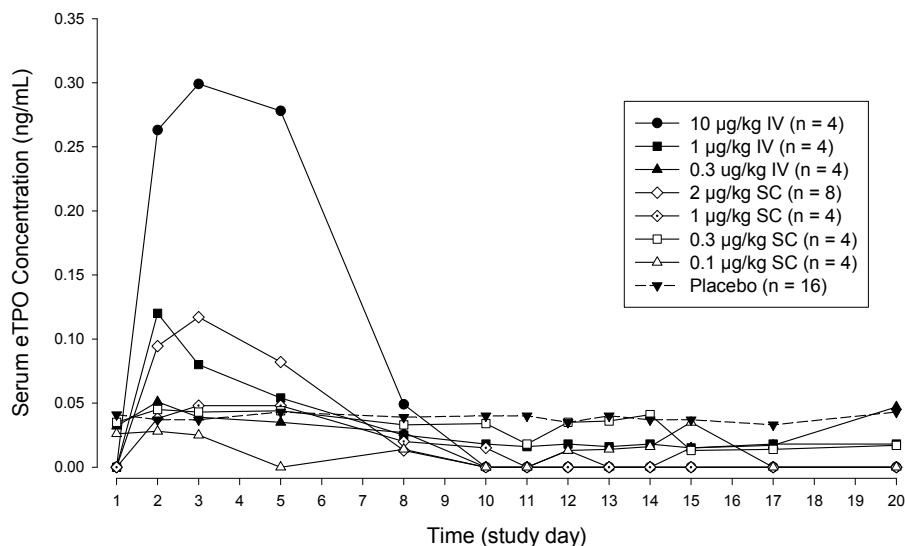


図 5：健康成人に本薬を単回静脈内投与又は皮下投与したときの血清中 eTPO 濃度推移
(20000109 試験、中央値) (提出資料一部改変)

2) 20030105 試験

ベースライン時の血清中 eTPO 濃度（正常範囲：32～246 pg/mL）の中央値はプラセボ群で 124 pg/mL、本薬群で 113 pg/mL と差は認められなかった。投与第 25 週では、プラセボ群ではほとんど変化がなく中央値で 112.8 pg/mL であったが、本薬群では顕著に低下し、中央値で 69.9 pg/mL であった。

3) 20030212 試験

ベースライン時の血清中 eTPO 濃度（正常範囲：32～246 pg/mL）の中央値はプラセボ群で 81.4 pg/mL、本薬群で 93.8 pg/mL と差は認められなかった。投与第 25 週では、プラセボ群では中央値で 64.3 pg/mL と若干低下しており、本薬群では中央値で 48.8 pg/mL と顕著に低下していた。

<審査の概要>

(1) 本薬の薬物動態の特徴及び薬物動態-薬力学 (PK/PD) の関係

本薬を外国人健康成人に静脈内投与したとき、 C_0 及び AUC_{0-t} が用量比以上に増加した理由について、申請者は以下のように説明した。本薬の薬物動態には、eTPO と同様に、血小板表面上及び巨核球等の血小板産生系細胞表面上の TPO 受容体を介した、受容体介在性クリアランスが関係していると考えられる (Li J et al. *Br J Haematol* 106: 345-56, 1999) ことから、本薬は、TPO 受容体との結合の飽和による非線形な薬物動態を示すことが考えられた。

また、申請者は、健康成人と ITP 患者の本薬の薬物動態の違いについて、以下のように説明した。外国人の成人 ITP 患者に本薬 1 $\mu\text{g/kg}$ を反復皮下投与した 20000137B 試験において、8 例中 5 例の 1 時点以上で定量下限を超える血清中本薬濃度が測定された。これに対して、海外臨床試験で外国人の健康成人に本薬 1 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したときには、血清中本薬濃度はすべての採血時点で定量下限未満であった。本薬の消失に血小板が重要な役割を果たしていると考えられることから、健康成人と成人 ITP 患者の血清中本薬濃度の差異は、血小板数の差異に起因している可能性が考えられた。これらの海外臨床試験において、ベースライン血小板数は、健康成人 (201,000～259,000 / μL) に比べ慢性 ITP 患者 (30,000 / μL 未満) で低かった。以上より、健康成人と比較して成人 ITP 患者の血清中本薬濃度は、高く推移すると考えられた。

機構は、静脈内投与と皮下投与では単回投与時の C_{\max} や AUC 等の薬物動態パラメータが大きく異なる理由及びそれにもかかわらず静脈内投与時と皮下投与時では同じ用量で同程度の血小板数の増加が見られる理由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。投与経路の違いにより、血小板表面上及び巨核球等の血小板産生系細胞表面上の TPO 受容体を介した、受容体介在性クリアランスのメカニズムに差異が生じることは想定されないことから、静脈内投与時と皮下投与時の血清中本薬濃度が異なる理由としては、皮下投与時の吸収過程が影響しているものと考えられる。20000109 試験において、本薬 0.1～1 $\mu\text{g/kg}$ を皮下投与したときの血清中本薬濃度は、いずれも定量下限未満であったものの、本薬 0.3～10 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したときと同様に投与第 1 週目に用量依存的に血清中 eTPO 濃度が増加することが確認されている (図 5)。本薬と eTPO は TPO 受容体に競合的に結合することから、両投与経路ともに本薬の投与量の増加に伴い TPO 受容体に結合している eTPO が置換されるとともに受容体介在性クリアランスが飽和するものと考えられた。本薬を静脈内及び

皮下投与したときの血小板数の推移は、投与経路にかかわらず用量依存적であるのに対し、単回投与時の C_{max} や AUC 等の薬物動態パラメータは、静脈内投与と皮下投与では異なるような現象は、ラット及びサルにおいても共通して認められ、また、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン又は顆粒球コロニー形成刺激因子などの他の薬剤においても共通して認められている。その理由として、静脈内投与時の投与初期の時点では高い血清中本薬濃度を示すが、本薬の TPO 受容体への結合が飽和することで、血清中本薬濃度の上昇が PD 反応に完全に反映されていない可能性が考えられる一方、皮下投与時の投与初期の吸収過程においては、血清中本薬濃度が低いため、本薬の TPO 受容体への結合が飽和することなく、本薬が効率よく TPO 受容体に作用して血小板造血を促進する可能性が考えられる。

血清中本薬濃度と血小板数の PK/PD 関係は、 E_{max} モデルを用いて解析されており、静脈内投与時及び皮下投与時の累積薬物効果は、ある閾値 (SC_{50}) を超えた血清中本薬濃度と時間の関数として表されることから、PD 反応と相関する曝露量の指標は、 C_{max} 又は AUC ではなく、血清中本薬濃度がある閾値を超えていた期間となる。ラットに本薬 100 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内及び皮下投与したときの血小板数の推移が類似していた理由は、PK/PD モデルにより推定された SC_{50} (15.5 ng/mL) を超えていた血清中本薬濃度の期間が両投与経路ともに約 60 時間であったことにより説明可能であった。同様に、アカゲザルにおいても、本薬 2,000 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内及び皮下投与したときの血小板数の推移が類似していた理由は、PK/PD モデルにより推定された SC_{50} (944 ng/mL) を超えていた血清中本薬濃度の期間が両投与経路ともに約 50 時間であったことにより説明可能であった。20000109 試験においては、本薬 1 $\mu\text{g/kg}$ が皮下投与時の最小有効用量であることが確認されており、当該投与量において、血清中本薬濃度はいずれの時点においても定量下限 (18 pg/mL) 未満であったことから、血小板数増加に必要な血清中本薬濃度は非常に低いことが示唆された。

以上のように、血小板数増加効果と相関する曝露量の指標が、血清中本薬濃度がある閾値を超えていた期間であると考えられることから、静脈内及び皮下投与時における C_{max} や AUC 等の薬物動態パラメータが異なっても、血小板数の推移が両投与経路で類似したと考えられた。

機構は、以下のように考える。皮下投与時と静脈内投与時の本薬の曝露量は 40 倍程度異なることから、吸収過程の影響のみで皮下投与時の F の低下を説明するのは困難と考える。また、静脈内投与時も本薬投与後の血小板数の推移に用量依存性が見られていることから、申請者の説明にある結合の飽和に基づく機序では投与経路による反応性の違いは説明できないと考える。したがって、静脈内投与時と皮下投与時では曝露量が異なるにも関わらず同じ用量で同程度の血小板数の増加が見られる理由も十分に明確になっているとは言い難いと考ええる。皮下投与時の本薬の投与量の増加とともに血小板数の増加が見られることにより、効果を期待して増量する、あるいは血小板数が増加した場合は減量することで血小板数を調節することはある程度可能と考えるが、血清中本薬濃度と血小板数の相関は、試験成績を見る限り示されているとは言い難く、各被験者の投与量から血清中本薬濃度、あるいは血清中本薬濃度から血小板数をモデルのみに基づき一律に予測できるとは言えないため、本薬投与中の血小板数のモニタリングは必須と考える。本薬投与中のモニタリングの頻度及び用量調節方法の妥当性については、臨床の項において引き続き検討する。

(2) 薬物動態及び薬力学の国内外差

本薬の投与対象疾患は希少疾病であり、国内臨床試験で対象とされた症例数には限界があり、海外臨床試験成績も参考に本薬の有効性及び安全性を評価することが可能であるか検討するために、機構は、薬物動態及び薬力学の国内外の異同について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。成人 ITP 患者を対象とした国内外の長期継続試験（国内 20000113 試験、海外 20030213 試験の Subject B）において、被験者数は国内 4 例、海外 11 例と限られるものの、国内被験者の血清中本薬濃度の推移及び薬物動態パラメータは、同一用量範囲の海外被験者で得られた結果の範囲内であった。また、本薬の薬物動態は、eTPO と同様に、血小板表面上及び巨核球等の血小板産生系細胞表面上の TPO 受容体を介した、受容体介在性クリアランスが関係していると考えられることから、本薬反復皮下投与時のベースライン（投与前）血小板数とみかけのクリアランス（以下、「CL/F」）の関係及び血清中本薬トラフ濃度と対応する血小板数の関係について、国内外で同一用量範囲（5～10 µg/kg）において血清中本薬トラフ濃度及び対応する血小板数のデータが得られた被験者を対象として検討した。その結果、投与量毎のベースライン血小板数と CL/F の関係では、国内外ともに被験者数は限定的であり、ベースライン血小板数が類似する被験者を比較することは困難であった。また、ベースライン血小板数が高い場合に CL/F が増加するという正の相関を示唆する結果は得られなかった。一方、ベースライン血小板数と血清中本薬トラフ濃度の関係においては、投与量（5～10 µg/kg）によらず血小板数が高いほど血清中本薬トラフ濃度が低くなる傾向が認められ、その傾向は国内外で類似していたことから、国内外の成人 ITP 患者における薬物動態に大きな差異はないものと考えられた。

薬力学については、成人 ITP 患者を対象とし、主要な選択基準が同様である海外第Ⅱ相（20000137B 試験）及び国内第Ⅱ相試験（20050162 試験）において、国内外で共通する本薬の投与量（1、3 及び 6 µg/kg）を投与第 1 日目（Day 1）及び投与第 8 日目（Day 8）に皮下投与したときの、国内成人慢性 ITP 患者及び海外成人慢性 ITP 患者における Day 1（Predose）、Day 8 並びに投与第 15 日目（Day 15）の本薬投与前の血小板数及び血小板数のベースライン血小板数からの変化比に顕著な国内外差は認められず、被験者毎の血小板数の分布も類似していた。また、ITP 患者を対象として目標血小板数を 50,000～200,000 /µL と設定し本薬の用量を適宜増減した、国内外の第Ⅲ相試験（国内：20000216 試験、海外：20030105 及び 20030212 試験）においては、開始用量（国内：3 µg/kg、海外：1 µg/kg）が異なるため、投与第 9 週目までの血小板数及び投与量の推移は異なるものの、投与第 10 週目以降の血小板数及び投与量の推移は国内外ではほぼ同様であった。これらのことから、国内外の成人 ITP 患者に本薬を皮下投与したときの薬力学は大きく異なるものと考えられた。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態には、血清中本薬濃度は用量依存的ではなく、同一用量での個体間差も非常に大きい、CL/F は血小板数の影響を受けるといった特徴があると考えられるが、患者を対象とした国内外の臨床試験において血小板数と血清中本薬濃度の関係は少数例での検討にとどまり、特に、申請者は血小板数が高いほど血清中本薬トラフ濃度が低くなる傾向は国内外で類似している旨説明しているが、国内 20000113 試験の 4 例では、血小板数が高いほど血清中本薬トラフ濃度が低くなる傾向があるとは言い難く、本薬の薬物動態が国内外で類似していると判断することはできない。一方で、ITP 患者に本薬を単回皮下投与した際の血清中本薬濃度の推移は国内 20000113 試験と海外 20030213 試験では同様であり、国内臨床試験での血清中本薬濃度は海外臨床試験での血清中本薬濃度の範囲内であったことは確認できた（図 2

及び4)。血小板数の推移についても、少数例の検討により国内外で類似していると判断することに限界があるが、国内外の成人 ITP 患者に本薬を皮下投与したときの薬力学は大きく異ならないとした申請者の説明を否定するものではなく、国内外の臨床試験において、日本人における本薬の有効性及び安全性を検討する際に海外の臨床試験成績を参考にできないと考えられるような国内外差は示唆されていないものとする。

(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 1 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験、長期継続投与試験 1 試験、及び海外で実施された第 I 相試験 1 試験、第 I / II 相試験 3 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 2 試験、第 IIIb 相試験 2 試験、長期継続投与試験 1 試験、その他の補助試験 1 試験の計 15 試験が提出された（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 / II 相試験

1) 海外 20000137A 試験（添付資料 5.3.4.2-1、実施期間 2002 年 7 月～2003 年 10 月）

本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、成人 ITP 患者を対象とした非盲検試験が、米国の 5 施設で実施された。

本薬 0.2、0.5、1.0、3.0、6.0 及び 10.0 µg/kg を各群 4 例に最大 2 回皮下投与することとされ、1 回目の投与日を Day 1 とした場合の Day 15 の血小板数が 50,000 /µL 以下の場合は Day 15 に 2 回目の投与、Day 15 の血小板数が 50,000 /µL 超で Day 22 の血小板数が 50,000 /µL 以下の場合は Day 22 に 2 回目の投与が行われた。また、Day 15 及び Day 22 のいずれの血小板数も 50,000 /µL 超の場合、又は最高血小板数が 450,000 /µL 超の場合は、2 回目の投与は行わないこととされた。なお、本試験では低用量群から投与が開始され、低用量群の安全性及び有効性の結果から次用量群への移行の可否について検討された。

主な組入れ基準は、ITP 治療が少なくとも 1 種類完了した患者で、スクリーニング期間中及び投与前に測定した 3 回のうち 2 回（Day -2 を含む）の血小板数がスクリーニング時に ITP 治療を受けていない患者では 30,000 /µL 未満、副腎皮質ステロイドが一定用量で定期投与されている患者では 50,000 /µL 未満の患者とされた。

本薬 0.2、0.5、1.0、3.0、6.0 及び 10.0 µg/kg 群各 4 例、合計 24 例の被験者が登録され、すべての被験者に本薬が投与された。0.2 µg/kg 群の 1 例では有害事象の治療のため、6.0 µg/kg 群の 1 例及び 10.0 µg/kg 群の 2 例は 2 回目投与ルールの中止基準に該当したため、計 4 例においては本薬の 2 回目投与が実施されなかった。このうち、10.0 µg/kg 群 1 例が追跡不能により本試験が中止されたため、23 例が治験を完了した。

安全性について、各用量群における有害事象の発現に明らかな差は認められなかったため、低用量（本薬 0.2、0.5 及び 1.0 µg/kg）群及び高用量（本薬 3.0、6.0 及び 10.0 µg/kg）群に併合した結果が示された。安全性の主要評価項目は、すべての有害事象の発現割合及び重症度並びに抗体産生状況とされた。すべての有害事象の発現割合は、低用量及び高用量群いずれも 100%（12/12 例）であり、全体で 10%以上の被験者に発現した有害事象は表 1 のとおりであった。

重症度はほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、重度と判定された有害事象の発現割合は低用量群 8% (1/12 例)、高用量群 25% (3/12 例) であった。

表 1：全体で 10%以上の被験者に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| | 本薬 (μg/kg) | | Total (n=24) |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------|
| | 低用量群：0.2～1.0 (n=12) | 高用量群：3.0～10.0 (n=12) | |
| 発現した被験者数 | 12 (100) | 12 (100) | 24 (100) |
| 挫傷 | 3 (25) | 9 (75) | 12 (50) |
| 頭痛 | 6 (50) | 5 (42) | 11 (46) |
| 疲労 | 5 (42) | 3 (25) | 8 (33) |
| 点状出血 | 3 (25) | 5 (42) | 8 (33) |
| 上気道感染 NOS | 4 (33) | 2 (17) | 6 (25) |
| 関節痛 | 3 (25) | 1 (8) | 4 (17) |
| 浮動性めまい | 1 (8) | 3 (25) | 4 (17) |
| 斑状出血 | 3 (25) | 1 (8) | 4 (17) |
| 発疹 NOS | 3 (25) | 1 (8) | 4 (17) |
| 射精障害 NOS ^a | 1 (25) | 0 (0) | 1 (14) |
| 鼻出血 | 1 (8) | 2 (17) | 3 (13) |
| 歯肉出血 | 1 (8) | 2 (17) | 3 (13) |
| 悪心 | 3 (25) | 0 (0) | 3 (13) |
| 末梢性浮腫 | 1 (8) | 2 (17) | 3 (13) |
| 口腔粘膜水泡形成 | 1 (8) | 2 (17) | 3 (13) |
| 紫斑 NOS | 2 (17) | 1 (8) | 3 (13) |

a) 男性被験者を対象に発現割合を算出

n (%)

死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象の発現割合は 0.2 μg/kg 群 50.0% (2/4 例)、10.0 μg/kg 群 25.0% (1/4 例) であった。また、本薬が投与されたすべての被験者において、本薬及び TPO に対する中和抗体は検出されなかった。

2) 海外 20010218 試験（添付資料 5.3.4.2-2、実施期間 2002 年 12 月～2004 年 7 月）

本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、成人 ITP 患者を対象とした非盲検試験が、英国、フランス、オランダの計 6 施設で実施された。

本薬 30、100、300 及び 500 μg を最大 2 回皮下投与することとされ、2 回目の投与は、最大血小板数が 450,000 /μL 以下、Day 15 の血小板数が 50,000 /μL 以下及び上昇なし（Day 15 を含む直近の連続した 2 回で血小板数が 15,000 /μL を超えて増加しなかった）場合は Day 15 に投与、最大血小板数が 50,000 /μL 超 450,000 /μL 以下、Day 15 の血小板数が 50,000 /μL 超の場合は Day 22 に延期して投与することとされ、因果関係が否定できない重篤な有害事象があった場合、及び Day 22 の血小板数が 50,000 /μL 超の場合は投与中止とされた。なお、本試験では低用量群から投与が開始され、低用量群の安全性及び有効性の結果から次用量群への移行の可否について検討された。

主な組入れ基準は、ITP 治療が少なくとも 1 種類完了した患者で、スクリーニング期間中及び投与前に測定した 3 回のうち 2 回（Day -2 を含む）の血小板数がスクリーニング時に ITP 治療を受けていない患者では 30,000 /μL 未満、副腎皮質ステロイドが一定用量で投与されてい

る患者では 50,000 / μ L 未満である患者とされた。

本試験には、合計 16 例（30 μ g 群 4 例、50 μ g 群 4 例、300 μ g 群 7 例、500 μ g 群 1 例）の被験者が登録され、すべての被験者に本薬が投与された。500 μ g 群の最初の被験者で Day 17 の血小板数が 1,062,000 / μ L に増加したため、500 μ g 群への新たな被験者の組み入れが中止され、500 μ g 群に組み入れられる予定であった残り 3 例は 300 μ g 群に組み入れられた。そのうち、300 及び 500 μ g 群の各 1 例は血小板数の増加により 2 回目投与ルールの中止基準に該当し、2 回目投与は実施されなかった。

安全性について、主要評価項目は、すべての有害事象の発現割合及び重症度並びに抗体産生状況とされた。すべての有害事象の発現割合は、いずれの群も 100% であり、全ての群の合計で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は表 2 のとおりであった。重症度が重度と判定された有害事象の発現割合は 300 μ g 群 29%（2/7 例）、500 μ g 群 100%（1/1 例）であった。

表 2：2 例以上の被験者に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 8.0 PT | 本薬 (μ g) | | | | Total (n=16) |
|----------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| | 30 (n=4) | 100 (n=4) | 300 (n=7) | 500 (n=1) | |
| 発現被験者数 | 4 (100) | 4 (100) | 7 (100) | 1 (100) | 16 (100) |
| 頭痛 | 0 (0) | 3 (75) | 4 (57) | 1 (100) | 8 (50) |
| 関節痛 | 0 (0) | 2 (50) | 3 (43) | 0 (0) | 5 (31) |
| 挫傷 | 0 (0) | 2 (50) | 2 (29) | 0 (0) | 4 (25) |
| 鼻出血 | 1 (25) | 1 (25) | 2 (29) | 0 (0) | 4 (25) |
| 疲労 | 0 (0) | 1 (25) | 3 (43) | 0 (0) | 4 (25) |
| 点状出血 | 0 (0) | 2 (50) | 1 (14) | 1 (100) | 4 (25) |
| 斑状出血 | 1 (25) | 1 (25) | 1 (14) | 0 (0) | 3 (19) |
| 注射部位出血 | 1 (25) | 1 (25) | 1 (14) | 0 (0) | 3 (19) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0) | 1 (25) | 2 (29) | 0 (0) | 3 (19) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0) | 0 (0) | 3 (43) | 0 (0) | 3 (19) |
| 背部痛 | 1 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 2 (13) |
| 下痢 | 1 (25) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) | 2 (13) |
| 血腫 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14) | 1 (100) | 2 (13) |
| 口腔内出血 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (29) | 0 (0) | 2 (13) |
| 口腔粘膜点状出血 | 0 (0) | 1 (25) | 1 (14) | 0 (0) | 2 (13) |
| 四肢痛 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (29) | 0 (0) | 2 (13) |

n (%)

死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象の発現割合は 300 μ g 群 43%（3/7 例）、500 μ g 群 100%（1/1 例）であった。また、本薬が投与された全ての被験者において、本薬及び TPO に対する中和抗体は検出されなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 国内第Ⅱ相試験（国内 20050162 試験、添付資料 5.3.4.2-4、実施期間 2006 年 2 月～2006 年 11 月）

本薬開始用量の安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人の ITP に伴う血小板減少症患者を対象に、本薬 1.0、3.0、6.0 及び 10.0 μ g/kg を週 1 回皮下投与する非盲検群逐次増量用量反応探索試験が、国内 6 施設で実施された（目標症例数：各群 4 例、計 16 例）。

用量漸増期（15 日間）には本薬を Day 1 及び 8 に 2 回皮下投与し、Day 15 までに血小板反

応（血小板数がベースラインの2倍及び50,000/μL以上に増加）が認められた被験者は、継続投与期（最長1年間）に移行した。低用量群から試験を開始してDay 15までの観察に基づき用量群の移行を検討し、Day 15までに以下の基準に抵触した場合には、次用量に移行しないこととされた。

- ・4例中3例以上で血小板数が450,000/μLを超えた
- ・4例中2例以上で血小板数が700,000/μLを超えた
- ・4例中1例以上で血小板数が1,000,000/μLを超えた
- ・4例中2例以上に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した

主な組入れ基準は、ITPに対する治療が少なくとも1種類完了した日本人成人慢性ITP患者で、スクリーニング期間中に測定した3回の血小板数の平均値がスクリーニング時にITP治療を受けていない患者では30,000/μL未満、副腎皮質ステロイドが一定用量で定期投与されている患者では50,000/μL未満の患者とされた。また、*H.pylori*陽性患者では、スクリーニング開始より少なくとも12週間前に1コース以上の除菌療法が完了した患者とされた。

本試験に登録された12例（1.0、3.0及び6.0 μg/kg群各4例）すべてに治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。すべての被験者で用量漸増期の検討が完了し、用量漸増期終了後、5例（3.0 μg/kg群1例、6.0 μg/kg群4例）が継続投与期に移行し、試験を完了した。なお、6.0 μg/kg群の1例で、血小板数が980,000/μLと、ほぼ1,000,000/μLに到達したため、10.0 μg/kg群の検討は中止された。

有効性について、用量漸増期に血小板反応が認められた被験者の割合は、Day 8では1.0 μg/kg群0.0%（0/4例）、3.0 μg/kg群50.0%（2/4例）、6.0 μg/kg群100.0%（4/4例）、Day 11では1.0 μg/kg群25.0%（1/4例）、3.0 μg/kg群50.0%（2/4例）、6.0 μg/kg群100.0%（4/4例）、Day 15（継続投与期に移行した被験者はDay 15、継続投与期に移行しなかった被験者はフォローアップ期1週目）では1.0 μg/kg群25.0%（1/4例）、3.0 μg/kg群50.0%（2/4例）、6.0 μg/kg群100.0%（4/4例）であった。また、用量漸増期に血小板数がベースラインから20,000/μL以上増加した被験者の割合は、1.0 μg/kg群50.0%（2/4例）、3.0 μg/kg群75.0%（3/4例）、6.0 μg/kg群100.0%（4/4例）であった。1.0、3.0及び6.0 μg/kg群における用量漸増期の最大血小板数（平均値±標準誤差）は、それぞれ44,000±24,600、145,800±80,800及び374,300±202,100/μL、最大血小板数到達時間はそれぞれ13.3±1.8、11.5±1.4及び14.0±1.0日であった。また、1.0、3.0及び6.0 μg/kg群における最大血小板数のベースラインからの変化量はそれぞれ34,250±22,990、137,000±76,490及び357,440±199,430/μL、変化比はそれぞれ4.13±1.64、15.85±6.28及び26.23±7.21であった。

以上より、本薬3.0 μg/kg群以上で血小板反応がDay 8で認められたが、6.0 μg/kg群の1例でDay 15（2回投与後7日目）で血小板数が過剰に増加しており、日本人成人慢性ITP患者における開始用量として不適切であることが示唆されたことから、以後実施するITPに伴う日本人血小板減少症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の本薬の開始用量は3.0 μg/kgと設定された。

安全性について、主要評価項目はすべての有害事象の発現割合及び抗体産生状況とされ、用量漸増期の有害事象の発現割合は1.0 μg/kg群75.0%（3/4例）、3.0 μg/kg群75.0%（3/4例）、6.0 μg/kg群50.0%（2/4例）であった。用量漸増期に発現したすべての有害事象は、表3のとおりであった。本薬が投与されたすべての被験者で、本薬、本薬のTMP及びTPOに対する結合抗体は検出されなかった。治験期間中に1.0 μg/kg群50.0%（2/4例）、3.0 μg/kg群25.0%（1/4

例) 及び 6.0 µg/kg 群 25.0% (1/4 例) に出血関連の有害事象が発現したが、いずれも軽度であり、処置なしに回復し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 3：用量漸増期に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| | 本薬 (µg/kg) | | | Total (n=12) |
|--------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| | 1.0 (n=4) | 3.0 (n=4) | 6.0 (n=4) | |
| 発現被験者数 | 3 (75.0) | 3 (75.0) | 2 (50.0) | 8 (66.7) |
| 頭痛 | 1 (25.0) | 1 (25.0) | 1 (25.0) | 3 (25.0) |
| 背部痛 | 1 (25.0) | 1 (25.0) | 0 (0) | 2 (16.7) |
| 鼻出血 | 1 (25.0) | 1 (25.0) | 0 (0) | 2 (16.7) |
| 潮紅 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (25.0) | 1 (8.3) |
| 腹部膨満 | 0 (0) | 1 (25.0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 疲労 | 1 (25.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 側腹部痛 | 0 (0) | 1 (25.0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 口腔内出血 | 1 (25.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 筋緊張 | 0 (0) | 1 (25.0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (25.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 痒疹 | 0 (0) | 1 (25.0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 紫斑 | 1 (25.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8.3) |
| 舌血腫 | 1 (25.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8.3) |

n (%)

なお、死亡例は認められず、重度の有害事象、その他の重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象も発現しなかった。

治験期間中に各臨床検査値、バイタルサイン及び血液凝固系検査値に、臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験（海外 20000137B 試験、添付資料 5.3.4.2-3、実施期間 2003 年 10 月～2004 年 6 月）

本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、成人 ITP 患者を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験が米国の 8 施設で実施された（目標症例数：各コホート 10 例（本薬群 8 例、プラセボ群 2 例）、計 30 例）。

本薬 1.0、3.0 及び 6.0 µg/kg 又はプラセボを週 1 回 6 週間皮下投与し、最終投与終了後 6 週間観察することとされた。本薬 1.0、3.0 及び 6.0 µg/kg の 3 コホートが設定され、各コホートには本薬群とプラセボ群に 4 : 1 の比で被験者がランダムに割り付けられた。

主な組入れ基準は、ITP に対する治療が少なくとも 1 種類完了した患者で、スクリーニング期間中及び投与前に測定した 2 回の血小板数が、スクリーニング時に ITP 治療を受けていない患者では平均で 30,000 /µL 未満（ただし一度も 35,000 /µL を超えない）患者、副腎皮質ステロイドが定期投与されている患者では平均 50,000 /µL 未満（ただし一度も 55,000 /µL を超えない）患者とされた。

1.0 及び 3.0 µg/kg のコホートに各 10 例が登録され、それぞれ 8 例に本薬、2 例にプラセボが投与された。6.0 µg/kg のコホートには 1 例が登録され、本薬が投与されたが、血小板数が 500,000 /µL 超に増加する可能性が示唆されたため、当該コホートは中止された。各コホートに登録さ

れた全例に治験薬が投与され、被験者全例が安全性解析対象集団とされた。また、6.0 µg/kg 群の 1 例を除く 20 例（1.0 µg/kg 群 8 例、3.0 µg/kg 群 8 例、プラセボ群 4 例）が有効性解析対象集団とされた。なお、投与を中止した被験者は本薬群 4 例、プラセボ群 1 例であり、中止理由は血小板数が 500,000 /µL 超に増加（3.0 µg/kg 群 2 例及び 6.0 µg/kg 群 1 例）、併用禁止薬の使用（3.0 µg/kg 群 1 例）、有害事象の発現（プラセボ群 1 例）であった。

ベースライン時にプレドニゾンを併用していた被験者の割合は 33%（7/21 例）、脾摘「有」の割合は 67%（14/21 例）であった。

有効性について、最大血小板数を指標とした有効性評価の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4：最大血小板数を指標とした有効性評価（提出資料一部改変）

| | プラセボ (n=4) | 本薬 (µg/kg) | | |
|-------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 1.0 (n=8) | 3.0 (n=8) | 小計 (n=16) |
| 最大血小板数が目標範囲に到達 ^a | 1 (25) | 7 (88) | 3 (38) | 10 (63) |
| 血小板数がベースラインの 2 倍に到達 | 1 (25) | 8 (100) | 7 (88) | 15 (94) |
| 血小板数が 50,000～450,000 /µL に到達 | 2 (50) | 7 (88) | 3 (38) | 10 (63) |
| 血小板数がベースラインから 20,000 /µL 以上増加 | 2 (50) | 8 (100) | 6 (75) | 14 (88) |
| 最大血小板数が 50,000 /µL 以上 | 2 (50) | 7 (88) | 5 (63) | 12 (75) |
| 最大血小板数が 100,000 /µL 以上 | 1 (25) | 5 (63) | 5 (63) | 10 (63) |
| 最大血小板数が 450,000 /µL 超 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 2 (13) |
| 最大血小板数が 500,000 /µL 超 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 2 (13) |

a：最大血小板数がベースラインの 2 倍及び 50,000～450,000 /µL の範囲内に到達

n (%)

1.0、3.0 µg/kg 及びプラセボ群の血小板数の最大値はそれぞれ 134,500±90,200（平均値±標準偏差、以下同様）、240,900±288,300 及び 80,800±96,000 /µL であった。Kaplan-Meier 法で推定した最大血小板数到達時間の中央値はそれぞれの群で 18、19 及び 63 日であった。なお、本試験での血小板数の最大値は、3.0 µg/kg 群で認められた 822,000 /µL であった。なお、ベースラインからの血小板変化量及び変化比は、表 5 のとおりであった。

表 5 : ベースラインからの血小板変化量及び変化比 (提出資料一部改変)

| | プラセボ (n=4) | 本薬 (μg/kg) | | |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 1.0 (n=8) | 3.0 (n=8) | 小計 (n=16) |
| ベースラインからの変化量 (μL) | | | | |
| 被験者数 | 4 | 8 | 8 | 16 |
| 平均値 | 52,400 | 117,600 | 226,900 | 172,300 |
| 標準偏差 | 92,900 | 88,300 | 284,100 | 210,900 |
| 中央値 | 10,900 | 99,500 | 100,000 | 100,000 |
| Q1、Q3 | -1,600、106,400 | 49,200、166,500 | 20,700、382,000 | 32,200、231,000 |
| 最小値、最大値 | -3,000、191,000 | 22,000、289,000 | 10,000、800,000 | 10,000、800,000 |
| ベースラインからの変化比 | | | | |
| 被験者数 | 4 | 8 | 8 | 16 |
| 平均値 | 2.7 | 8.5 | 17.0 | 12.7 |
| 標準偏差 | 3.1 | 4.8 | 18.9 | 14.0 |
| 中央値 | 1.4 | 7.2 | 7.6 | 7.4 |
| Q1、Q3 | 0.8、4.6 | 5.0、11.9 | 3.1、30.0 | 4.0、15.4 |
| 最小値、最大値 | 1、7 | 3、17 | 2、53 | 2、53 |

本試験の結果、以降の ITP 患者を対象とした本薬の試験は、1.0 μg/kg の週 1 回投与で開始し、患者ごとに用量を調整することが適切と考えられた。

安全性について、主要評価項目はすべての有害事象の発現割合及び重症度並びに抗体産生状況であり、有害事象の発現割合は、いずれの群も 100.0%であった。10%以上の被験者に発現した有害事象は表 6 のとおりであった。重症度が重度と判定された有害事象は 1.0 μg/kg 群 1 例 (13%)、3.0 μg/kg 群 3 例 (38%)、プラセボ群 2 例 (50%) で発現した。

表 6：10%以上の被験者に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 8.0 PT | プラセボ (n=4) | 本薬 (μg/kg) | | | |
|----------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 1.0 (n=8) | 3.0 (n=8) | 6.0 (n=1) | 小計 (n=17) |
| 発現被験者数 | 4 (100) | 8 (100) | 8 (100) | 1 (100) | 17 (100) |
| 挫傷 | 2 (50) | 6 (75) | 3 (38) | 0 (0) | 9 (53) |
| 鼻出血 | 2 (50) | 3 (38) | 4 (50) | 0 (0) | 7 (41) |
| 頭痛 | 0 (0) | 2 (25) | 3 (38) | 0 (0) | 5 (29) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 (0) | 1 (13) | 3 (38) | 1 (100) | 5 (29) |
| 斑状出血 | 2 (50) | 3 (38) | 1 (13) | 0 (0) | 4 (24) |
| 歯肉出血 | 1 (25) | 0 (0) | 4 (50) | 0 (0) | 4 (24) |
| 点状出血 | 1 (25) | 3 (38) | 1 (13) | 0 (0) | 4 (24) |
| 下痢 | 1 (25) | 0 (0) | 2 (25) | 1 (100) | 3 (18) |
| 擦過傷 | 0 (0) | 1 (13) | 2 (25) | 0 (0) | 3 (18) |
| 紫斑 | 0 (0) | 1 (13) | 2 (25) | 0 (0) | 3 (18) |
| 血小板減少症 | 0 (0) | 1 (13) | 2 (25) | 0 (0) | 3 (18) |
| 上気道感染 | 1 (25) | 0 (0) | 3 (38) | 0 (0) | 3 (18) |
| 腹痛 | 1 (25) | 1 (13) | 1 (13) | 0 (0) | 2 (12) |
| 浮動性めまい | 1 (25) | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 2 (12) |
| 紅斑 | 0 (0) | 1 (13) | 1 (13) | 0 (0) | 2 (12) |
| 潮紅 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 2 (12) |
| 血便排泄 | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (12) |
| 単純ヘルペス | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 2 (12) |
| 不眠症 | 0 (0) | 1 (13) | 1 (13) | 0 (0) | 2 (12) |
| 筋痙攣 | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (12) |
| 悪心 | 1 (25) | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 2 (12) |
| 紅斑性皮疹 | 0 (0) | 1 (13) | 1 (13) | 0 (0) | 2 (12) |
| 口内炎 | 2 (50) | 1 (13) | 1 (13) | 0 (0) | 2 (12) |
| 静脈穿刺部位挫傷 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) | 2 (12) |

n (%)

死亡例は認められず、中止に至った有害事象は発現しなかったが、その他の重篤な有害事象が 3.0 μg/kg 群 1 例（挫傷/直腸出血/血小板減少症/陰出血）、プラセボ群 2 例（喘息、深部静脈血栓症/頭蓋内出血）で発現し、3.0 μg/kg 群で発現したいずれの事象も因果関係は否定されなかった。

治験薬が投与されたすべての被験者で、本薬及び TPO に対する中和抗体は検出されなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験（国内 2020 年 02 月 16 日試験、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 2020 年 1 月～2020 年 12 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人の ITP に伴う血小板減少症患者を対象に、本薬又はプラセボを週 1 回皮下投与するランダム化二重盲検群間比較試験が国内 11 施設で実施された（目標症例数：本薬群 20 例、プラセボ群 10 例、計 30 例）。

本薬 3.0 μg/kg 又はプラセボの週 1 回皮下投与から開始し、血小板数が 50,000～200,000 /μL に維持されるように表 7 に示す用量調整ルールに従って用量調整しながら 12 週間投与された。なお、本薬の最高用量は 10 μg/kg とされた。

表 7：用量調整ルール（提出資料一部改変）

| 血小板数 (μL) | 対応 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 10,000 未満 | 1 $\mu\text{g/kg}$ 増量 |
| 10,000 以上 50,000 未満 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g/kg}$ 増量（2 週ごとに増量） |
| 50,000 以上 200,000 以下 | 同じ用量を継続 |
| 200,000 超 400,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g/kg}$ 減量（2 週ごとに減量） |
| 400,000 超 | その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000 μL 以下に低下した投与規定日に、1 $\mu\text{g/kg}$ 減量して投与再開 |

本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与中に減量が必要となった場合、血小板数が 50,000 μL 未満になるまで休薬し、血小板数が 50,000 μL 未満になった時点で本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ で投与を再開することとされた。

主な組入れ基準は、6 ヶ月以上前に ITP と診断され、少なくとも 1 種類以上の ITP 治療が完了した成人慢性 ITP 患者で、スクリーニング期間中に測定した 3 回の血小板数が平均で 30,000 μL 以下で、一度も 35,000 μL を超えない患者とされた。また、*H.pylori* 陽性患者では、スクリーニング開始より少なくとも 12 週間前に 1 コース以上の除菌療法が完了した患者とされた。脾摘の有無を因子とした層別割付け（本薬群：プラセボ群＝2：1）が実施された。

登録された 34 例（本薬群 22 例、プラセボ群 12 例）全例に治験薬が投与され、かつ治験を完了し、全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

組み入れられた被験者の背景について、本薬群及びプラセボ群で、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、59.1%（13/22 例）及び 83.3%（10/12 例）、脾摘「有」の被験者の割合は、45.5%（10/22 例）及び 41.7%（5/12 例）、*H.pylori* 除菌療法施行「有」の被験者の割合は、50.0%（11/22 例）及び 25.0%（3/12 例）であり、ITP 治療歴については、すべての被験者で副腎皮質ステロイドの投与経験があった。本薬群及びプラセボ群のベースラインの血小板数（平均値 \pm 標準偏差）は 18,400 \pm 8,300 及び 15,800 \pm 8,600 μL であった。

有効性について、主要評価項目とされた血小板反応（投与第 2～13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000 μL 以上に増加すること*）が認められた週数（中央値（第 1 四分位値、第 3 四分位値、以下同様））は、本薬群 11.0（9.0、12.0）週、プラセボ群で 0（0.0、0.0）週であり、本薬群はプラセボ群と比較して有意に高値であった（ $p<0.0001$ 、Wilcoxon の順位和検定）。また、治療期間中に血小板反応が認められた被験者割合の推移は図 6 のとおりであった。

*血小板数の増加を目的とした救済療法が施行された場合、救済療法施行後 4 週間の成績は評価対象から除外された。

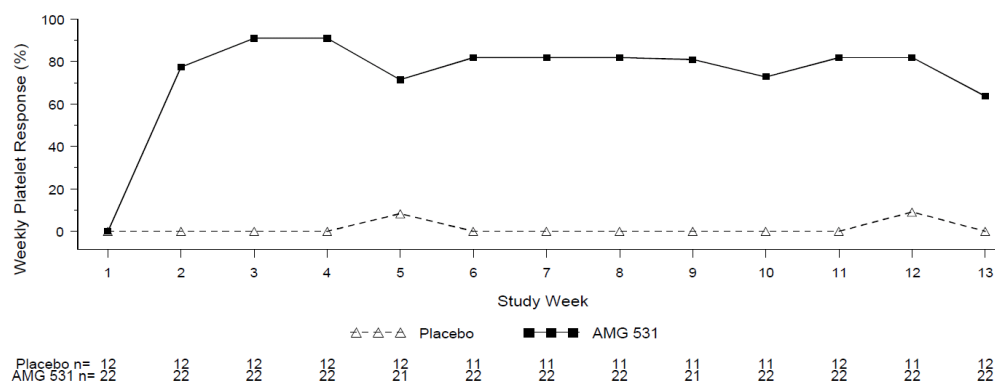


図 6 : 血小板反応が認められた被験者割合の推移 (提出資料一部改変)

有効性の副次評価項目の主な結果を以下に示す。血小板数がベースラインから 20,000 / μ L 以上増加した被験者の割合は、本薬群 95.5% (21/22 例)、プラセボ群 25.0% (3/12 例) であった。治療期間の最終 4 週間 (投与第 10~13 週目) の各週規定日に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、本薬群 109,700 \pm 88,500 / μ L、プラセボ群 2,300 \pm 6,500 / μ L であった。血小板反応 (本試験では「投与第 2~13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000 / μ L 以上 200,000 / μ L 以下に増加すること」と規定) が認められた週数 (平均値 \pm 標準偏差) は、本薬群 6.3 \pm 3.2 週、プラセボ群 0.2 \pm 0.4 週であった。血小板数の増加を目的とした救援療法が施行された被験者の割合は、本薬群 9.1% (2/22 例)、プラセボ群 16.7% (2/12 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群 90.9% (20/22 例)、プラセボ群 91.7% (11/12 例) であった。本薬及びプラセボ群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8：2 例以上に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 12.0 PT | プラセボ (n=12) | 本薬 (n=22) |
|-----------------------|----------------|--------------|
| 発現被験者数 | 11 (92) | 20 (91) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (17) | 9 (41) |
| 頭痛 | 2 (17) | 7 (32) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0) | 4 (18) |
| 背部痛 | 0 (0) | 3 (14) |
| 四肢痛 | 0 (0) | 3 (14) |
| 関節痛 | 1 (8) | 2 (9) |
| 疲労 | 0 (0) | 2 (9) |
| 腎石灰沈着症 | 0 (0) | 2 (9) |
| 熱傷 | 0 (0) | 2 (9) |
| 血小板減少症 | 0 (0) | 2 (9) |
| 倦怠感 | 2 (17) | 1 (5) |
| 気管支炎 | 1 (8) | 1 (5) |
| 下痢 | 1 (8) | 1 (5) |
| 湿疹 | 1 (8) | 1 (5) |
| 胃腸出血 | 1 (8) | 1 (5) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (8) | 1 (5) |
| 点状出血 | 1 (8) | 1 (5) |
| くも膜下出血 | 1 (8) | 1 (5) |
| 蕁麻疹 | 1 (8) | 1 (5) |
| 挫傷 | 2 (17) | 0 (0) |

n (%)

死亡例は認められず、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は本薬群 2 例（血小板減少症、くも膜下出血各 1 例）、プラセボ群 1 例（胃腸出血/脳出血/くも膜下出血）に発現したが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

また、本薬群 3 例がベースライン時に本薬及び本薬ペプチド部分への結合抗体が陽性であった。これらの被験者では、血小板数は増加し、問題となる有害事象は発現しなかった。治験薬投与開始後に本薬及び本薬の TMP への結合抗体、並びに中和抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

2) 海外 20030105 試験（添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2005 年 3 月～2006 年 9 月）

脾摘施行後の ITP に伴う血小板減少症患者に本薬及びプラセボを週 1 回皮下投与した時の本薬の有効性及び安全性の検討する目的で、脾摘施行後の成人 ITP 患者を対象に、本薬 1.0 µg/kg 又はプラセボを週 1 回皮下投与するランダム化二重盲検群間比較試験が米国、英国、フランス、オランダ、スペインの計 32 施設で実施された（目標症例数：本薬群 40 例、プラセボ群 20 例、計 60 例）。

本薬 1.0 µg/kg 又はプラセボの週 1 回皮下投与から開始し、血小板数が 50,000～200,000 /µL に維持されるように、表 9 の用量調整ルールに従って用量調整しながら 24 週間投与された。本薬の最高用量は 15 µg/kg とされた。なお、投与終了後、投与第 36 週目まで観察することとされたが、血小板数が 50,000 /µL 以下に低下した時点で観察を中止された。

表 9：用量調整ルール（提出資料一部改変）

| 血小板数（ μL ） | 対応 |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 初期投与期（血小板数が 50,000 / μL 超に増加するまで） | |
| 10,000 以下 | 毎週 2 $\mu\text{g/kg}$ 増量 |
| 10,000 超 50,000 以下 | 2 回連続で 50,000 / μL 以下の場合に 2 $\mu\text{g/kg}$ 増量（2 週ごとに増量） |
| 50 超 | 同じ用量を継続し、以下の調整ルールに従う |
| 維持投与期（血小板数が 1 度でも 50,000 / μL 超に増加後） | |
| 10,000 以下 | 毎週 1 $\mu\text{g/kg}$ 増量 |
| 10,000 超 50,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g/kg}$ 増量（2 週ごとに増量） |
| 50,000 超 200,000 以下 | 同じ用量を継続 |
| 200,000 超 400,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g/kg}$ 減量（2 週ごとに減量） |
| 400,000 超 | 休薬し、血小板数が 200,000 / μL 以下に低下した場合に、1 $\mu\text{g/kg}$ 減量して投与再開 |

本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与中に減量が必要となった場合、血小板数が 50,000 / μL 以下になるまで休薬し、血小板数が 50,000 / μL 以下になった時点で本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ で投与を再開することとされた。

主な組入れ基準は、治験参加 4 週間以上前に脾摘が施行された成人 ITP 患者で、スクリーニング期間中及び投与前に測定した 3 回の血小板数が平均で 30,000 / μL 以下、ただし一度も 35,000 / μL を超えない患者とされた。ベースライン時の併用 ITP 療法の有無を因子とした層別割付け（本薬群：プラセボ群＝2：1）が実施された。

登録された 63 例（本薬群 42 例、プラセボ群 21 例）全例に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。なお、投与を中止した被験者は本薬群 2 例（4.8%）、プラセボ群 12 例（57.1%）であり、中止理由は、死亡（プラセボ群 1 例）、因果関係が否定できない有害事象の発現（本薬群 2 例）、被験者の要望（プラセボ群 6 例）、その他の理由（プラセボ群 5 例）であった。

組み入れられた被験者の背景について、本薬群及びプラセボ群で、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、33（14/42 例）及び 33%（7/21 例）、ベースライン時の脾摘されてからの年数（中央値（範囲））は、5.83（0.2～43.0 年）及び 8.08 年（0.9～31.4 年）、ベースライン時の血小板数（中央値（範囲））は、13,500（3,000～29,000 / μL ）及び 14,700 / μL （2,000～28,000 / μL ）であった。

有効性の主要評価項目とされた持続血小板反応（救援療法なしで投与期間の最終 8 週間（投与第 18～25 週目）のうち少なくとも 6 週間の血小板反応（本試験では、投与第 2～25 週目の間で測定された血小板数を基に、「血小板数が 50,000 / μL 以上であること」と規定））が認められた被験者の割合は、本薬群 38.1%（16/42 例）、プラセボ群 0%であり、本薬群ではプラセボ群と比較して有意に高値であった（ $p=0.0013$ 、ベースライン時の併用 ITP 療法の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、以下同様）。

有効性の副次評価項目の主な結果を以下に示す。持続血小板反応が認められた被験者及び一過性血小板反応（持続血小板反応は認められず投与第 2～25 週目の間に血小板反応が 4 回以上認められること）が認められた被験者を併せた全体の血小板反応が認められた被験者の割合は、本薬群 78.6%（33/42 例）、プラセボ群 0%であり、血小板反応が認められた期間（平均値 \pm 標準偏差）は、本薬群 12.3 \pm 7.9 週、プラセボ群 0.2 \pm 0.5 週であった。血小板数の増加を目的に救援療法が施行された被験者の割合は、本薬群 26.2%（11/42 例）、プラセボ群 57.1%（12/21 例）

であった。一定の用量（投与期間の最終 8 週間で用量の変更が $\pm 1 \mu\text{g/kg}$ 以内）で持続血小板反応が認められた被験者の割合は、本薬群 31.0%（13/42 例）、プラセボ群 0%であった。本薬群及びプラセボ群の血小板数（中央値）の推移は図 7 のとおりであった。

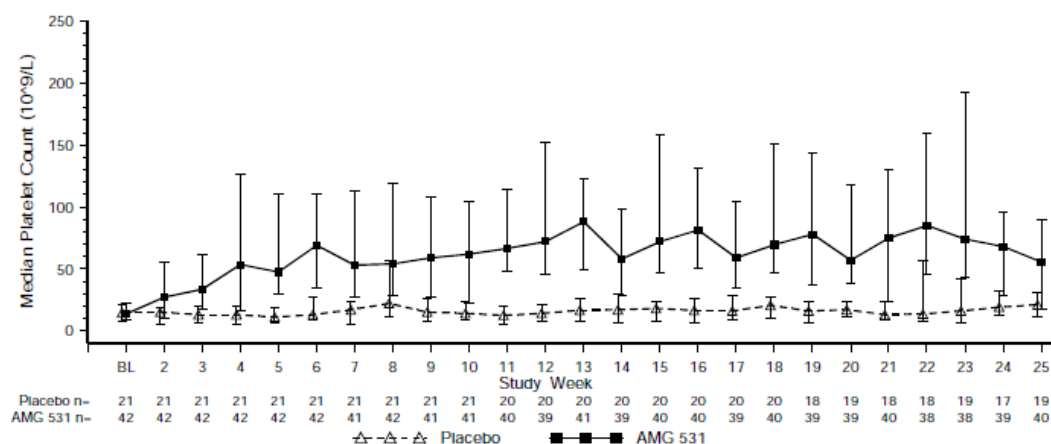


図 7：血小板数〔中央値（第一四分位点、第三四分位点）〕の推移（提出資料一部改変）

有害事象の発現割合は本薬群 100.0%（42/42 例）、プラセボ群 95.2%（20/21 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 9.0 PT | プラセボ (n=21) | 本薬 (n=42) | MedDRA ver 9.0 PT | プラセボ (n=21) | 本薬 (n=42) |
|----------------------|----------------|--------------|----------------------|----------------|--------------|
| 発現被験者数 | 20 (95.2) | 42 (100.0) | アレルギー性鼻炎 | 0 (0) | 3 (7.1) |
| 頭痛 | 7 (33.3) | 18 (42.9) | ウイルス性上気道感染 | 0 (0) | 3 (7.1) |
| 鼻出血 | 7 (33.3) | 16 (38.1) | 体重増加 | 0 (0) | 3 (7.1) |
| 疲労 | 5 (23.8) | 13 (31.0) | 発疹 | 2 (9.5) | 2 (4.8) |
| 関節痛 | 3 (14.3) | 12 (28.6) | 副鼻腔炎 | 2 (9.5) | 2 (4.8) |
| 下痢 | 2 (9.5) | 9 (21.4) | 貧血 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 筋痛 | 0 (0) | 9 (21.4) | 血性水疱 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 挫傷 | 3 (14.3) | 8 (19.0) | うつ病 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 上気道感染 | 3 (14.3) | 8 (19.0) | 呼吸困難 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 不眠症 | 1 (4.8) | 8 (19.0) | 労作性呼吸困難 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 点状出血 | 5 (23.8) | 7 (16.7) | 血小板数減少 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 咳嗽 | 3 (14.3) | 7 (16.7) | 歯膿瘍 | 1 (4.8) | 2 (4.8) |
| 浮動性めまい | 0 (0) | 7 (16.7) | 上腹部痛 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 疼痛 | 2 (9.5) | 6 (14.3) | ざ瘡 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 咽喉頭疼痛 | 0 (0) | 6 (14.3) | 狭心症 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 発熱 | 0 (0) | 6 (14.3) | 血圧上昇 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 背部痛 | 3 (14.3) | 5 (11.9) | 骨痛 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 筋痙縮 | 2 (9.5) | 5 (11.9) | 気管支炎 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 悪心 | 2 (9.5) | 5 (11.9) | カンジダ症 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 末梢性浮腫 | 2 (9.5) | 5 (11.9) | 潮紅 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 2 (9.5) | 5 (11.9) | 血便排泄 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 無力症 | 1 (4.8) | 5 (11.9) | 喀血 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 斑状出血 | 4 (19.0) | 4 (9.5) | ほてり | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 歯肉出血 | 4 (19.0) | 4 (9.5) | 流涙増加 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 不安 | 3 (14.3) | 4 (9.5) | 月経過多 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (9.5) | 4 (9.5) | 不正子宮出血 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.8) | 4 (9.5) | 片頭痛 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 嘔吐 | 1 (4.8) | 4 (9.5) | 筋力低下 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 腹痛 | 0 (0) | 4 (9.5) | 鼻閉 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 消化不良 | 0 (0) | 4 (9.5) | 浮腫 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 血腫 | 0 (0) | 4 (9.5) | 肩部痛 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 口腔粘膜点状出血 | 2 (9.5) | 3 (7.1) | 皮膚出血 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 脱毛症 | 1 (4.8) | 3 (7.1) | 睡眠時無呼吸症候群 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| インフルエンザ | 1 (4.8) | 3 (7.1) | 血小板減少症 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 注射部位内出血 | 1 (4.8) | 3 (7.1) | 高血圧 | 2 (9.5) | 1 (2.4) |
| 悪寒 | 0 (0) | 3 (7.1) | 頸部痛 | 2 (9.5) | 1 (2.4) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0) | 3 (7.1) | そう痒症 | 2 (9.5) | 1 (2.4) |
| 四肢痛 | 0 (0) | 3 (7.1) | 霧視 | 2 (9.5) | 1 (2.4) |
| 錯感覚 | 0 (0) | 3 (7.1) | | | |

n (%)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 3 例（脳出血、原発性異形肺炎、肺塞栓症）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本薬群 9 例、プラセボ群 5 例で発現した。その内訳は、血小板数減少（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）、骨髄障害、特発性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、胃腸出血、血便排泄、口腔粘膜点状出血、過敏症、虫垂炎、血液量減少症、自殺企図、血管神経性浮腫、斑状出血、高血圧、末梢血管塞栓症、末梢性虚血（本薬群各 1 例）、肺炎（プラセボ群 2 例）、胃出血、エヴァンズ症候群、原発性異形肺炎、脳出血、頭蓋内出血、頭痛、肺塞栓症、紫斑（プラセボ群各 1 例）であり、本薬群で発現した骨髄障害、末梢血管塞栓症及び末梢性虚血は、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 2 例（関節痛、骨髄障害及び筋痛）に発現

し、そのうち骨髄障害は治験の中止に至った。いずれの事象とも、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験の中止に至った被験者では、治験参加時に骨髄のレチクリン線維症が認められていた。本薬の投与開始後、血小板反応は認められなかったが、骨髄中のレチクリンが増加した。なお、コラーゲンの増加は認められず、治験中止後にレチクリン増加は改善した。また、血栓症・血栓塞栓症関連の有害事象として、プラセボ群で 1/21 例（4.8%）に肺塞栓症が発現し、本薬群で 1/42 例（2.4%）に末梢血管塞栓症が発現した。

ベースライン時（治験薬投与前）に、5 例で本薬結合抗体または本薬 TMP 結合抗体が陽性で、4 例で TPO 結合抗体が陽性であった。このうち本薬結合抗体が陽性であった 1 例では投与後はいずれも陰性であった。TPO 結合抗体が陽性であった 1 例は、TPO 中和抗体も陽性であった。当該被験者では、投与終了時にも TPO 結合抗体が陽性であったが、中和抗体は陰性であり、他の検査日にはいずれも陰性であった。その他、ベースライン時に結合抗体が陽性であった 6 例は、投与開始後も陽性であった。ベースライン時には結合抗体が陰性であったが、投与開始後に本薬結合抗体が陽性となった被験者が 2 例、TPO 結合抗体が陽性となった被験者が 1 例認められたが、いずれの被験者も中和抗体は陰性であった。

3) 海外 20030212 試験（添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 2005 年 4 月～2006 年 12 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、脾摘未施行の成人 ITP 患者を対象に、本薬又はプラセボを週 1 回皮下投与するランダム化二重盲検群間比較試験が米国、英国、フランス、オランダ、スペインの計 25 施設で実施された（目標症例数：本薬群 40 例、プラセボ群 20 例、計 60 例）。

本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 又はプラセボの週 1 回皮下投与から開始し、血小板数が 50,000～200,000 / μL に維持されるように表 11 の用量調整ルールに従って用量調整しながら 24 週間投与された。本薬の最高用量は 15 $\mu\text{g/kg}$ とされた。なお、投与終了後、投与第 36 週目まで観察することとされたが、血小板数が 50,000 / μL 以下に低下した時点で観察を中止された。

表 11：用量調整ルール（提出資料一部改変）

| 血小板数（/ μL ） | 対応 |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 初期投与期（血小板数が 50,000 / μL 超に増加するまで） | |
| 10,000 以下 | 毎週 2 $\mu\text{g/kg}$ 増量 |
| 10,000 超 50,000 以下 | 2 回連続で 50,000 / μL 以下の場合に 2 $\mu\text{g/kg}$ 増量（2 週ごとに増量） |
| 50,000 超 | 同じ用量を継続し、以下の調整ルールに従う |
| 維持投与期（血小板数が 1 度でも 50,000 / μL 超に増加後） | |
| 10,000 以下 | 毎週 1 $\mu\text{g/kg}$ 増量 |
| 10,000 超 50,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g/kg}$ 増量（2 週ごとに増量） |
| 50,000 超 200,000 以下 | 同じ用量を継続 |
| 200,000 超 400,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g/kg}$ 減量（2 週ごとに減量） |
| 400,000 超 | 休薬し、血小板数が 200,000 / μL 以下に低下した場合に、1 $\mu\text{g/kg}$ 減量して投与再開 |

本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与中に減量が必要となった場合、血小板数が 50,000 / μL 以下になるまで休薬し、血小板数が 50,000 / μL 以下になった時点で本薬 1.0 $\mu\text{g/kg}$ で投与を再開することとされた。

主な組入れ基準は、ITP に対する治療が少なくとも 1 種類完了した脾摘未施行の成人 ITP 患

者で、スクリーニング期間中及び投与前に測定した 3 回の血小板数が平均で 30,000 / μ L 以下、ただし一度も 35,000 / μ L を超えない患者とされた。ベースライン時の併用 ITP 療法の有無を因子とした層別割付け（本薬群：プラセボ群＝2：1）が実施された。

登録された 62 例（本薬群 41 例、プラセボ群 21 例）全例に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。なお、プラセボ群に割付けられた 1 例に誤って本薬が 3 回投与されたが、当該被験者は有効性の解析ではプラセボ群として、安全性の解析では本薬群として扱われた。投与を中止した被験者は本薬群 3 例（7.3%）、プラセボ群 8 例（38.1%）であり、その主な中止理由は、有害事象の発現（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）、同意撤回（プラセボ群 2 例）、被験者による申し出（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）等であった。

組み入れられた被験者の背景について、本薬群及びプラセボ群で、ベースライン時に ITP 治療薬を併用していた被験者は、16 及び 8 例、ベースライン時の血小板数（中央値（範囲））は、18,700（2,000～29,000 / μ L）及び 19,300 / μ L（5,000～31,000 / μ L）であり、すべての被験者が ITP 治療歴を有していた。

有効性の主要評価項目とされた、持続血小板反応（救援療法なしで投与期間の最終 8 週間（投与第 18～25 週目）のうち少なくとも 6 週間の血小板反応（本試験では、投与第 2～25 週目の間で測定された血小板数を基に、「血小板数が 50,000 / μ L 以上であること」と規定））が認められた被験者の割合は、本薬群 61.0%（25/41 例）、プラセボ群 4.8%（1/21 例）であり、本薬群ではプラセボ群と比較して有意に高値であった（ $p<0.0001$ 、ベースライン時の併用 ITP 療法の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、以下同様）。

有効性の副次評価項目の主な結果を以下に示す。持続血小板反応が認められた被験者及び一過性血小板反応（持続血小板反応は認められず投与第 2～25 週目の間に血小板反応が 4 回以上認められること）が認められた被験者を併せた全体の血小板反応が認められた被験者の割合は、本薬群 87.8%（36/41 例）、プラセボ群 14.3%（3/21 例）であった。血小板反応が認められた期間（平均値 \pm 標準偏差）は、本薬群 15.2 \pm 7.5 週、プラセボ群 1.3 \pm 3.5 週であった。血小板数の増加を目的に救援療法が施行された被験者の割合は、本薬群 17.1%（7/41 例）、プラセボ群 61.9%（13/21 例）であった。一定の用量（投与期間の最終 8 週間で用量の変更が ± 1 μ g/kg 以内）で持続血小板反応が認められた被験者の割合は、本薬群 51.2%（21/41 例）、プラセボ群 0%であった。本試験における血小板数（中央値）の推移は図 8 のとおりであった。

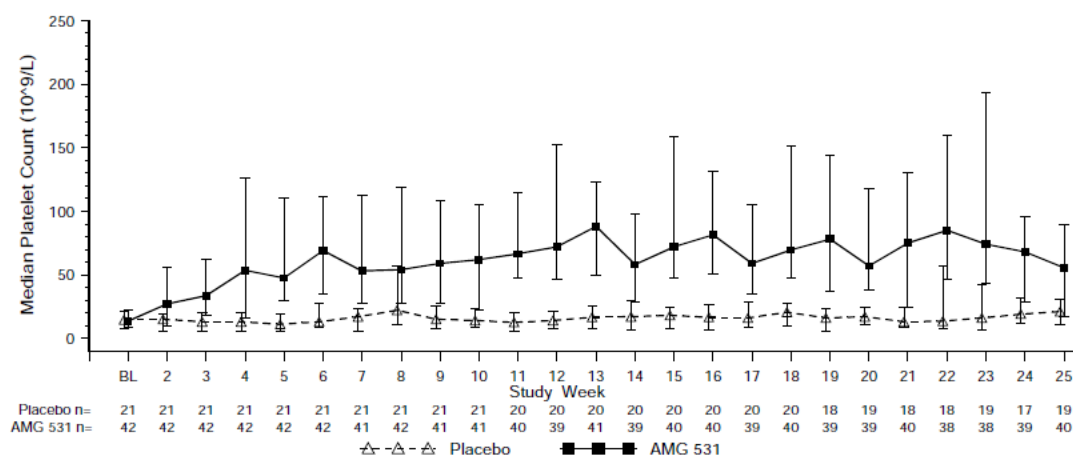


図 8：血小板数〔中央値（第一四分位点、第三四分位点）〕の推移（FAS）（提出資料一部改変）

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群 100% (42/42 例)、プラセボ群 95.0% (19/20 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 9.0 PT | プラセボ (n=20) | 本薬 (n=42) | MedDRA ver 9.0 PT | プラセボ (n=21) | 本薬 (n=42) |
|----------------------|----------------|--------------|----------------------|----------------|--------------|
| 発現被験者数 | 19 (95.0) | 42 (100.0) | 発疹 | 2 (10.0) | 3 (7.1) |
| 疲労 | 7 (35.0) | 15 (35.7) | 尿路感染 | 2 (10.0) | 3 (7.1) |
| 挫傷 | 7 (35.0) | 13 (31.0) | 筋痛 | 1 (5.0) | 3 (7.1) |
| 頭痛 | 6 (30.0) | 11 (26.2) | 貧血 | 0 (0) | 3 (7.1) |
| 鼻出血 | 3 (15.0) | 11 (26.2) | 擦過傷 | 0 (0) | 3 (7.1) |
| 関節痛 | 5 (25.0) | 10 (23.8) | そう痒症 | 0 (0) | 3 (7.1) |
| 四肢痛 | 2 (10.0) | 8 (19.0) | 斑状出血 | 2 (10.0) | 2 (4.8) |
| 点状出血 | 4 (20.0) | 7 (16.7) | 多汗症 | 2 (10.0) | 2 (4.8) |
| 浮動性めまい | 0 (0) | 7 (16.7) | 呼吸困難 | 1 (5.0) | 2 (4.8) |
| 悪心 | 2 (10.0) | 6 (14.3) | 血腫 | 1 (5.0) | 2 (4.8) |
| 上気道感染 | 2 (10.0) | 6 (14.3) | 口腔粘膜水疱形成 | 1 (5.0) | 2 (4.8) |
| 背部痛 | 1 (5.0) | 6 (14.3) | うつ病 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 下痢 | 4 (20.0) | 5 (11.9) | 構語障害 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 不安 | 2 (10.0) | 5 (11.9) | 消化不良 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 不眠症 | 2 (10.0) | 5 (11.9) | 鼓腸 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 歯肉出血 | 1 (5.0) | 5 (11.9) | 単純ヘルペス | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 注射部位内出血 | 1 (5.0) | 5 (11.9) | 水腎症 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 腹痛 | 0 (0) | 5 (11.9) | 錯感覚 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 肩部痛 | 0 (0) | 5 (11.9) | 脾腫 | 0 (0) | 2 (4.8) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (25.0) | 3 (7.1) | 上腹部痛 | 2 (10.0) | 1 (2.4) |
| 咳嗽 | 4 (20.0) | 3 (7.1) | 血尿 | 2 (10.0) | 1 (2.4) |
| 胸部不快感 | 2 (10.0) | 3 (7.1) | 咽喉頭疼痛 | 2 (10.0) | 1 (2.4) |
| 筋痙縮 | 2 (10.0) | 3 (7.1) | | | |

n (%)

死亡に至った有害事象は、本薬群で 1 例（頭蓋内出血）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本薬群 5 例、プラセボ群 3 例で発現した。その内訳は、心嚢液貯留、胃腸出血、頭部損傷、交通事故、胸骨骨折、B 細胞性リンパ腫、脳血管発作、頭蓋内出血、鼻出血（本薬群各 1 例）、自己免疫性溶血性貧血、血小板減少、点状出血（プラセボ群

各 1 例) であった。なお、すべての事象について治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 2 例 (B 細胞性リンパ腫、頭蓋内出血)、プラセボ群 1 例 (肝転移) に発現し、治験の中止に至った。いずれの事象とも、治験薬との因果関係は否定された。血栓症・血栓塞栓症関連の有害事象として、本薬群で 1 例 (2.4%) に血栓症・血栓塞栓症関連の有害事象が発現した。当該被験者では、本薬の 21 回目投与の 3 日後に脳血管発作が発現した。その際の血小板数は 107,000 / μ L であった。脳血管発作発現後、抗血小板剤及び降圧剤で治療されていたが、頭蓋内出血が発現して死亡した。

治験薬投与開始後に、4/ 62 例で本薬結合抗体が陽性で、5/62 例で TPO 結合抗体が陽性だったが、いずれの被験者でも中和抗体は陰性だった。

(4) 長期継続投与試験

1) 国内長期継続投与試験 (国内 20 年 0113 試験、添付資料 5.3.5.2-2、実施期間 20 年 月 月 ~実施中 (data cutoff : 20 年 月 日、database snapshot : 20 年 月 日))

本薬を長期継続投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、20050162 試験及び 20 0216 試験を完了した日本人慢性 ITP 患者を対象に、本薬を週 1 回皮下投与する非盲検長期継続投与試験が国内 13 施設で実施された。

前治験での治験薬最終投与日から 12 週以内に登録され、前治験の治療期間中に血小板数がベースラインから 20,000 / μ L 以上増加 (救援療法後 4 週間は除く) した被験者は前治験における最終用量で、また、前治験での治験薬最終投与日から 12 週を超えて本試験に登録された被験者又は前治験の治療期間中に血小板数が 1 回もベースラインから 20,000 / μ L 以上増加しなかった被験者では、本薬 3.0 μ g/kg で週 1 回皮下投与が開始され、表 13-1) の用量調整ルールに従って用量調整された。なお、用量調整ルールは 20 年 月 日より表 13-2) に変更された。最高用量は 10 μ g/kg とされた。本薬 10 μ g/kg を投与したにもかかわらず、4 回連続で血小板数が 20,000 / μ L 以下の被験者では治験を中止して、後観察することとされたが、治験責任医師等が、本薬の投与が有用であると判断した場合は、個々の被験者の状態や状況に応じて投与継続の可否が決定された。本薬 1.0 μ g/kg 投与中に減量が必要となった場合、血小板数が 50,000 / μ L 未満になるまで休薬し、血小板数が 50,000 / μ L 未満になった時点で 1.0 μ g/kg で投与を再開することとされたが、3 週以上休薬しても血小板数が 200,000 / μ L 以下に低下しない場合は、治験薬の投与を終了することとされた。

表 13 : 用量調整ルール (提出資料一部改変)

1) 20 年 月 日まで

| 血小板数 (/ μ L) | 対応 |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 10,000 以下 | 2 μ g/kg 増量 (毎週増量) |
| 10,000 超 50,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 2 μ g/kg 増量 (2 週ごとに増量) |
| 50,000 超 200,000 以下 | 治験責任医師等の判断で 1 μ g/kg 増減してもよいが、2 週ごとに増減量する。 |
| 200,000 超 400,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 μ g/kg 減量 (2 週ごとに減量) |
| 400,000 超 | その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000 / μ L 以下に低下した投与規定日に、1 μ g/kg 減量して投与再開 |

2) 20 年 月 日以降

| 血小板数 (/ μ L) | 対応 |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10,000 未満 | 1 μ g/kg 増量 (毎週増量) |
| 10,000 以上 50,000 未満 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 μ g/kg 増量 (2 週ごとに増量) |
| 50,000 以上 200,000 以下 | 同じ用量を継続。なお、治験責任医師等の判断で 1 μ g/kg 増減してもよいが、用量を毎週変更してはならない (少なくとも 2 回は同じ用量を継続する)。 |
| 200,000 超 400,000 以下 | 2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 μ g/kg 減量 (2 週ごとに減量) |
| 400,000 超 | その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000 / μ L 以下に低下した投与規定日に、1 μ g/kg 減量 ^a して投与再開 |

a: 他の ITP 療法の開始又は増量によって血小板数が増加した場合は、血小板数が 200,000 / μ L 以下に低下した際に、同じ用量で本薬の投与を再開することとした。

主な組入れ基準は、以前に「ITP を対象として日本で実施した本薬の臨床試験」を完了した患者で、スクリーニング期間に測定した血小板数が 50,000 / μ L 未満の患者とされた。

20 年 月 日の data cutoff 時点までに登録された被験者 44 例全例に本薬が投与され、data cutoff 時点で、32 例では 24 週まで、19 例では 48 週まで、9 例では 96 週まで、8 例では少なくとも 120 週までの投与が完了していた。なお、本薬投与開始後、被験者の要望で 2 例、治験責任医師等の判断で 1 例の計 3 例で本薬の投与が中止され、41 例で治験薬の投与が継続中である。また、20 年 月 日の database snapshot 時点では、治験薬が 4~132 週間投与され、投与期間 (中央値 (第 1 四分位値、第 3 四分位値)、以下同様) は 47.9 週 (24.0 週、61.9 週) であり、投与回数は 44.5 回 (21.5 回、57.5 回) であった。累積投与量は 7540.0 μ g (2493.8 μ g、17940.0 μ g)、週あたりの平均投与量は 3.5 μ g/kg (1.8 μ g/kg、5.5 μ g/kg) であった。投与第 1 週目の投与量の中央値は 3.0 μ g/kg であったが、投与開始後、投与量は漸増し、投与量の中央値は、15 週以降は 4.0 μ g/kg 以上で推移し、48 週以降は 6.0 μ g/kg 以上で推移し、132 週では 8.0 μ g/kg であった。

登録された被験者の背景について、ベースライン時に脾摘されていた被験者は 17 例 (38.6%)、ベースライン時に *H.pylori* 除菌療法を受けていた被験者は 21 例 (47.7%) であり、本治験開始時に併用 ITP 療法として副腎皮質ステロイドが投与されていた被験者は 29 例 (65.9%)、アザチオプリンが投与されていた被験者は 2 例 (4.5%) であった。前治験のスクリーニング時のベースライン血小板数は 16,100 \pm 9,200 / μ L (平均値 \pm 標準偏差) であり、中央値は 16,500 / μ L、最小値は 3,000 / μ L、最大値は 32,000 / μ L であった。

有効性について、血小板反応 (本治験では血小板数がベースラインの 2 倍かつ 50,000 / μ L 以上に増加すること (本試験では、ベースライン血小板数を「本治験の前に参加した治験でのベースライン値を用いる」と規定)) が認められた被験者の割合は、42/44 例 (95.5%、95%信頼区間: 84.5~99.4%) であった。また、13/44 例 (29.5%) では血小板数が 400,000 / μ L 以上に増加した。本試験における血小板数 (中央値) の推移は図 9 のとおりであった。

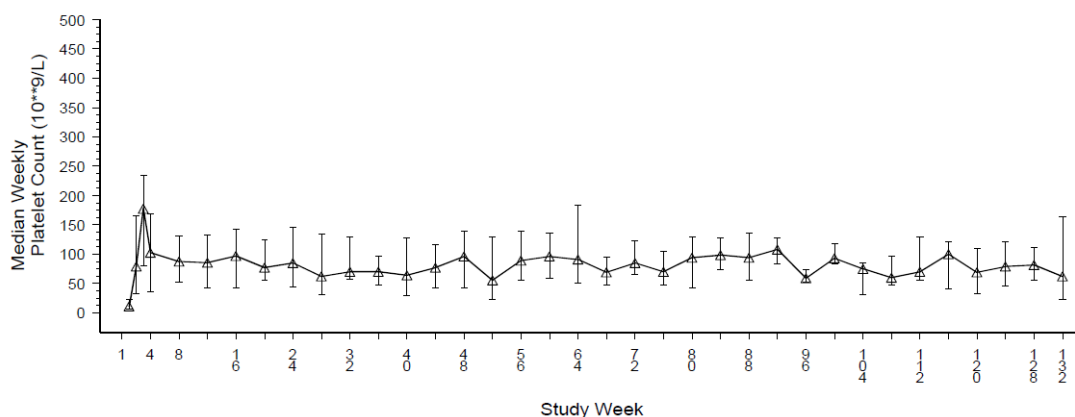


図9：血小板数〔中央値（第一四分位点、第三四分位点）〕の推移（提出資料一部改変）

血小板反応が認められた被験者の割合は、投与第2週目 63.6%(28/44 例)、3 週目 84.1%(37/44 例) となり、その後はおおむね 60～80%前後で推移した。本治験開始時には、被験者 24/44 例 (54.5%) が併用 ITP 療法を受け、そのうち 19 例は 1 種類、5 例は 2 種類の治療を受けていた。併用 ITP 療法が中止されたのは 20.8% (5/24 例) であった。なお、8/44 例 (18%) の被験者が血小板数増加を目的とした救援療法を受けていた。最も多かったのが、プレドニゾロンで 4 例、次いで血小板輸血が 3 例であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 40/44 例 (90.9%) であり、3 例以上の被験者に発現した有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14：3 例以上の被験者に発現した有害事象（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 12.0 PT | 本薬 (n=44) | MedDRA ver 12.0 PT | 本薬 (n=44) |
|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| 発現被験者数 | 40 (91) | 鼻出血 | 4 (9) |
| 鼻咽頭炎 | 25 (57) | 発疹 | 4 (9) |
| 頭痛 | 15 (34) | 創傷 | 4 (9) |
| 背部痛 | 9 (20) | 便秘 | 3 (7) |
| 挫傷 | 8 (18) | うつ病 | 3 (7) |
| 倦怠感 | 7 (16) | 湿疹 | 3 (7) |
| 四肢痛 | 5 (11) | 擦過傷 | 3 (7) |
| 回転性めまい | 5 (11) | 筋骨格硬直 | 3 (7) |
| 上腹部痛 | 4 (9) | 悪心 | 3 (7) |
| 関節痛 | 4 (9) | 咽頭炎 | 3 (7) |
| 下痢 | 4 (9) | 上気道の炎症 | 3 (7) |

n (%)

死亡例は認められず、治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象が 6/44 例 (13.6%) に発現し、その内訳は、出血性貧血、血小板減少症、虫垂炎、大発作痙攣、一過性脳虚血発作、鼻出血、動脈瘤各 1 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血栓症・血栓塞栓症関連について、重篤な有害事象として一過性脳虚血発作が 1 例 (2.3%) に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。治験期間を通じて、臨床検査値が変動した被験者が散見されたが、血小板数を除く各臨床検査値に臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

本薬結合抗体陽性発現被験者数については、20 年 月 日現在、38 例の被験者から抗体検査の結果が得られている。そのうち 2 例 (5.3%) 及び 1 例 (2.6%) で、投与開始前にそれぞれ本薬又は本薬の TMP 結合抗体及び TPO 結合抗体が陽性だった。投与開始後、投与開始前の本薬結合抗体が陰性であった 3 例 (7.9%) で、本薬結合抗体が陽性となった。最後の検体で陽性であったのは 1/3 例であった。また、投与開始後、投与開始前の TPO 結合抗体が陰性であった 2 例 (5.3%) で、TPO 結合抗体が陽性となった。最後の検体で陽性であったのは 1/2 例であった。なお、いずれの被験者でも、本薬及び TPO に対する中和抗体は陰性であった。さらに、いずれの被験者でも血小板反応に影響は認められず、重度又は重篤な有害事象も発現しなかった。

2) 海外長期継続投与試験 (海外 20030213 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月 (database snapshot : 20 年 月 日))

本薬を長期継続投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、20000137A、20000137B、20010218、20030105、20030212、20040209、20060131 及び 20060195 試験を完了した ITP 患者を対象に、本薬を週 1 回投与する非盲検長期継続投与試験が米国、カナダ、EU、オーストラリアの計 108 施設で実施された。

前治験で本薬が投与されていた被験者は前治験における本薬の最終用量で、プラセボが投与されていた被験者は本薬 1 µg/kg で週 1 回皮下投与を開始し、血小板数が 50,000 /µL 超に維持されるように、血小板数による用量調整ルールに従って用量調整された。用量調整ルールは、3 回の改訂 (20 年 月 日、20 年 月 日、20 年 月 日) の後、表 15 のように決められた。最高用量は当初 30 µg/kg とされたが、その後 15 µg/kg に変更 (20 年 月 日) され、更に 10 µg/kg に再変更 (20 年 月 日) された。なお、最高用量を本薬 10 µg/kg に変更された際に、既に 10 µg/kg 超が投与されていた被験者ではその用量を継続することとされたが、増量は禁止された。また、当該被験者で 10 µg/kg 以下に減量した際には、10 µg/kg 超への再増量は禁止された。10 µg/kg 以上を投与されたにもかかわらず、4 回連続で血小板数が 20,000 /µL 未満の被験者では治験を中止することとされた。本薬 1.0 µg/kg 投与中に減量が必要となった場合、血小板数が 50,000 /µL 以下になるまで休薬し、血小板数が 50,000 /µL 以下になった時点で 1.0 µg/kg で投与を再開することとされた。18 歳未満の被験者では、12 週ごとに体重を測定し、投与用量が調整された。

表 15：用量調整ルール（提出資料一部改変）

治験実施計画書第 3 回改訂版（2019 年 12 月）

| 血小板数（/μL） | 対応 ^b |
|------------------------|----------------------------------------------------------|
| 50,000 未満 | 1 μg/kg 増量（毎週増量） |
| 50,000 以上 400,000 以下 | 血小板数が 50,000～200,000 /μL に維持されるように 1 μg/kg の増減（2 週ごとに調整） |
| 400,000 超 ^a | その日の投与を休業し、血小板数が 200,000 /μL 未満に低下した場合に、1 μg/kg 減量して投与再開 |

a：他の ITP 療法の開始又は増量によって血小板数が増加した場合は、血小板数が 200,000 /μL 未満に低下した際に、同じ用量で本薬の投与を再開することとした。

b：体重 125 kg 以下の被験者では用量を 1 μg/kg 単位で調整したが、125 kg 超の被験者では更に細かく（0.25、0.5 又は 0.75 μg/kg）調整することとした。

主な組入れ基準は、以前に本薬の治験を完了した患者とされた。

成人 ITP 患者 292 例及び小児 ITP 患者 21 例の合計 313 例が登録され、そのうち成人 291 例及び小児 19 例の合計 310 例に本薬が投与され、2019 年 12 月の database snapshot の時点までにそれぞれ 69 例及び 2 例で投与が中止されたため、成人 222 例及び小児 17 例の合計 239 例で投与が継続中である。なお、成人では、治験中止理由として最も多かったのが、同意の撤回（21 例）であり、有害事象の発現、他の治療法の施行及び死亡で各 10 例が中止された。投与期間の中央値は 48 週であり、240～252 週間投与されていた 4 例は投与が継続している。成人被験者 291 例の投与開始時の本薬投与量は 3.5 ± 3.2 μg/kg（平均値±標準偏差）であった。投与開始後、平均投与量は投与第 4 週目以降は 4.0 μg/kg 以上、12 週目以降は 5.0 μg/kg 以上、44 週目以降は 6.0 μg/kg 前後で推移した。

成人 292 例のうち、脾摘されていた被験者は 95 例（32.5%）、併用 ITP 療法を受けていた被験者は 37 例（12.7%）であり、本治験開始時のベースライン血小板数は $72,600 \pm 84,700$ /μL（平均値±標準偏差）であった。

成人被験者での有効性について、血小板反応（本試験では、血小板数が 50,000 /μL 以上に増加することと規定）が認められた被験者の割合は、273/291 例（93.8%、95%信頼区間：90.4～96.3%）であり、そのうち 258/291 例（88.7%）では血小板数が 100,000 /μL 以上に、239/291 例（82.1%）では血小板数が 150,000 /μL 以上に、105/291 例（36.1%）では血小板数が 400,000 /μL 以上に増加した。投与開始時の血小板数の中央値は 35,000 /μL であり、36.7%（106/289 例）の被験者で血小板数が 50,000 /μL 以上であった。本試験における血小板数（中央値）の推移は図 10 のとおりであった。

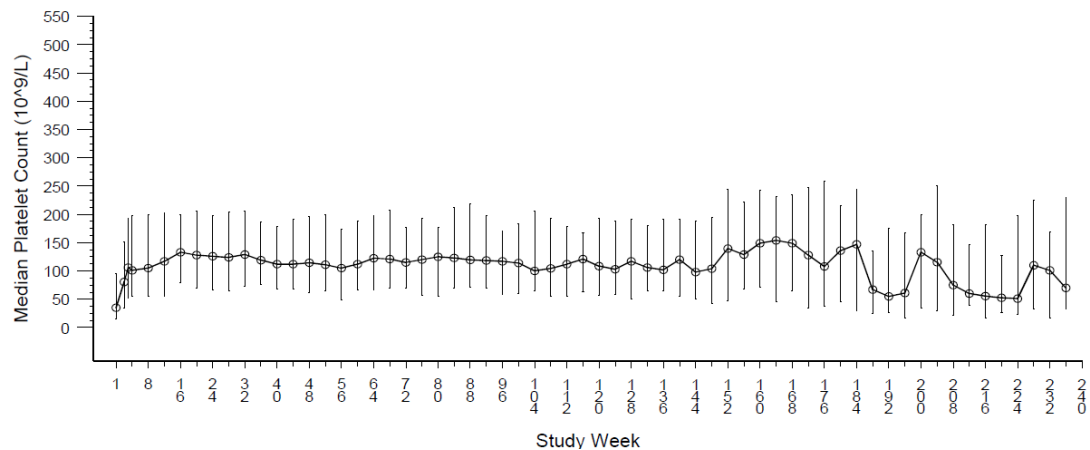


図 10：血小板数〔中央値（第一四分位点、第三四分位点）〕の推移（提出資料一部改変）

また、血小板反応が認められた被験者の割合も上昇し、投与第 2 週目には 62.5%（175/280 例）、3 週目には 72.7%（205/282 例）となり、その後はおおむね 60～70%前後で推移した。

成人被験者について、本治験開始時に、37/291 例が併用 ITP 療法を受けていた。本薬投与開始後に併用 ITP 療法が中止された被験者は 48.6%（18/37 例）であり、84/291 例（28.9%）では血小板数増加を目的とした救援療法を受けていた。最も多かった救援療法は、免疫グロブリンで 36 例、次いでプレドニゾン 31 例、血小板輸血 17 例、デキサメタゾン 16 例、メチルプレドニゾンコハク酸エステル 12 例であった。

成人被験者での安全性について、有害事象の発現割合は 91.8%（267/291 例）であり、10%以上に発現した有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16：10%以上に発現した有害事象（成人）（提出資料一部改変）

| MedDRA ver 12.0 PT | 成人 (n=291) |
|-----------------------|---------------|
| 発現被験者数 | 267 (91.8) |
| 頭痛 | 92 (31.6) |
| 鼻咽頭炎 | 86 (29.6) |
| 挫傷 | 81 (27.8) |
| 疲労 | 81 (27.8) |
| 鼻出血 | 69 (23.7) |
| 関節痛 | 66 (22.7) |
| 下痢 | 66 (22.7) |
| 上気道の炎症 | 66 (22.7) |
| 悪心 | 60 (20.6) |
| 咳嗽 | 59 (20.3) |
| 点状出血 | 47 (16.2) |
| 浮動性めまい | 44 (15.1) |
| 背部痛 | 43 (14.8) |
| 四肢痛 | 43 (14.8) |
| 歯肉出血 | 39 (13.4) |
| 発疹 | 39 (13.4) |
| 嘔吐 | 39 (13.4) |
| 口腔咽頭痛 | 37 (12.7) |
| 不眠症 | 35 (12.0) |
| 末梢性浮腫 | 35 (12.0) |
| 血腫 | 34 (11.7) |
| 副鼻腔炎 | 34 (11.7) |
| 発熱 | 33 (11.3) |
| 尿路感染 | 31 (10.7) |

n (%)

死亡に至った有害事象は、4.5%（13/291 例）に発現し、その内訳は、心筋梗塞 3 例、血小板減少症、不安定狭心症、心停止、うっ血性心不全、髄膜炎、肺炎球菌性敗血症、肺炎、進行性多巣性白質脳症、肝の悪性新生物、腎不全各 1 例であり、そのうち不安定狭心症、心停止について治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象が 33.0%（96/291 例）に発現し、2 例以上に発現した重篤な有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17：2 例以上に発現した重篤な有害事象（成人）（申請資料一部改変）

| MedDRA ver 12.0 PT | 成人 (n=291) |
|-----------------------|---------------|
| 発現被験者数 | 96 (33.0) |
| 血小板減少症 | 19 (6.5) |
| 肺炎 | 6 (2.1) |
| 骨髄障害 | 5 (1.7) |
| 心筋梗塞 | 5 (1.7) |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 4 (1.4) |
| うっ血性心不全 | 4 (1.4) |
| 発熱 | 4 (1.4) |
| 脱水 | 4 (1.4) |
| 呼吸困難 | 4 (1.4) |
| 心不全 | 3 (1.0) |
| 胸痛 | 3 (1.0) |
| 骨関節炎 | 3 (1.0) |
| 腎不全 | 3 (1.0) |
| 鼻出血 | 3 (1.0) |
| 急性心筋梗塞 | 2 (0.7) |
| 不安定狭心症 | 2 (0.7) |
| 心房細動 | 2 (0.7) |
| 冠動脈疾患 | 2 (0.7) |
| 回転性めまい | 2 (0.7) |
| 胃腸出血 | 2 (0.7) |
| 歯肉出血 | 2 (0.7) |
| 直腸出血 | 2 (0.7) |
| 閉塞性ヘルニア | 2 (0.7) |
| 末梢性浮腫 | 2 (0.7) |
| 虫垂炎 | 2 (0.7) |
| 気管支炎 | 2 (0.7) |
| カテーテル関連感染 | 2 (0.7) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.7) |
| 尿路性敗血症 | 2 (0.7) |
| 股関節部骨折 | 2 (0.7) |
| 血小板数増加 | 2 (0.7) |
| 高カリウム血症 | 2 (0.7) |
| 肝の悪性新生物 | 2 (0.7) |
| 痙攣 | 2 (0.7) |
| 失神 | 2 (0.7) |
| 一過性脳虚血発作 | 2 (0.7) |
| 精神状態変化 | 2 (0.7) |
| 急性腎不全 | 2 (0.7) |
| 膣出血 | 2 (0.7) |
| 点状出血 | 2 (0.7) |
| 膝関節形成 | 2 (0.7) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (0.7) |
| 血栓症 | 2 (0.7) |

n (%)

治験の中止に至った有害事象は、6.9%（20/291 例）に発現し、その内訳は心筋梗塞 3 例、骨髄障害 2 例、二血球減少症、不安定狭心症、心停止、うっ血性心不全、肝不全、肺炎球菌性敗血症、肺炎、化膿性血栓静脈炎、血小板数減少、肝の悪性新生物、リンパ腫、多発性骨髄症、骨髄線維症、腎不全、膣出血、剥脱性皮膚炎、全身性エリトマトーデス皮疹、深部静脈血栓症各 1 例であった。いずれについても治験薬との因果関係は否定されなかった。

血栓症・血栓塞栓症関連の有害事象は 17/291 例（5.8%）に発現した。その内訳は、心筋梗

塞 5 例、急性心筋梗塞 3 例、深部静脈血栓症、血栓症、一過性脳虚血発作各 2 例、一過性失明、カテーテル関連血栓、脳血管発作、冠動脈ステント挿入、冠動脈閉塞、不全麻痺、門脈血栓症、肺塞栓症、血栓性静脈炎、横静脈洞血栓症各 1 例であった。これらのうち急性心筋梗塞が発現した 3 例（1.0%）は死亡した。

治験期間を通じて、臨床検査値が変動した被験者が散見されたが、血小板数を除く各臨床検査値に臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

18/291 例（6.2%）及び 16 例（5.5%）で、投与開始前にそれぞれ本薬結合抗体及び TPO 結合抗体が陽性だった。投与開始後には、12 例（4.1%）で本薬結合抗体が陽性となり、そのうち 2 例は中和抗体も陽性であった。これら 2 例の被験者をフォローアップ検査したところ、いずれも中和抗体は陰性となった。また、投与開始後に 5 例（1.7%）で TPO 結合抗体が陽性となった。そのうち 2 例は、投与期間中に一過性に陽性となり、最終検査では陰性であったが、3 例は最終検査でも陽性であった。いずれの被験者でも TPO の中和抗体は陰性であり、血小板反応も認められた。なお、本薬中和抗体陽性被験者と異なる被験者で TPO 結合抗体が陽性となった。

(6) その他の試験

1) 海外第Ⅲ相補助試験（海外 20050123 試験、添付資料 5.3.5.4-2、実施期間 2005 年 8 月～2006 年 10 月）

ITP に伴う成人血小板減少症患者（脾摘施行及び脾摘未施行患者）に本薬を長期間投与したときの骨髓形態に及ぼす影響、特に、増加した巨核球がレチクリン増生に及ぼす影響を検討する目的で、20030105 又は 20030212 試験から、長期継続試験である 20030213 試験に移行した成人 ITP 患者を対象に、非盲検試験が米国の 6 施設で実施された（目標症例数：20 例）。なお、本試験では本薬は投与されなかった。

主な選択基準は、20030105 又は 20030212 試験参加前 1 年以内に骨髓生検を受けたことがある成人 ITP 患者とされた。

本試験には、20030105 試験に参加した 7 例（脾摘施行患者）及び 20030212 試験に参加した 3 例（脾摘未施行患者）の合計 10 例が登録され、このうち、4 例はプラセボ群の本薬 3 ヶ月投与後の被験者、5 例は本薬群の本薬 9 ヶ月投与後の被験者、1 例は本薬群の本薬 6 ヶ月投与後の被験者であった。

主要評価項目である本薬投与前後の骨髓の変化の詳細は表 18 のとおりであった。なお、ベースライン時とは 20030105 又は 20030212 試験のベースライン時、フォローアップ時とは本薬を 3 ヶ月、6 ヶ月又は 9 ヶ月投与後である。

表 18：骨髓検査（提出資料一部改変）

| | ベースライン時 (n=10) | フォローアップ時 (n=10) |
|------------------|-------------------|--------------------|
| M/E 比 | | |
| 被験者数 | 7 | 6 |
| 平均値 | 2.86 | 2.78 |
| 標準偏差 | 1.36 | 0.61 |
| 中央値 | 2.60 | 2.80 |
| Q1、Q3 | 1.70、3.30 | 2.30、3.10 |
| 最小値、最大値 | 1.7、5.6 | 2.0、3.7 |
| 細胞充実度：% | | |
| 被験者数 | 10 | 9 |
| 平均値 | 47.5 | 57.2 |
| 標準偏差 | 12.3 | 19.4 |
| 中央値 | 50.0 | 50.0 |
| Q1、Q3 | 40.0、60.0 | 50.0、60.0 |
| 最小値、最大値 | 25、60 | 25、95 |
| 巨核球数（/1 視野） | | |
| 被験者数 | 10 | 9 |
| 平均値 | 5.05 | 7.81 |
| 標準偏差 | 3.07 | 6.33 |
| 中央値 | 4.55 | 6.50 |
| Q1、Q3 | 2.70、6.90 | 2.70、10.60 |
| 最小値、最大値 | 1.7、12.0 | 0.1、21.1 |
| レチクリン：被験者数（割合） | | |
| 陰性 | 7 (70.0) | 6 (60.0) |
| 軽度 | 1 (10.0) | 2 (20.0) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 未実施 | 2 (20.0) | 2 (20.0) |
| 鉄の出現：被験者数（割合） | | |
| 0 | 1 (10.0) | 2 (20.0) |
| +1 | 2 (20.0) | 3 (30.0) |
| +2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| +3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| +4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 未実施 | 7 (70.0) | 5 (50.0) |
| 環状鉄芽球：被験者数（割合） | | |
| なし | 3 (30.0) | 6 (60.0) |
| あり、<15% | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| あり、>15% | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 未実施 | 7 (70.0) | 4 (40.0) |
| トリクロム染色：被験者数（割合） | | |
| 陰性 | 8 (80.0) | 8 (80.0) |
| 軽度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 中等度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 未実施 | 2 (20.0) | 2 (20.0) |

ベースライン時及び本薬を3ヵ月、6ヵ月又は9ヵ月投与した後のフォローアップ時のいずれにおいてもレチクリンが測定された被験者6例のうち、レチクリンが「陰性」から「軽度」に変化したのは1例のみであった。ただし、当該変化の持つ臨床的意義は不明である。

副次評価項目として、本薬の用量範囲、投与期間又は脾摘の有無が骨髓形態に及ぼす影響の検討がなされた。本試験に登録された10例の、本薬投与回数の（中央値（範囲））は25.0回（10～37回）、累積投与量は4,905.0 µg（1,325～13,050 µg）、週あたりの平均投与量の3.1 µg/kg

(2~6 µg/kg) 及び 180.3 µg (112~393 µg) であった。なお、第Ⅲ相試験 (20030212 試験) で有害事象「B 細胞性リンパ腫」が発現した被験者では、治験が中止された。

<審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、ITP の治療における本薬の位置付け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。本邦では、ITP に対する標準治療として、*H.pylori* 陽性患者では *H.pylori* 除菌療法が優先され、除菌療法無効例及び *H.pylori* 陰性患者では副腎皮質ステロイド治療が、副腎皮質ステロイド治療が効果不十分、継続困難又は禁忌の患者には、一次治療の外科的治療として脾摘を考慮するとされている (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」13-26, 2005)。副腎皮質ステロイド治療が効果不十分で脾摘が禁忌あるいは脾摘の同意が得られない患者等に対する二次治療としては、エビデンスレベルは低いものの、ダナゾールや、アザチオプリン等の免疫抑制剤が使用される。また、緊急止血が必要な場合の治療として免疫グロブリン製剤や血小板輸血等が使用される。なお、欧米では、緊急時の治療以外に、副腎皮質ステロイドに効果不十分又は治療不適応な患者に対しても免疫グロブリン製剤が使用されており、本薬投与に先立って免疫グロブリン製剤による治療が考慮される。本薬は免疫抑制により血小板の破壊を抑制する等の既存薬剤と異なり血小板産生を促進する薬剤であり、提出した臨床試験成績から脾摘の有無を問わず有効性及び安全性が示された。本薬の投与対象は副腎皮質ステロイドの副作用により治療継続が困難又は副腎皮質ステロイドの投与が禁忌、あるいは副腎皮質ステロイドによる効果が不十分な成人慢性 ITP 患者と考えている。また、脾摘が不適切と判断された患者、内科的治療を望む患者及び脾摘の治療効果が不十分な患者にも本薬の投与が想定される。さらに、現状で行われている免疫抑制剤等の二次治療より本薬は優先的に使用され则认为。加えて、第Ⅲ相試験 (国内 20030216 試験、海外 20030105 試験及び 20030212 試験) では、一定用量の副腎皮質ステロイド、アザチオプリン又はダナゾールの併用が認められており、併用療法の有無別の解析でも本薬の有効性が示唆されていることから、これらの治療薬で効果不十分、又は副作用により中止又は減量が必要な患者においては、本薬と併用することも可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床的位置付けについて、国内 20030216 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 /µL 未満の患者を対象とし本薬の有効性及び安全性が示されたことを踏まえると、本薬の投与対象は、副腎皮質ステロイド等の標準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、本薬は ITP 治療における標準治療後にさらなる治療が必要な場合に選択される薬剤の一つとして位置付けられると考える。また、海外 20030105 試験では脾摘施行後の患者、海外 20030212 試験では脾摘未施行の患者で有効性及び安全性が認められていることから、脾摘と並ぶ治療選択肢の一つとすることは可能と考える。一方、他の ITP 治療法と直接比較した試験成績は得られていないこと、本薬を長期的に使用したときの有効性及び安全性が十分に明らかになっているとは言い難いことから、他の ITP 治療法より本薬を優先して用いるとするまでの根拠はないと判断した。したがって、他の治療選択肢の有効性及び安全性を十分考慮した上で、ITP 治療

に十分な知識と経験を有する医師により本薬使用の適切性について慎重に判断される必要があると考える。

また、副腎皮質ステロイド治療が困難な患者に本薬が使用されることについては、副腎皮質ステロイドに先立って本薬を使用した場合のエビデンスが乏しいため、積極的に推奨はできないが、対象疾患の重篤性を考慮し、ベネフィットがリスクを上回ると推定できる場合の使用を否定する必要はないと判断した。

なお、機構は、最新の国際的コンセンサスレポートにおいて、ITP 治療における二次治療薬の選択肢の一つとして本薬が記載されていることを確認した (Provan D et al. *Blood* 115:168-86, 2010)。

(2) 海外試験の利用について

機構は、日本人 ITP 患者における本薬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。成人 ITP 患者を対象とした国内外の長期継続試験において、被験者数（国内 4 例、海外 11 例）は限られているものの薬物動態に大きな差異はなかった。国内外の第Ⅱ相試験において、血小板数及び血小板数のベースライン血小板数からの変化比に顕著な差異は認められなかったこと、国内外の第Ⅲ相試験において、投与第 10 週目以降の血小板数及び投与量の推移はほぼ同様であったこと、国内外の健康成人における薬力学の用量反応性が類似していたことから、薬力学についても大きく異ならないと考える。また、国内外の ITP 診断基準についても、出血所見と血小板数減少の確認と他の血小板数減少を来たしうる各種疾患を除外した上で診断することから差異はないと考える。国内外の第Ⅲ相試験（国内 20020216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験）における被験者背景について、年齢、性別、ベースラインの血小板数等に顕著な差異はなく、国内に比べ海外で高値であった体重についても、本薬は体重あたりの用量を投与する薬剤であることから問題とはならないと判断した。治療歴について、副腎皮質ステロイドはほぼすべての被験者において使用されていたものの、免疫グロブリン製剤、ダナゾール及びリツキシマブの使用頻度は国内に比べ海外で高かった。しかしながら、治療歴は本薬の有効性に影響を及ぼさないことが示されており（「(3) 有効性について」の項参照）、国内外のデータを比較することは可能と判断した。国内外の第Ⅲ相試験は主要な試験デザインは同様であったが、開始用量（国内 3 µg/kg、海外 1 µg/kg）及び投与期間（国内 12 週間、海外 24 週間）は異なっていた。本薬の有効性について、国内外の第Ⅲ相試験でランダム化されたすべての被験者から構成される Phase 3 Efficacy Set（159 名（本薬群：105 例（国内 22 例、海外 83 例）、プラセボ群：54 例（国内 12 例、海外 42 例）））を対象にプラセボとの比較により評価した結果、国内試験の主要評価項目とされた投与第 2～13 週目に血小板反応（血小板数が 50,000/µL 以上に増加すること）が認められた週数（平均値±標準偏差）は、国内では、本薬群で 9.5±3.3 週、プラセボ群で 0.2±0.4 週、海外では、本薬群で 6.8±3.9 週、プラセボ群で 0.5±1.4 週であり、国内外のいずれの試験においても本薬の有効性が確認されたが、本薬群における目標血小板数への到達期間及び本薬投与開始後数週の血小板数の推移に国内外差が認められ、開始用量の違いによる影響が示唆された。なお、国内外ともに目標血小板数到達後は用量調節により血小板数が維持された。このように、投与開始初期の血小板数の推移には開始用量の差が影響すると考えられるが、目標血小板数（50,000～200,000 /µL）到達後は、国内外のいずれの試験とも目標血小板数を維持

するよう用量を適宜増減する設定とされていたことから、有効性の評価において海外臨床試験成績を参考にすることは可能と考える。本薬の安全性については、国内外の ITP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（国内 200216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験）で少なくとも 1 回治療薬を投与された被験者からなる Phase 3 ITP Safety Set（159 名（本薬群：106 例（国内 22 例、海外 84 例）、プラセボ群：53 例（国内 12 例、海外 41 例）））における有害事象の発現割合を国内外で比較した結果、国内外の本薬群及びプラセボ群で有害事象の 100 人年あたりの発現割合に若干の差はあるものの、臨床的に問題となる事象は認められず、また、国内外の試験で血小板数の推移に差が認められた投与開始 3 週目までの有害事象の発現状況に顕著な差は認められなかった。

以上の国内外における内因性民族的要因及び外因性民族的要因の異同に関する検討、並びに主要な有効性及び安全性成績の比較結果を踏まえ、日本人における本薬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は妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。国内外の外因性民族的要因及び内因性民族的要因については、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすような大きな差異はないと考えられること、国内外の第Ⅲ相試験では、ともに投与後の血小板数をモニターしながら本薬の用法・用量が適宜調節されており、開始用量が国内外の臨床試験で異なっていたことが影響した投与開始初期における血小板数推移の国内外差を除けば国内外の有効性及び安全性の成績に大きな齟齬は認められないと推察されること等を考慮すると、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、限られた症例数を対象に実施された国内 200216 試験の成績に加えて、海外 20030105 及び 20030212 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。海外第Ⅲ相試験（20030105 及び 20030212 試験）での主要評価項目は、「24 週間の投与期間中、最後の 8 週間（18～25 週目の計 8 回）で測定した血小板数のうち、6 回以上で 50,000 / μ L 以上となった被験者の割合（以下、持続血小板反応）」と設定した。血小板数の目標値（50,000 / μ L 以上）は、一般的に ITP 患者において出血のリスクが低減したとして ITP 治療が不要となる血小板数のレベルであり（George JN et al. *Blood* 88: 3-40, 1996、Provan D et al. *Blood* 115: 168-86, 2010）、対象被験者の組み入れ時の血小板数（30,000 / μ L 未満）からすると当該目標値は臨床的に意味のある値と考えられる。また、持続的な有効性を検証するとの観点から、当該持続期間の設定は妥当と考える。一方、国内 200216 試験では、実施可能性を考慮し、「血小板反応（第 2～第 13 週の各週規定日に測定した血小板数が 50,000 / μ L 以上に増加）が認められた週数」と海外とは異なる設定とした。先行した海外第Ⅲ相試験の結果、脾摘後の患者を対象とした試験では 4 週目から、脾摘未施行の患者を対象とした試験では 3 週目から、50%以上の被験者で血小板数が 50,000 / μ L 以上に増加したこと、国内 200216 試験での開始用量は 3 μ g/kg であるため、海外第Ⅲ相試験より早期に血小板数が 50,000 / μ L を超えることが期待されたことから、国内ではより短期の 12 週間で本薬の有効性が検証できると想定した。以上より、国内で採用した当該主要評価項目についても適切と判断した。なお、血小板反応に関する各評価項目については国内外の第Ⅲ相試験でともに検討されており、血小板反応を国内外で比較検討す

ることは可能である。

機構は、以下のように考える。試験計画当時に利用可能であった、2004 年に厚生労働省の研究班より公表された「成人 ITP 治療ガイドライン(以下、「JGL」)」及び 1996 年に the American Society of Hematology (ASH) より公表された「A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Haematology (以下、「ASHGL」)」では、慢性 ITP では、血小板数 50,000 / μ L 以上を目標に治療を行うことが推奨されていることから、国内 200216 試験並びに海外 20030105 及び 20030212 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、当該主要評価項目の成績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、副次評価項目であるベースラインから一定以上血小板数が増加した被験者の割合、ベースラインからの血小板増加の変化量、救援療法が施行された被験者の割合等についても確認する必要があると考える。また、血小板数増加効果に伴う出血症状の発現抑制効果についても重要と考えることから、次項において検討する。また、本薬は、ITP の根治的治療薬ではなく、長期投与が予想されることから、本薬の長期間投与時の安全性、血小板数の推移、他の治療法との併用等の情報を、製造販売後に適切に収集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、国内 200216 試験及び海外 20030105 及び 20030212 試験について、①各試験における主要評価項目の結果を含む血小板数増加効果に加え、②出血症状の発現抑制、また、③非盲検長期継続試験における長期投与時の有効性及び④患者背景因子の違いが本薬の有効性に与える影響が重要と考えた。以下の①～④の検討を行った。

①血小板数増加効果について

申請者は、主要評価項目として設定された血小板数増加効果の成績について、以下のよう

に説明した。

国内 200216 試験で主要評価項目とされた血小板反応(投与第 2~13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000 / μ L 以上に増加)が認められた週数の中央値は、プラセボ群 0 週、本薬群 11.0 週であり、本薬群で有意に高値であった。また、主要な副次評価項目とされた血小板数がベースラインから 20,000 / μ L 以上増加した被験者の割合は、プラセボ群 25.0% (3/12 例)、本薬群 95.5% (21/22 例)、治療期間の最終 4 週間の血小板数の平均値のベースラインからの変化(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)は、プラセボ群 2,300 \pm 6,500 / μ L、本薬群 109,700 \pm 88,500 / μ L、投与第 2~13 週目で血小板数が 50,000 / μ L 以上、200,000 / μ L 以下に増加した週数は、プラセボ群 0.2 \pm 0.4 週、本薬群 6.3 \pm 3.2 週、救援療法が施行された被験者の割合は、プラセボ群 16.7% (2/12 例)、本薬群 9.1% (2/22 例)であった。以上を踏まえると、少数例での検討ではあるものの、日本人 ITP 患者における本薬の 13 週までの血小板増加効果は示されているものと考える。また、海外第Ⅲ相試験の主要評価項目とされた持続血小板反応(24 週間の投与期間中、最後の 8 週間(18~25 週目の計 8 回)で測定した血小板数のうち、6 回以上で 50,000 / μ L 以上)が認められた被験者の割合について、海外 20030105 試験ではプラセボ群 0% (0/21 例)、本薬群 38.1% (16/42 例)、海外 20030212 試

験ではプラセボ群 4.8% (1/21 例)、本薬群 61.0% (25/41 例) であり、いずれの試験においても本薬群で有意に高値であった。以上の成績を踏まえ、本薬の血小板増加効果は示されているものと判断した。

機構は、上記説明を了解し、本薬は、ITP 患者で血小板数を出血リスクの低減を目的としたレベルまで増加させる程度の血小板増加効果を有しているものとする。

②本薬による出血症状の発現抑制について

申請者は、臨床試験における出血性事象と血小板数の関係について以下のように説明した。

国内外の第Ⅲ相試験（国内 200216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験）及び長期継続試験（国内 200113 試験、海外 20030213 試験）の被験者からなる Phase 3 Long-Term Safety Set（205 例：国内 46 例、海外 159 例）を対象に、出血発現時の血小板数別の出血に関する有害事象の発現状況を検討した（表 19）。ITP の随伴所見としてよく認められる鼻出血、点状出血、歯肉出血、斑状出血のいずれの有害事象も、血小板数 50,000 / μ L 未満で発現率が高く、臨床試験結果からも血小板数 50,000 / μ L 以上に維持することで出血性事象の発現が抑制されることが示唆された。

表 19：いずれかの患者層で 5 件以上に認められた発現時血小板数別の出血に関する有害事象
(Phase 3 long-term safety set) (提出資料一部改変)

| 発現時血小板数 (μ L) | 本薬未投与集団 | | | | 本薬投与集団 | | | |
|--------------------|-----------|-------------------|--------------------|------------|-----------|-------------------|--------------------|------------|
| | 50,000 未満 | 50,000～200,000 未満 | 200,000～400,000 未満 | 400,000 以上 | 50,000 未満 | 50,000～200,000 未満 | 200,000～400,000 未満 | 400,000 以上 |
| 週数 | 996 | 110 | 29 | 11 | 3673 | 9581 | 2302 | 531 |
| 鼻出血 | 15 (1.5) | 1 (0.9) | 0 (0) | 0 (0) | 75 (2.0) | 57 (0.6) | 11 (0.5) | 4 (0.8) |
| 点状出血 | 15 (1.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 46 (1.3) | 15 (0.2) | 6 (0.3) | 3 (0.6) |
| 斑状出血 | 9 (0.9) | 1 (0.9) | 0 (0) | 0 (0) | 15 (0.4) | 10 (0.1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 歯肉出血 | 8 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 19 (0.5) | 6 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.2) |
| 注射部位血腫 | 6 (0.6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (0.2) | 14 (0.1) | 2 (0.1) | 0 (0) |
| 紫斑 | 3 (0.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (0.1) | 1 (0) | 1 (0) | 1 (0.2) |
| 口腔内出血 | 3 (0.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (0.4) | 8 (0.1) | 1 (0) | 0 (0) |
| 膣出血 | 2 (0.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (0.2) | 2 (0) | 1 (0) | 0 (0) |
| 胃腸出血 | 2 (0.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (0.2) | 1 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血腫 | 1 (0.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (0.3) | 10 (0.1) | 1 (0.0) | 0 (0) |
| 結膜出血 | 1 (0.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.1) | 7 (0.1) | 1 (0.0) | 1 (0.2) |
| 紅斑 | 1 (0.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (0.1) | 1 (0.0) | 0 (0) |
| 直腸出血 | 1 (0.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (0.1) | 4 (0.0) | 1 (0.0) | 0 (0) |
| ITP | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 17 (0.5) | 4 (0.0) | 2 (0.1) | 1 (0.2) |
| 月経過多 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (0.1) | 3 (0.0) | 1 (0.0) | 0 (0) |
| 眼充血 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (0.1) | 2 (0.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 喀血 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (0.1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.2) |
| 血便排泄 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (0.1) | 1 (0.0) | 1 (0.0) | 0 (0) |

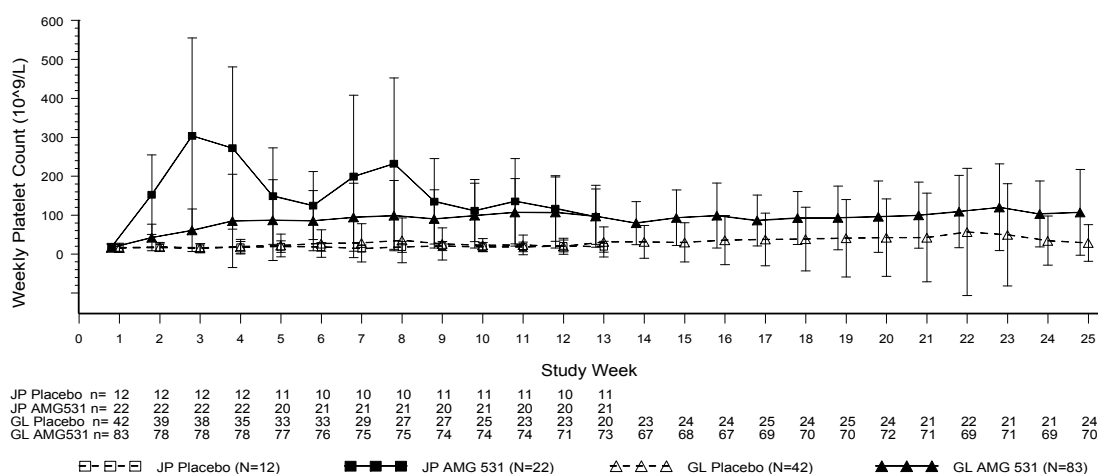
発現件数 (件数/100 週)

機構は、上記説明を了解し、本薬投与により血小板数の増加が得られた場合は、慢性 ITP 患者の出血症状の発現抑制は期待されるものとする。

③ 本薬の長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験（国内 200216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験）を完了した被験者のうち、本薬の継続投与が必要な被験者（前試験終了後の血小板数が 50,000 / μ L 未満に低下した被験者）を対象に長期継続試験（国内 200113 試験、海外 20030213 試験）が実施された。長期継続試験に移行した被験者からなる Phase 3 Long-Term Efficacy Set（135 例）を対象に、本薬の長期投与時の有効性について評価した。なお、評価対象期間は、前試験での投与開始時からであるが、長期継続試験移行前（国内：投与第 1～13 週目、海外：投与第 1～25 週目）及び長期継続試験移行後（国内：移行第 1～52 週目、海外：移行第 1～156 週目）に分けて結果を示す。

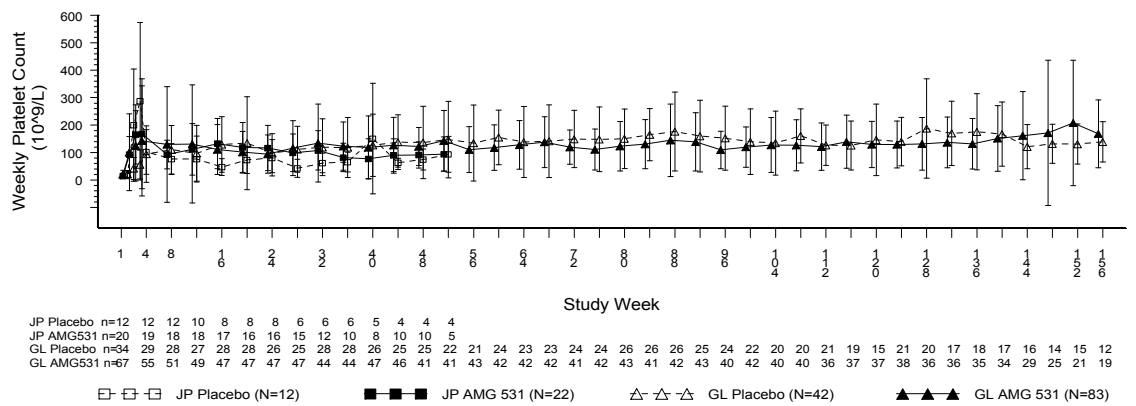
長期継続試験移行前の国内及び海外の被験者の血小板推移は図 11 のとおりである。長期継続試験移行前の国内本薬群の血小板数の平均値は、投与開始直後に目標血小板数の下限値（50,000 / μ L）に到達し、その後は目標血小板数の上限値（200,000 / μ L）を超えた週も散見されたが、おおむね目標範囲内で推移した。一方、海外の本薬群では、血小板数は投与開始後徐々に上昇し、投与第 3 週目以降、目標血小板数の上限値を超えることなく目標範囲内（50,000～200,000 / μ L）で推移した。長期継続試験移行後の国内及び海外の被験者の血小板推移は図 12 のとおりである。国内外の長期継続試験での「本剤（移行前）→本剤（移行後）」集団の血小板数は、移行第 2 週目以降は目標範囲内で推移した。一方、「プラセボ（移行前）→本剤（移行後）」集団の血小板数は、国内では移行第 2 週目に目標血小板数の上限値を超えたが、海外では目標血小板数の上限値を超えなかった。いずれの試験においてもその後の血小板数は目標範囲内で推移した。なお、本薬投与開始直後の血小板数推移の国内外の違いは、本薬の開始用量の差に起因すると考えられた。以上の成績より、本薬の長期投与時の有効性は維持されているものと判断した。



JP：国内第Ⅲ相試験、GL：海外第Ⅲ相試験

図 11：長期継続試験移行前の血小板数の推移

（Phase3 Long-Term Efficacy Set、平均値±標準偏差）（提出資料一部改変）



JP：国内長期継続試験、GL：海外長期継続試験

Placebo：「プラセボ→本剤」群、AMG531：「本剤→本剤」群

図 12：長期継続試験移行後の血小板数の推移

(Phase3 Long-Term Efficacy Set、平均値±標準偏差) (提出資料一部改変)

機構は、以下のように考える。非盲検長期継続試験（国内 2000113 試験、海外 20030213 試験）の成績から、長期投与時に本薬の有効性が維持されることも期待できると考える。ただし、日本人での長期の投与例数は現時点では限られていること、数年以上の長期投与時の有効性及び安全性は不明であることから、製造販売後に臨床現場から継続的かつ能動的に情報を収集し、逐次臨床現場に情報提供する必要があると考える。

④患者背景因子が本薬の有効性に与える影響について

申請者は、患者背景因子（ベースラインの ITP 治療歴、ベースラインの脾摘の有無、ベースライン時の併用 ITP 療法の有無、ベースラインの血小板数、ベースラインの *H.pylori* 除菌療法の有無）に基づいた部分集団解析を実施し、本薬の有効性に与える影響について以下のように説明した。

a) ベースラインの ITP 治療歴について

申請者は、以下のように説明した。国内 2000216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験について、ベースライン時における被験者の ITP 治療歴は表 20 のとおりであり、ITP の前治療数（3 以下、3 超）に応じて層別した部分集団毎の有効性成績は表 21 及び 22 のとおりであった。各試験のそれぞれの部分集団間で本薬群の有効性に大きな差は認められなかったことから、ベースラインの ITP 治療歴によらず、本薬の有効性は期待できるものと考えられる。

表 20 : ベースライン時の ITP 治療歴

(国内 20030105 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験) (提出資料一部改変)

| | 20030105 試験 | | 20030105/20030212 試験 | |
|----------------------|-----------------|---------------|----------------------|---------------|
| | プラセボ群 (12 例) | 本薬群 (22 例) | プラセボ群 (42 例) | 本薬群 (83 例) |
| 試験前の ITP 治療歴 | | | | |
| 副腎皮質ステロイド | 12 (100.0) | 22 (100.0) | 39 (92.9) | 79 (95.2) |
| 免疫グロブリン製剤 | 8 (66.7) | 11 (50.0) | 38 (90.5) | 70 (84.3) |
| 化学療法 | 0 (0.0) | 5 (22.7) | 12 (28.6) | 21 (25.3) |
| ダナゾール | 2 (16.7) | 3 (13.6) | 21 (50.0) | 27 (32.5) |
| アザチオプリン | 4 (33.3) | 5 (22.7) | 11 (26.2) | 19 (22.9) |
| リツキシマブ | 0 (0.0) | 3 (13.6) | 20 (47.6) | 43 (51.8) |
| <i>H.pylori</i> 除菌療法 | 3 (25.0) | 11 (50.0) | - | - |
| その他 | 7 (58.3) | 10 (45.5) | 17 (40.5) | 31 (37.3) |
| 脾摘の施行 | 5 (41.7) | 10 (45.5) | 21 (50.0) | 42 (50.6) |

n (%)

表 21 : ベースライン時の ITP 前治療数 (3 以下、3 超) 別の有効性の結果

(国内 20030105 試験) (提出資料一部改変)

| ITP 前治療数 | 3 以下 | | 3 超 | |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|---------------------|
| | プラセボ群 (n=5) | 本薬群 (n=10) | プラセボ群 (n=7) | 本薬群 (n=12) |
| 血小板反応が認められた週数 | 0.4±0.5 週 | 9.1±3.7 週 | 0.0±0.0 週 | 9.8±3.1 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 | 4,200±8,800 /μL | 68,200±29,100 /μL | 900±4,500 /μL | 144,200±106,700 /μL |
| 血小板数が 50,000 ～ 200,000 /μL であった週数 | 0.4±0.5 週 | 6.3±3.1 週 | 0.0±0.0 週 | 6.3±3.5 週 |

平均値±標準偏差

表 22 : ベースライン時の ITP 前治療数 (3 以下、3 超) 別の有効性の結果

(海外 20030105 及び 20030212 試験併合) (提出資料一部改変)

| ITP 前治療数 | 3 以下 | | 3 超 | |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------|---------------------|
| | プラセボ群 (n=17) | 本薬群 (n=29) | プラセボ群 (n=25) | 本薬群 (n=54) |
| 血小板反応が認められた週数 | 1.0±2.0 週 | 7.8±3.5 週 | 0.2±0.6 週 | 6.3±4.1 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 | 17,000±37,500 /μL | 107,600±37,500 /μL | 900±4,500 /μL | 144,200±106,700 /μL |
| 血小板数が 50,000 ～ 200,000 /μL であった週数 | 0.8±1.6 週 | 6.4±3.5 週 | 0.2±0.6 週 | 5.7±3.9 週 |

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。十分な症例数での検討とは言い難いものの、ベースラインの ITP 前治療歴にかかわらず本薬の有効性が得られることは示唆されているものと考ええる。ただし、本薬を適用する際、本薬以外の他の治療選択肢も考えられる場合は、各治療選択肢のリスク・ベネフィットバランスについて十分考慮した上で、本薬使用の適切性について慎重に判断される必要がある。

b) ベースラインの脾摘の有無について

申請者は、以下のように説明した。国内 200216 試験において、プラセボ群及び本薬群で、治験参加前に脾摘が施行されていた被験者数は、5/12 例 (41.7%) 及び 10/22 例 (45.5%) であり、それぞれ脾摘から 10.6 ± 6.9 年及び 8.1 ± 6.8 年（いずれも平均値 \pm 標準偏差）が経過していた。国内 200216 試験において、血小板反応（血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上に増加）が認められた週数（平均値 \pm 標準偏差）は、脾摘ありの集団でプラセボ群 0.0 ± 0.0 週、本薬群 9.7 ± 3.4 週、脾摘なしの集団でプラセボ群 0.3 ± 0.5 週、本薬群 9.3 ± 3.5 週、また、血小板数が $50,000 \sim 200,000/\mu\text{L}$ であった週数（平均値 \pm 標準偏差）は、脾摘ありの集団でプラセボ群 0.0 ± 0.0 、本薬群 6.6 ± 3.7 週、脾摘なしの集団でプラセボ群 0.3 ± 0.5 、本薬群 6.1 ± 3.0 週であった。一方、投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量では、脾摘ありの集団でプラセボ群 $2,700 \pm 3,200/\mu\text{L}$ 、本薬群 $130,800 \pm 112,800/\mu\text{L}$ 、脾摘なしの集団でプラセボ群 $1,900 \pm 8,400/\mu\text{L}$ 、本薬群 $92,000 \pm 61,500/\mu\text{L}$ であった。海外試験では 20030105 試験では脾摘施行後の ITP 患者を対象、20030212 試験では脾摘未施行の ITP 患者を対象としており、いずれの試験においても、本薬群ではプラセボ群と比較して多くの被験者で血小板反応が認められ、持続血小板反応及び全体の血小板反応が認められた被験者の割合についても本薬群で高値を示し、また、本薬群で長期間にわたる血小板反応が認められたことから、脾摘の有無にかかわらず本薬の有効性が確認された。以上のように、国内外の臨床試験において、脾摘の有無にかかわらず本薬の有効性が確認された。

機構は、以下のように考える。十分な症例数での検討とは言い難いものの、脾摘の有無にかかわらず本薬の有効性が得られることは示唆されているものと考ええる。また、本薬は血小板数に応じて用量調節されることから、脾摘の有無で本薬の有効性に違いがあったとしても、その相違が及ぼす影響は臨床的に大きな問題にはならないものと考ええる。ただし、脾摘と本薬との位置付けは明確ではないため、脾摘未施行患者における本薬投与については、治療選択に当たって、脾摘では治癒が得られる可能性があること、本薬では長期的な投与が必要となる可能性が高いこと等に留意する必要があり、個々の患者の状態や背景に応じて慎重に本薬投与の適切性について検討される必要があると考える。

c) ベースラインの併用 ITP 療法の有無について

申請者は、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験（国内 200216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験）の有効性の成績をベースラインの ITP 併用療法の有無で層別した結果は表 23 及び 24 のとおりであり、各試験のそれぞれの部分集団間で本薬群の有効性に大きな差は認められなかった。したがって、ベースラインの ITP 併用療法の有無によらず、本薬の有効性は期待できるものと考ええる。

表 23 : ベースライン時の併用 ITP 療法の有無別の有効性の結果

(国内 200216 試験) (提出資料一部改変)

| ITP 併用療法 | あり | | なし | |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------|---------------------|
| | プラセボ群 (n=10) | 本薬群 (n=13) | プラセボ群 (n=2) | 本薬群 (n=9) |
| 血小板反応が認められた週数 | 0.2±0.4 週 | 10.2±3.0 週 | 0.0±0.0 週 | 8.4±3.7 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 | 2,800±6,900 /μL | 103,100±57,600 /μL | -600±4,100 /μL | 119,100±124,100 /μL |
| 血小板数が 50,000 ～ 200,000 /μL であった週数 | 0.2±0.4 週 | 7.2±3.1 週 | 0.0±0.0 週 | 5.0±3.2 週 |

平均値±標準偏差

表 24 : ベースライン時の併用 ITP 療法の有無別の有効性の結果

(海外 20030105 及び 20030212 試験併合) (提出資料一部改変)

| ITP 併用療法 | あり | | なし | |
|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | プラセボ群 (n=15) | 本薬群 (n=30) | プラセボ群 (n=27) | 本薬群 (n=53) |
| 血小板反応が認められた週数 | 0.9±2.0 週 | 6.6±4.1 週 | 0.3±0.9 週 | 6.9±3.9 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 ^{a)} | 18,100±45,500 /μL | 83,500±74,300 /μL | 3,400±11,600 /μL | 81,000±66,200 /μL |
| 血小板数が 50,000 ～ 200,000 /μL であった週数 | 0.7±1.6 週 | 5.6±3.9 週 | 0.3±0.9 週 | 6.1±3.8 週 |

平均値±標準偏差

a) あり：プラセボ群 14 例、本薬群 28 例

機構は、以下のように考える。十分な症例数での検討とは言い難いものの、ベースラインの ITP 併用療法の有無にかかわらず本薬の有効性が得られることは示唆されているものとする。機序が異なる治療が併用されている場合は、本薬は血小板数をモニターしながら用量調節される薬剤であるものの、過度な血小板の増加に注意する必要があると考える。

d) ベースラインの血小板数について

申請者は、以下のように説明した。国内 200216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験について、ベースライン時の血小板数「10,000 /μL 未満」及び「10,000 /μL 以上」で層別した場合の有効性の成績は表 25 及び 26 のとおりであり、国内外ともにベースライン血小板数に関わらず本薬の有効性は認められ、ベースライン血小板数が高いほど本薬の有効性は高くなる傾向が認められた。

効性が高い傾向が認められた。

表 25：ベースライン時の血小板数別の有効性の結果

(国内 200216 試験) (提出資料一部改変)

| 血小板数 | 10,000 / μ L 未満 | | 10,000 / μ L 以上 | |
|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | プラセボ群 (n=3) | 本薬群 (n=5) | プラセボ群 (n=9) | 本薬群 (n=17) |
| 血小板反応が認められた週数 | 0.0 \pm 0.0 週 | 7.2 \pm 6.1 週 | 0.2 \pm 0.4 週 | 10.2 \pm 1.8 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 | 1,500 \pm 800 / μ L | 96,200 \pm 76,800 / μ L | 2,500 \pm 7,600 / μ L | 113,600 \pm 93,400 / μ L |
| 血小板数が 50,000 ～ 200,000 / μ L であった週数 | 0.0 \pm 0.0 週 | 5.4 \pm 4.6 週 | 0.2 \pm 0.4 週 | 6.6 \pm 2.9 週 |

平均値 \pm 標準偏差

表 26：ベースライン時の血小板数別の有効性の結果

(海外 20030105 及び 20030212 試験併合) (提出資料一部改変)

| 血小板数 | 10,000 / μ L 未満 | | 10,000 / μ L 以上 | |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| | プラセボ群 (n=13) | 本薬群 (n=21) | プラセボ群 (n=29) | 本薬群 (n=62) |
| 持続血小板反応 ^{a)} が認められた被験者の割合 | 0.0% (0/13 例) | 28.6% (6/21 例) | 3.4% (1/29 例) | 56.5% (35/62 例) |
| 全体の血小板反応 ^{b)} が認められた被験者の割合 | 0.0% (0/13 例) | 66.7% (14/21 例) | 10.3% (3/29 例) | 88.7% (55/62 例) |
| 血小板反応が認められた期間 | 0.1 週 | 9.4 週 | 1.1 週 | 15.2 週 |
| 血小板反応が認められた被験者数 | 7.7% (1/13 例) | 85.7% (18/21 例) | 27.6% (8/29 例) | 91.9% (57/62 例) |

a) 救援療法なしで投与期間の最終 8 週間 (投与第 18～25 週目) のうち少なくとも 6 週間の血小板反応

b) 持続血小板反応が認められた被験者及び一過性血小板反応 (持続血小板反応が認められず投与第 2～25 週目の間に血小板反応が 4 回以上認められること)

機構は、以下のように考える。十分な症例数での検討とは言い難いものの、ベースライン血小板数にかかわらず本薬の有効性が得られることは示唆されているものと考え。ベースライン血小板数が高値の方がより高い有効性が認められる傾向にあることから、ベースラインの血小板数が高い患者に本薬の投与する場合は、過度な血小板の増加のリスクを十分考慮するよう適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

e) ベースラインの *H.pylori* 除菌療法について

機構は、日本人慢性 ITP 患者においては、*H.pylori* 陽性の頻度が高いこと、JGL により *H.pylori* 陽性例では除菌療法を優先するよう推奨されていることも踏まえ、国内外の第Ⅲ相試験 (国内 200216 試験、海外 20030105 及び 20030212 試験) における *H.pylori* 感染

の確認状況及び除菌療法の実施状況を示した上で、*H.pylori* 感染の有無及び除菌の成否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。海外 20030105 及び 20030212 試験では、被験者の組入れ基準に *H.pylori* 感染歴及び除菌療法についての規定は設けておらず、十分な検討は行えなかった。国内 20000216 試験では、プラセボ群 25.0% (3/12 例)、本薬群 50.0% (11/22 例) で治験参加前に *H.pylori* 除菌療法が施行されており、有効性の結果は表 27 及び 28 のとおりであった。なお、当該試験では除菌の成否に関わる情報は入手しておらず、治験薬投与時の感染状況について不明であるが、感染の有無及び除菌の成否に関わらず、本薬の有効性は得られると考えている。

表 27 : *H.pylori* 除菌の有無別の有効性の結果 (本薬群、国内 20000216 試験) (提出資料一部改変)

| <i>H.Pylori</i> 除菌 | あり (n=11) | なし (n=11) |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 血小板反応が認められた週数 | 9.6±3.2 週 | 9.4±3.6 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 | 147,100±107,500 /μL | 72,200±42,400 /μL |
| 血小板数が 50,000～200,000 /μL であった週数 | 5.9±3.3 週 | 6.7±3.3 週 |
| 血小板反応が認められた被験者の割合 | 100% (11/11 例) | 90.9% (10/11 例) |
| 血小板反応が認められるまでの期間中央値 | 1.0 週 | 1.0 週 |

平均値±標準偏差

表 28 : *H.pylori* 除菌の有無別の有効性の結果 (プラセボ群、国内 20000216 試験) (提出資料一部改変)

| <i>H.Pylori</i> 除菌 | あり (n=3) | なし (n=9) |
|-------------------------------------|------------------|---------------|
| 血小板反応が認められた週数 | 0.7±0.6 週 | 0.0±0.0 週 |
| 投与第 10～13 週に測定した平均血小板数のベースラインからの変化量 | 8,500±10,300 /μL | 200±3,500 /μL |
| 血小板数が 50,000～200,000 /μL であった週数 | 0.7±0.6 週 | 0.0±0.0 週 |
| 血小板反応が認められた被験者の割合 | 66.7% (2/3 例) | 0.0% (0/9 例) |
| 血小板反応が認められるまでの期間中央値 | 11.0 週 | - |

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。十分な症例数での検討とは言い難いものの、*H.pylori* に対する除菌療法の前治療歴の有無にかかわらず本薬の有効性が得られることは示唆されているものと考ええる。ただし、本薬投与時の *H.pylori* 除菌成否の情報は得られておらず、また、*H.pylori* 除菌により ITP が寛解する可能性もあることから、*H.pylori* 陽性例に本薬の投与を積極的に推奨する根拠は得られていないものと考ええる。

以上、①～④の検討結果より、機構は、本薬の血小板数増加効果は提出された患者対象のすべての臨床試験で認められており、ベースライン時の ITP 治療歴、ITP 治療の有無、血小板数等、

血小板数増加に影響を及ぼすと考えられる患者背景によらず概ね一貫した血小板数増加効果が示されていること、本薬投与による血小板数増加に起因した出血症状の抑制効果が期待できること、本薬の長期投与時にも増加した血小板数は維持されている試験成績が確認できたことから、現段階では慢性 ITP 患者に対する本薬の有効性が問題となるベースラインの患者背景因子は示されていないと考える。

(4) 安全性について

1) 血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて

申請者は、血小板数が正常範囲の上限 ($400,000/\mu\text{L}$) を超えると血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増大することが一般に予想されるとして、本薬投与時の当該有害事象の発現リスクについて以下のように説明した。

ITP Safety Set で少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者からなる安全性解析対象集団 718 例 (本薬投与集団 653 例、本薬未投与集団 138 例) で、血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象は、本薬投与集団の 39/653 例 (6.0%) に 69 件 (7.5/100 人年)、本薬未投与集団 5/138 例 (3.6%) に 6 件 (5.5/100 人年) 発現しており、本薬投与集団における主な事象及び発現件数は、深部静脈血栓症 11 件 (1.2/100 人年)、肺塞栓症 10 件 (1.1/100 人年)、心筋梗塞 8 件 (0.9/100 人年)、カテーテル合併症 6 件 (0.7/100 人年)、血栓性静脈炎 5 件 (0.5/100 人年) であった。なお、国内試験で発現した血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象は、本薬群の一過性脳虚血発作 1 件 (1.9/100 人年) であった。血栓又は血栓塞栓症に関連する有害事象発現時の血小板数 (平均値 \pm 標準偏差) は、本薬投与集団では $172,200\pm 214,900/\mu\text{L}$ 、本薬未投与集団では $150,800\pm 170,600/\mu\text{L}$ であった。多くでは発現時期と血小板数に関連は認められないと考えられたが、6 例では休薬基準 ($400,000/\mu\text{L}$) を超える過度の血小板数の増加が認められた時期又はその直後に、血栓塞栓症に関連する有害事象が発現した。

機構は、本薬投与中止の血小板数の基準を治療が必要とされる血小板数を大きく上回る $400,000/\mu\text{L}$ と設定した場合の安全性上の懸念の有無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。本薬の安全性評価において、Phase 3 ITP Long-Term Safety Set 及び国内外の長期継続試験 (国内 200113 試験、海外 20030213 試験) で少なくとも治験薬が 1 回投与された被験者からなる集団 (本薬投与集団 151 例、本薬未投与集団 54 例) で、血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象は、本薬投与集団の 9/151 例 (6.0%) に 15 件 (4.9 件/100 人年)、本薬未投与集団の 1/54 例 (1.9%) に 1 件 (4.5 件/100 人年) に認められた。有害事象発現時の血小板数別の発現状況は、本薬投与集団では、 $50,000/\mu\text{L}$ 未満で 0.2 件/100 週 (7/3,673 件)、 $50,000/\mu\text{L}$ 以上 $200,000/\mu\text{L}$ 未満で 0.0 件/100 週 (4/9,581 件)、 $200,000/\mu\text{L}$ 以上 $400,000/\mu\text{L}$ 未満で 0.0 件/100 週 (1/2,302 件) 及び $400,000/\mu\text{L}$ 以上で 0.6 件/100 週 (3/531 件) であり、本薬未投与集団では、 $50,000/\mu\text{L}$ 未満で 0.1 件/100 週 (1/996 件) であった。

以上より、血小板数 $200,000/\mu\text{L}$ 以上 $400,000/\mu\text{L}$ 未満で血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は上昇せず、初めて発現した事象も認められなかったことから、「血小板数が $200,000/\mu\text{L}$ を超えた場合には 2 週ごとに $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 減量し、 $400,000/\mu\text{L}$ を超えた場合には本剤の投与を中止する」と設定することで安全性を確保することは可能と考える。また、類薬の TPO 受容体アゴニストにおいて慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験において血栓又は血栓関連の有害事象発現により試験が中止されたことから、ベースラインの肝障害の有無別で検討

したが、血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況は、肝障害なし 35/561 例 (6.2%) に 60 件 (7.5 件/100 人年)、肝障害あり 4/92 例 (4.3%) に 9 件 (7.5 件/100 人年) であった。

機構は、以下のように考える。血栓塞栓性有害事象の発現頻度が非常に低いことから、本薬の国内外の臨床試験で得られた成績を合わせても本薬による血小板数の上昇と血栓塞栓性有害事象の関係や肝障害患者での血栓塞栓発現リスク上昇の可能性について十分に検討できるものではなかった。したがって、ITP 患者や肝障害のある ITP 患者において、本薬による血小板数の上昇がどの程度であれば血栓塞栓性有害事象の発現リスクを低く抑えることができるのかは現時点で不明と考える。血小板の絶対数の過度の上昇や急激な上昇により血栓症又は血栓塞栓症が発現する可能性も不明である。以上より、本薬による血小板数の増加は必要最小限に抑えるべきと考える。実臨床における適切な目標血小板数は患者の背景により個別に設定されるべきと考えるが、安全性を考慮した目標上限の設定については専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。また、血栓塞栓性有害事象の発現や発現時の血小板数等に関しては、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

2) 投与中止後のリバウンド現象のリスクについて

機構は、本薬投与中止後のリバウンドによる血小板数減少とそれによる出血リスクの上昇を示唆する事象が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の第Ⅲ相試験で本薬が投与された症例で、最終投与の翌々週以降 (国内 14 週以降、海外 26 週以降) に少なくとも 1 回以上血小板数が測定された 87 例を対象として本薬投与中止後の血小板数の推移について検討した。なお、これらの症例は投与終了後血小板数が 50,000 / μ L 未満に低下した時点から長期継続投与試験に参加しているため、当該時点までの検討となる。投与終了後、全ての症例で血小板数が低下し、約 60% が投与終了後 2 週まで、約 80% が 3 週まで、約 10% が 10 週間以上で血小板数が 50,000 / μ L 未満に低下した。さらに各症例の最後に測定された血小板数のベースラインからの変化量を検討したところ、12.6% (11/87 例) でベースラインから 10,000 / μ L より多く低下していた。以上のように、本薬投与中止後に血小板数が低下し、一部の患者ではリバウンドも懸念されることから、添付文書に投与中止後に血小板数が低下する旨等を記載して注意喚起し、本薬投与中止後少なくとも 2 週間は週 1 回血球数を測定する旨を記載している。さらに、海外 20030212 試験において、本薬投与中に脳血栓の治療のため抗血小板剤を併用していた症例 1 例で、本薬投与中止後に頭蓋内出血 (発現時の血小板数 5,000 / μ L) による死亡例が認められたことから、添付文書に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合には出血のリスクが上昇する旨を記載している。

機構は、以下のように考える。血小板数が 50,000 / μ L 未満に低下した時点で本薬の投与が再度始まる設定であったため、リバウンド現象に関する検討は十分とはいえないが、本薬の投与中止後にベースラインを下回る血小板数減少が発現した症例も一部で認められるとの申請者の説明を踏まえると、リバウンド現象の発現は否定できず、また、リバウンドの有無にかかわらず、本薬投与中止後には血小板数の低下は認められていることから、本薬投与中止 (終了) 後の出血リスクについては十分な注意が必要である。添付文書 (案) で、投与中止後の血小板数の測定は、少なくとも 2 週間は週 1 回の測定が必要である旨の注意喚起と共に、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が、本薬投与中止後に頭蓋内出

血による死亡例が認められていることから、出血の副作用に関する注意喚起も必要と考える。また、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。投与中止後の血小板数測定頻度や出血性の有害事象に関する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) 骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化のリスクについて

申請者は、本薬による骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化のリスクについて、以下のように説明した。骨髄レチクリンは、健康成人で約 70% (Kuter DJ et al. *Br J Haematology* 139: 351-62, 2007)、本薬未投与の ITP 患者でも約 2/3 で (Mufti G et al. *Blood* 108: Abstract 3982, 2006) 認められることが報告されている。レチクリンの骨髄中での増生は、TPO によって骨髄に過剰に増加した巨核球や血小板に由来するサイトカインにより生ずると考えられ、非臨床試験ではラットにおいて骨髄線維化 (レチクリン及びコラーゲンの特殊染色は未実施) が認められるものの、休薬により回復することが確認されている。ITP Safety Set (718 例) において、骨髄レチクリン増生に関連する有害事象は、本薬投与集団の 12/653 例 (1.8%) に 12 件 (1.3/100 人年) 認められ、その内訳は骨髄障害 10 件 (1.1/100 人年)、骨髄線維症及び骨髄増殖性疾患が各 1 件 (0.1/100 人年) であったが、本薬未投与集団の 138 例には認められなかった。なお、国内臨床試験では骨髄レチクリン増生に関連する有害事象は認められなかった。なお、これらの被験者とは別に、骨髄線維化に関連する有害事象として、「骨髄障害 (医師記載名: types one and three collagen in marrow)」が 1 件 0.1/100 人年発現したが、本薬との因果関係は否定された。以上より、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化のリスクは除外できないと考え、当該事象の発現リスク及び骨髄レチクリン増生の有無を確認するための検査について、添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了解し、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化に対する注意喚起を行うとともに、当該事象の発現が疑われる場合は適宜検査を行い、異常が認められた場合には本薬の投与を中止し、骨髄検査等を実施する旨の注意喚起をすることは妥当と考える。さらに、長期投与により骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化のリスク上昇も考えられることから、製造販売後には長期投与時のデータも含め当該有害事象の情報について引き続き情報収集されるべきと考える。

4) 造血器腫瘍又は MDS の発症リスクについて

申請者は、本薬投与による造血器腫瘍又は MDS の発症リスクについて、以下のように説明した。理論的に TPO 受容体作動薬は、主に骨髄系細胞の表面に発現している TPO 受容体を介して骨髄性腫瘍細胞の増殖を刺激することが考えられる。本薬と TPO 受容体の相互作用が、骨髄性白血病細胞や他の腫瘍性造血細胞に対する増殖因子として機能する明確な証拠は得られていないものの、TPO 及び rHuMGDF は急性骨髄性白血病細胞に対し *in vitro* 試験系で増殖促進作用を示した。ITP Safety Set (718 例) において、造血器腫瘍又は MDS に関連する有害事象は、本薬投与集団の 5/653 例 (0.8%) に 6 件 (0.7/100 人年)、本薬未投与集団の 2/138 例 (1.4%) に 2 件 (1.8/100 人年) 認められた。そのうち、本薬群で認められた造血器腫瘍又は

MDS に関連する有害事象の内訳は、急性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄線維症及び骨髄増殖性疾患が各 1 件（0.1/100 人年）であった。なお、国内臨床試験では当該有害事象は発現していない。一方、MDS 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（20050159 試験）では、パート A の 44 例において、急性骨髄性白血病への転化 2 例、一過性の芽球細胞数増加 4 例、慢性骨髄単球性白血病 1 例、パート B の 28 例において急性骨髄性白血病への転化 1 例が認められた。以上より、ITP 患者を対象とした海外臨床試験において発現率は低いものの造血器腫瘍の発現が認められたこと、MDS 患者を対象とした海外臨床試験において「一過性の芽球細胞数増加」及び「AML への転化」が認められたこと、また、海外での造血器腫瘍又は MDS に関する注意喚起を踏まえ、本邦の添付文書（案）においても注意喚起している。なお、製造販売後においても継続して造血器腫瘍又は MDS に関連する情報に注意し、本薬との関連が否定できない造血器腫瘍又は MDS に関連する情報を入手した場合は、その内容を検討し、必要に応じて添付文書の改訂等の対応を行う予定である。

機構は、以下のように考える。ITP 患者における本薬投与と造血器腫瘍又は MDS の発生リスクとの関係については、造血器腫瘍又は MDS に関連した事象の発現頻度が低いため、現段階で得られている情報からは十分に判断できないが、本薬の作用機序や海外の試験成績等を踏まえて当該有害事象発現の可能性を注意喚起することは妥当と考える。本薬使用下での造血器腫瘍又は MDS の発現については、製造販売後も製造販売後調査等において長期投与時のデータを含めて情報収集し、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 MDS 等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、不用意に長期投与せず、他の疾患の可能性を考慮し適切な鑑別診断がなされる必要がある旨も、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腎機能障害及び肝機能障害を有する患者について

申請時の添付文書（案）には、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する注意喚起はないが、機構は、以下のように考える。本申請において腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施されていないが、非臨床試験成績より本薬高用量投与時には腎排泄の寄与が大きくなることが示唆されており（「4. (ii) <審査の概要> (2) 本薬の排泄経路としての腎の寄与について」の項参照）、腎機能障害を有する患者において本薬の血清中濃度が上昇する可能性は否定できない上に、本薬の腎機能障害患者に対する投与経験がないことから慎重に投与する旨注意喚起する必要があると考える。また、同様に臨床試験で投与経験のない肝障害を有する患者についても、類薬での血栓発現リスクの上昇の懸念が報告されていることも考慮すると、慎重に投与する旨注意喚起する必要があると考える。腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対する注意喚起の必要性については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

②妊婦への投与について

機構は、慢性 ITP 患者では、妊娠及び出産時に血小板数のコントロールを必要とする場合があることを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性ある婦人に対する本薬投与の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。生殖発生毒性試験において、本薬が母胎盤を通過することが示唆されており、早期吸収胚の増加、胎児の血小板数増加、新生児の死亡率の増加が認められているため、添付文書（案）には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」を設定した。また、本薬のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られており、本薬の構造として IgG の Fc 領域が含まれていることから乳汁中への移行は完全には否定できない。したがって、乳児に対する安全性確保のため、添付文書（案）には、「授乳中の婦人には本剤の投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい」を設定した。

機構は、以下のように考える。本薬が母胎盤を通過することが示唆されており、早期吸収胚の増加、胎児の血小板数増加、新生児の死亡率の増加が認められていることから、十分な注意喚起が必要であり、製造販売後調査等において妊婦への投与の有無について情報収集する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は「成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病における血小板減少症」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において、「本剤の成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病患者への適用は、副腎皮質ステロイドによる治療の効果が不十分、副作用により治療の継続が困難、又は副腎皮質ステロイドの投与が禁忌の場合とすること」とすることを提案した根拠について、申請者は以下のように説明した。過去に 1 種類以上の ITP 治療歴がある成人慢性 ITP 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験では、ほとんどの被験者（国内 100%（34/34 例）、海外 94.4%（118/125 例））で副腎皮質ステロイドの使用経験があった。各試験には副腎皮質ステロイドの使用経験があるなかで血小板数が低く治療効果が不十分な患者等が組み入れられたと考えられ、当該対象で本薬の有効性及び安全性が認められた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、それぞれの対象患者における本薬の臨床的に意義がある有効性と臨床的に許容される安全性が示されていると考える。したがって、それらの臨床試験に組み入れられた被験者の背景を踏まえた本剤の対象を効能・効果等で規定することが妥当と考えるが、臨床実態下において忍容性の問題等で他の治療の選択ができない患者に本薬を適用することを否定するものではない。以上の判断と、本薬と対象が同様である既承認薬で用いている文言等も考慮して、効能・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とした上で、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は妥当と考えるが、効能・効果等の妥当性については、専門協議を踏まえ最終的に決定したい。

(6) 用法・用量について

1) 申請時用法・用量の妥当性について

申請用法・用量は以下のように設定されていた。

開始用量としては、成人には週 1 回ロミプロスチム（遺伝子組換え）として 1 µg/kg（体重

換算)を皮下投与する。以後は、血小板数を 50,000 / μ L から 200,000 / μ L の目標範囲に維持できるように下表を参考に用量調整を行う。最高用量は 1 回 10 μ g/kg とする。

用量調整表

| 血小板数 | 調整方法 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 50,000 / μ L 未満 | 1 週ごとに 1 μ g/kg 増量する。 |
| 200,000 / μ L 超 | 2 週連続して左記の値であった場合、2 週ごとに 1 μ g/kg 減量する。 |
| 400,000 / μ L 超 | 休薬する。 血小板数が 200,000 / μ L 以下になった場合、1 μ g/kg 減量し、投与を再開する。 |

①開始用量について

申請者は、本薬の開始用量の設定根拠について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験(20000216 試験)では、開始用量を 3 μ g/kg に設定したが、本薬群では 6/22 例(27.3%)で投与後早期の投与第 3 週目までに休薬基準(血小板数 400,000 / μ L)を超える過剰な血小板数の増加が認められた。血栓症及び血栓塞栓症等のリスクを回避するため、以下の点を踏まえ、日本人でも海外と同様に 1 μ g/kg と設定することで同様な血小板数の増加と目標血小板数の維持が可能と考え、本薬の国内での開始用量を 1 μ g/kg と設定し、個々の患者の血小板数に応じて本薬を適宜増減することが妥当と判断した。

- ・ 国内第Ⅱ相試験(20050162 試験)の結果から、本薬は日本人においても用量依存的な血小板数増加作用を有することが示された。
- ・ 国内外の内因性要因に顕著な差は認められず、外因性要因は ITP 治療歴に相違があるものの、本薬は ITP 治療歴に関わらず有効性が確認され、安全性評価にも問題はないと考えられたことから、海外臨床試験成績を参考にすることは可能と考えられた。
- ・ 開始用量を 3 μ g/kg と設定した国内試験(20000216 試験)では、開始用量を 1 μ g/kg と設定した海外試験(20030105 及び 20030212 試験)と比較して、投与開始直後に血小板数が過剰に増加するが、有害事象の発現状況は同様であった。
- ・ 開始用量を 3 μ g/kg と設定した海外試験(20060131 試験)の血小板数の推移及び有害事象の発現状況は、国内試験(20000216 及び 20000113 試験)と同様であった。
- ・ 開始用量を 1 μ g/kg(20030105 及び 20030212 試験)及び 3 μ g/kg(20060131 試験)と設定した海外試験では、いずれも用量調整後の血小板数は目標範囲内で一定の値で推移した。なお、用量調整方法の差異に起因する調整後の投与量の差異のため血小板数の維持レベルに差が認められ、20030212 試験では 100,000 / μ L 前後、20060131 試験では 180,000 / μ L 前後で維持された。また、安全性のプロファイルに顕著な差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。日本人患者では、開始用量を 1 μ g/kg とした場合の成績は得られていないため、本来であれば、適切と考えられる用法・用量で臨床試験を実施し、当該用法・用量での有効性及び安全性を示す必要がある。しかしながら、ITP は希少疾病であり症例数が極めて限られていること、海外臨床試験で開始用量を 1 μ g/kg とした用法・用量での有効性及び安全性が確認されていること、国内外で本薬の有効性及び安全性に大きく影響を及ぼすような

内因性及び外因性民族的要因の差異は認められず、海外臨床試験成績をある程度参考にすることが可能と考えられること、安全性上の懸念から過剰な血小板数の増加を回避するために、国内試験で設定された開始用量である 3 µg/kg より海外臨床試験成績を参考とした低用量の 1 µg/kg の方が好ましいとの説明は理解できること、本薬投与開始後に血小板数に応じて適宜用量調整がなされるため、開始用量を低用量に設定しても本薬の有効性は期待できると考えられること等から、開始用量として 1 µg/kg を設定することは妥当と判断した。ただし、製造販売後において、本薬投与開始後の血小板数推移についても情報収集を行い、医療現場へ速やかに情報提供を行う必要があると考える。

②最高用量について

申請者は、本薬の最高用量の設定根拠について以下のように説明した。海外長期継続試験（20030213 試験）では、試験開始時に最高用量を 30 µg/kg に設定したが、試験実施中に集積されたデータにおいて、10 µg/kg 以下に比べ 10 µg/kg を超える用量で血小板反応を示す被験者の割合は増加しなかったため、以降の海外臨床試験では最高用量を 10 µg/kg に変更した。国内第Ⅲ相試験（20000216 試験）及び国内継続投与試験（20000113 試験）の最高用量は、海外臨床試験と同様に 10 µg/kg とした。20000216 試験では 10 µg/kg が投与された患者はなかったが、20000113 試験では 18.2% (8/44 例) に 10 µg/kg が投与され、うち 5/8 例で 10 µg/kg 投与後に血小板数が 50,000 /µL 以上、2/8 例では 20,000 /µL を超えて増加し本薬投与を継続、1/8 例では血小板数が増加せず投与中止した。なお、10 µg/kg が投与された 8 例において、投与中止に至った有害事象は発現せず、1 例で 10 µg/kg 投与時に重篤な有害事象（虫垂炎）が発現したが因果関係は否定された。以上より、最高用量を 10 µg/kg と設定することは可能と判断した。

機構は、申請者の説明を了解し、最高用量を 10 µg/kg と設定することは可能と判断した。ただし、国内で 10 µg/kg を投与された患者数は限られていることから、最高用量として 10 µg/kg 投与時の安全性及び有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集を行う必要があると考える。

③目標血小板数について

申請者は、本薬投与中の目標血小板数の設定根拠について以下のように説明した。下限のレベルの 50,000 /µL は、米国血液学会の ITP の診断及び治療ガイドラインで治療を必要としないレベルとして示されており（George JN et al. *Blood* 88: 3-40, 1996）、出血傾向及び出血リスクを回避できるレベルと考えられることから設定した。また、上限値の 200,000 /µL は、ITP 患者で認められる本薬反復投与時の血小板数の変動及び過度に血小板数が上昇する可能性を考慮し、血小板数の正常範囲の上限（400,000 /µL）を超えることによる血栓症及び血栓塞栓症等の発現を事前に回避できるレベルとして設定した。当該設定は国内外の第Ⅲ相試験及び長期継続試験において設定しており、いずれの試験においても安全性に大きな問題は認められていないことから妥当と考える。

機構は、以下のように考える。ITP 患者の目標血小板数は、個々の患者の背景を踏まえてそれぞれ決定すべきであり、特に血小板数が 50,000 /µL を超え維持された症例での上限については、安全性を考慮して必要最低限に抑えるべきである。申請者が示した目標血小板数と

用量調節法は臨床試験における用量調節基準として設定されていたものであり、申請者の提案のように 50,000～200,000 / μ L を具体的な目標値として用法・用量で一律に規定することは適切とは言い難いとする。目標血小板数の設定の考え方については、専門協議で議論を行い最終的に判断する。

④用量調整表について

申請者は、用量調整表の設定根拠について以下のように説明した。国内臨床試験では、血小板数 10,000 / μ L 以上 50,000 / μ L 未満では 2 週に 1 回 1 μ g/kg ずつ本薬を増量する規定としたが、血小板数の観察は本薬投与と同時に週 1 回実施されることから、本薬を週 1 回 1 μ g/kg ずつ増量する設定の方が適切と考えた。国内長期継続試験（20000113 試験）では、過剰な血小板数の増加リスクを低くすることが可能と考え、試験途中で血小板数が 50,000 / μ L 未満での増量幅を 2 μ g/kg から 1 μ g/kg に変更した。以上より、用量調整表では、血小板数が 50,000 / μ L 未満では増量幅を 1 μ g/kg に統一することが妥当と考えた。

機構は、本薬投与 7～9 日後に血小板数の増加が認められ、本薬投与 11～15 日後に血小板数が最大となる傾向が認められていることを踏まえ、本薬の増量間隔を 1 週毎とすることが適切と考えられる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。健康成人を対象とした海外第 I 相試験（20000109 試験）では、血小板数が最大となるのは本薬投与後 11～15 日目だったが、成人慢性 ITP を対象とした試験（20000137A、20000127B 及び 20010218 試験、2000137B 試験）の結果から、多くの患者で 50,000 / μ L に到達せず 15 日目又は 22 日目に追加投与が必要であり、また、反応性の個体間差が大きかったことから、血小板数を 50,000 / μ L 以上に到達及び維持させるためには 2 週より短い週 1 回の投与間隔が適切であることが示唆された。また、国内外の臨床試験での用量調整規定は、複雑な調整方法であり医療現場における用量調節ミスを回避することを目的に、増量基準の主旨を保ったまま、より簡便な用量調整表が望ましいと考えられた。さらに、出血リスクを早期に回避するために、血小板数が 50,000 / μ L 以上となるまでは本薬の増量間隔が、前回投与による血小板数が最大となる前に増量することになるが、血小板数の急激な増加は認めていないことから、血小板数が 50,000 / μ L 以下であれば週 1 回の間隔で 1 μ g/kg ずつ増量することは妥当と考えた。

機構は、日本人患者では申請者の提案する用量調節表に従った治療成績は得られていないものの、血小板数が 50,000 / μ L 未満の ITP の患者で 1 μ g/kg の増量により血小板数が 50,000 / μ L を大幅に超えて増加するような臨床試験成績が得られていないことから、本薬の増量は 50,000 / μ L 未満の患者であれば、増量幅を 1 μ g/kg とすることは可能と考える。また、増量間隔を週 1 回とすることの適切性については、ITP の治療に十分な知識と経験を有する医師の管理下で十分な観察のもとで慎重に増量の判断がなされるのであれば、一律に否定する必要もないと考える。ただし、製造販売後においては、日本人患者で週 1 回増量した際の血小板数推移についても情報収集を行い、医療現場へ速やかに情報提供を行う必要があると考える。また、申請者の提案では、血小板数が 200,000 / μ L を超えるまで減量しない規定となっているが、前述のように、血小板数を個々の患者における必要最低限に抑えるために血小板数が 50,000 / μ L を超え維持できた場合は個々の患者の背景を踏まえて減量を考慮することが妥当と考える。

申請者が休薬後の再開規定について、「血小板数が 200,000 / μ L 以下になった場合、1 μ g/kg 減量し、投与を再開する」としたことについて、機構は、設定根拠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。国内外の第Ⅲ相試験において、投与期間中に血小板数が 400,000 / μ L を超えた被験者は 26/105 例（海外 18/83 例、国内 8/22 例）に認められ、うち血小板数の増加を目的とした緊急処置（IVIG 等）の影響を除いた 14 例（海外 6 例、国内 8 例）について、休薬後の血小板数の推移を検討した。休薬後、当該設定により再開し、投与再開直前の血小板数（平均値 \pm 標準偏差）は 77,500 \pm 54,400 / μ L、投与再開後 1 週目の血小板数は 112,400 \pm 115,000 / μ L、血小板数の変化量は 34,900 \pm 109,900 / μ L であった。なお、投与再開後の 1 週目に 400,000 / μ L を超えた例が 1 例認められた。長期継続試験でも同様の設定でコントロールを行い、安全性上の問題は認められなかった。添付文書においては、より明確な記載とするため「血小板数が 200,000 / μ L 以下になった場合、休薬直前の投与量から 1 μ g/kg 減量し、投与を再開する。」との記載に改める。

機構は、休薬後の再開規定について、概ね血小板数のコントロールが可能と考えるものの、個別の症例では再開後に急激な血小板数の増加が認められた例も存在することから、再開後には慎重に経過観察がなされるよう十分な注意喚起を行う必要があると考える。

以上より、本薬の用法・用量は以下の通りとした上で、用量調節の基準となる血小板数は、現時点ではあくまで臨床試験での設定に準じた目安として、用法・用量に関連する使用上の注意として情報提供することが妥当と考える。本薬の用法・用量等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

用法・用量

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数の推移に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 μ g/kg とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)本剤の用量は下記 1)～5)を参照の上、調節すること。
- 1)本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。
- 2) 血小板数 50,000 / μ L 未満の場合には 1 μ g/kg 増量すること。
- 3)血小板数が 50,000 / μ L～200,000 / μ L の場合には、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
- 4)血小板数が 200,000 / μ L～400,000 / μ L の場合には 1 μ g/kg 減量すること。
- 5)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。休薬後、血小板数が 200,000 / μ L まで減少した場合には休薬前の投与量より 1 μ g/kg 減量し、投与を再開すること。
- (2)以下省略

2) 本薬が無効と判断される場合の中止基準について

申請者は、本薬が無効と判断される場合の中止基準について、以下のように説明した。用法・

用量に関連する使用上の注意において、「最高用量として1回10 µg/kgを4週間連続投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。」と設定するとしている。当該設定の根拠は、最高用量として1回10 µg/kgを4週間連続投与しても血小板数が20,000 /µL以下である被験者（20,000 /µL以下であるが、本薬の投与により出血傾向や出血リスクを軽減できると考えられる患者を除く）においては本剤投与を中止する設定として、国内外の長期継続投与試験を実施したことである。

機構は、本薬により出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しないことが推定された場合には速やかに投与を中止すべきと考えるが、本薬の最高用量を4週間投与してみないことには有効性の有無が判断できないとする根拠はないと考える。本薬が無効と判断する為の期間については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

3) 本薬投与中の血小板数測定間隔について

申請者は、本薬投与中の血小板数測定間隔について、以下のように説明した。用法・用量に関連する使用上の注意において、「本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000 /µL以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること」と設定するとしている。

機構は、本薬は、投与開始7～9日後に血小板数の増加を示し、投与11～15日後に血小板数が最大となるという特徴を有しているが、申請者が提示した設定で実施された国内外の長期継続投与試験で、用いられた設定であり、臨床試験でみられた血小板数の立ち上がりの推移や当該測定間隔で本薬の用量調節が支障なく行われたこと、また、本邦の臨床現場でも実施可能と考えられることを踏まえると、血小板数が50,000 /µLの慢性ITP患者に1 µg/kgを開始用量として投与する場合には、維持用量での血小板数が安定するまでは血小板数を週1回モニターし、その後は最低4週に1回モニターすることで、概ね安全に使用できるものと考えられることから、申請者の案は最低限の目安として、概ね妥当と考えるが、血小板数のモニター頻度を一律に定めることは適切ではなく、患者毎に判断される必要があると考える。以上の判断と「血小板数が安定」の基準の妥当性については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 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の機能について、申請者は以下のように説明した。日本人健康成人を対象とした第I相臨床試験（20040134試験）において、ADP及びコラーゲン添加による血小板凝集率を測定したところ、プラセボ群と全ての本薬群との間に顕著な相違は認められなかった。また、ITP患者で本薬6ヵ月投与後における血小板凝集率測定の報告では（Gardiner et al. *Br J Haematol* 49:625-8, 2010）、健康成人と同様のコラーゲン凝集の惹起と血小板表面上のコラーゲン受容体発現量が示されており、ITP患者においても本薬投与により産生された血小板は正常な機能を有していると考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬により増加した血小板の機能は正常と考えられるものの、本薬が永続的に投与された場合にも血小板の機能が正常に保たれるとする根拠はないため、本

薬の長期投与時には、血小板数が維持されているにもかかわらず易出血性が現れる等の現象が起きないか注意する必要があるものとする。

2) 本薬が抗血小板抗体に及ぼす影響について

本薬投与が抗血小板抗体の出現や増加等に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明した。本薬投与により抗血小板抗体が増加して血小板減少が生じることを示唆する報告はこれまでなされていない。海外第Ⅲ相試験（20030105 及び 2003212 試験）では、GPIa/IIa、GPIIb/IIIa 及び GPIb/IX に対する抗体が測定（半定量的）されたが、本薬投与開始前後で単位血液量当たりの抗体量に顕著な変動は認められず、本薬投与により抗血小板抗体は増加しないことが示唆された。

機構は、本薬が抗血小板抗体産生に関連することは示唆されていないとは言え、十分な症例数での検討とは言い難いため、本薬投与中の血小板の急激な減少には十分に注意して定期的な検査を怠ることなく継続する必要があるものとする。

3) 中和抗体発現が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について

申請者は、本薬投与による中和抗体発現について、以下のように説明している。2010 年 9 月時点で、健常成人及び ITP 患者を対象にした 14 の臨床試験が実施され、78 例の健康成人及び 560 例の ITP 患者において抗体検査が実施された。うち 2 例で本薬に対する中和抗体が認められたが、TPO に対する中和抗体は認められていない。本薬に対する中和抗体が認められたいずれの症例でも次の抗体測定ポイントでは陰性となり、中和抗体の発現は可逆的であった。うち 1 例では中和抗体発現時に血小板数が一過性に減少し、本薬の有効性に影響を及ぼした可能性が示唆された。また、当該症例では有害事象として、重度の特発性血小板減少性紫斑病の悪化が認められた。本薬に対する中和抗体が産生された場合、効果が減弱し血小板数の維持が困難になる可能性があるため、本薬の投与を中止すべきと考えている。製造販売後には、「本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合」に中和抗体産生の可能性が疑われる旨注意喚起し、担当医師が検査が必要と判断した場合には抗体検査を実施する。抗体検査としては、まずバイオセンサーイムノアッセイでスクリーニングし、陽性の場合のみバイオアッセイ法により本薬及び TPO に対する中和抗体を測定する。

機構は、本薬の有効性を減弱させる本薬に対する中和抗体の発現は、本薬による ITP 治療に大きな影響を及ぼすことから、添付文書等で十分な注意喚起と情報提供を行うとともに、製造販売後には必要に応じて速やかに検査が実施され、臨床現場に必要な情報が提供される体制を整えることが適切であり、そのような体制がとられていることを臨床現場に周知することは重要とする。

(8) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明した。

本薬の使用実態下での長期使用（1 年間）における安全性及び有効性について確認することを目的とし、本薬発売開始から 2 年間に本薬の投与を開始した全症例を対象とした製造販売後調査を実施する。重点調査項目として「本剤投与中止後の血小板減少症及び出血関連事象の悪化」及び「血液及びリンパ系障害（血小板増多症、血栓・血栓塞栓症、出血等）の副作用」を設定する

ことを考えている。発売開始から2年間に本薬の投与を開始した全症例を対象とする。発売開始から2年間の全例調査とした根拠は、重点調査項目のうち発現頻度が低い副作用（例：血栓性静脈炎 0.5%）を95%以上の確率で1例検出するためには約600例必要であること、及び2年間で約800例の症例が収集される見込みであるためである。なお、海外長期継続試験（20030213試験）では、2011年11月15日の中間集計時点で222例が投与継続中（投与期間中央値48週）であり、投与期間の長期化に伴って発現割合が上昇した副作用又は48週以降で初めて2例以上の被験者に発現した副作用は認められなかったことから、観察期間は1年間と設定した。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した重点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、本薬の用法・用量に関する設定は国内臨床試験での設定とは異なることから、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、本薬の投与対象の患者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。また、長期投与時の懸念として、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化、造血器腫瘍又はMDS発現リスク上昇の可能性も存在することから、1年間を超える長期投与時の安全性に関する情報についても収集する必要があると考える。全例調査の実施及びその計画の妥当性については、専門協議の議論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なかったことから、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。

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（5.3.4.2-4、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2）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、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用量調節基準の不遵守等、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の未記載）が認められ、また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書との不整合について治験責任医師への確認を行った事実をモニタリング記録に記載していない事例が認められたが、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受容体を活性化させ血小板産生を亢進させる血小板造血刺激因子であり、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える。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 11 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名] ロミプレート皮下注用 (ロミプレート皮下注 250 µg 調製用に変更予定)
[一 般 名] ロミプロスチム (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 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. 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の臨床的位置付けについて、本薬は慢性 ITP に対する標準治療後にさらに治療が必要な場合に選択される薬剤の一つであり、また、提出された臨床試験成績より脾摘と並ぶ治療選択肢の一つとすることは可能であるとの機構の判断、副腎皮質ステロイド治療が困難な患者に本薬が使用されることについては、積極的に推奨はできないが、対象疾患の重篤性を考慮し、ベネフィットがリスクを上回ると推定できる場合の使用を否定する必要はないとの機構の判断について議論された。専門委員から、機構の判断は妥当との意見、副腎皮質ステロイドには副作用が多いため副腎皮質ステロイドに先立って本薬を使用することは否定する必要はないとの意見、副腎皮質ステロイドより先に本薬を使用することのエビデンスが乏しいため、何ら制限しないことは避けるべきとの意見等が出されたが、いずれも機構の判断を否定するものではなく、最終的に機構の判断は支持された。さらに、効能・効果を「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は最終的に専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

効能・効果

慢性特発性血小板減少性紫斑病

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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。
- (2) 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。

2. 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) 用法・用量について

日本人患者では、開始用量を $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ とした場合の臨床試験成績は得られておらず、国内第Ⅲ相試験の開始用量を $3\text{ }\mu\text{g/kg}$ と設定した根拠が不十分との意見も専門委員から出されたものの、国内外の臨床試験における本薬の用法・用量と血小板推移の関係、血小板数に応じて適宜用量調整がなされる本薬の特徴を踏まえると、本薬の用法・用量は、「通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ を皮下投与する。投与開始後は血小板数の推移に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ とする。」と設定することが妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、申請時用法・用量には、血小板数に応じた用量調節法も含まれていたが、患者毎の背景を考慮することなく一律に用量調節法を定めることは難しく、用量調節の基準とされている血小板数は、あくまで臨床試験での設定に準じた目安に止まるため、用法及び用量に関連した使用上の注意として注意喚起することが妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

用法・用量

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ とする。

なお、専門委員から、肥満の患者においても体重換算の用量の設定が妥当であるか注意が必要との意見が出されたが、これまでの臨床試験成績や海外での市販後成績等から得られる肥満の患者の有効性及び安全性に関わる情報は限られており、機構は、現時点では肥満の患者においても体重換算の用量とした上で、製造販売後調査において、引き続き情報収集を行うことが必要と判断した。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

国内外の臨床試験での用量調節ルールと血小板数の推移を参考に、血小板数が不必要に増加するリスクを低減させることにも配慮して、機構は、ITP の治療に十分な知識と経験を有する医師の管理下で十分な観察のもとで慎重に増量の判断がなされる必要があるものの、増量間隔を週 1 回とすること、血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 未満の患者では $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 増量することは可能と判断した。また、機構は、用量調節の目安となる血小板数は、臨床試験での設定を目安とせざるを得ないものの、血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ を超え維持できた場合は、個々の患者の背景を踏まえて必要最小限の投与量に抑えるべきと考えており、用量の維持のみならず減量も考慮すること、また、血小板数が $200,000/\mu\text{L}$ 以上の場合は $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 減量すること、 $400,000/\mu\text{L}$ を超えた場合は休薬すること、休薬後血小板数が $200,000/\mu\text{L}$ まで減少した場合に $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 減量して再開し慎重に経過観察することは妥当であり、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の用量調節法を提示することが妥当と判断した。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の用量は下記 1) ～5) を参照の上、調節すること。
- 1) 本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。
- 2) 血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 未満の場合には $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 増量すること。
- 3) 血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ ～ $200,000/\mu\text{L}$ の場合には、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限

の用量となるよう、適宜減量も考慮すること。

4) 血小板数が 200,000 / μ L～400,000 / μ L の場合には 1 μ g/kg 減量すること。

5) 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。休薬後、血小板数が 200,000 / μ L まで減少した場合には休薬前の投与量より 1 μ g/kg 減量し、投与を再開すること。

以上の機構の判断について議論され、専門委員から、機構の判断は妥当との意見、血小板数は日常生活では 50,000 / μ L を維持すればよく、出産・開腹手術等でも 100,000 / μ L 以上あれば出血のコントロールは可能なことから、個々の症例に応じて必要最小限に血小板数を調節することが適切であるが、何らかの目安がないと用量の決定は難しいとの意見等が出され、最終的に機構の判断は支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意に上記の用量調節の目安を記載するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下のように記載すると回答した。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

| 血小板数 | 調節方法 |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 50,000 / μ L 未満 | 1 μ g/kg 増量する。 |
| 50,000 / μ L～200,000 / μ L | 出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。 |
| 200,000 / μ L～400,000 / μ L | 1 μ g/kg 減量する。 |
| 400,000 / μ L 超 | 休薬する。休薬後、血小板数が 200,000 / μ L まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より 1 μ g/kg 減量し、投与を再開する。 |

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 本薬が無効と判断される場合の中止基準について

申請者が提案した「最高用量として週 1 回 10 μ g/kg を 4 週間連続投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。」との設定の妥当性について議論された。専門委員から、無効の判断には 4 週間位は必要との意見、一般的には血小板数が 50,000 / μ L あれば十分臨床上重大な出血リスクを回避できると判断できるため、週 1 回 10 μ g/kg を 4 週間連続投与しても血小板数が 50,000 / μ L を超えない場合は投与の中止を考慮すべきとの意見、第 I 相試験では本薬単回投与後約 2 週間で血小板数が最高値になっていたことから、目安として 2 週間連続投与して効果が認められない場合は中止してもよいとの意見、二次治療以降では治療選択肢が限られていることも考慮すると、無効と判断する基準設定は困難であり、出血リスクを回避できる十分なレベルに達しないまでも、本薬投与により維持されている血小板数の臨床的意義を評価した上で最高用量を 4 週間を超えて投与する場合も考えられるとの意見、本薬により出血リスクを回避できるレベルは症例ごとに異なり、血小板数が 50,000 / μ L より低くてもベネフィットが得られる症例もあることから、一律の判断基準を設けるのは

困難であるとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえると、投与の中止基準を一律に設定することは困難であると考え、ものの、本薬の長期投与によるリスクについては未知の部分もあり、効果が得られないまま本薬が漫然と投与されることは避ける必要があると考える。上記の申請者案を、本薬の投与中止の目安として設定することは現時点では可能と判断するものの、今後、製造販売後調査等で情報収集を行うことが重要であり、新たな知見が得られた場合は適切に対応が行われるべきと考える。

(4) 本薬投与中止後の血小板数測定について

機構は、本薬投与中止後には再び血小板数の低下が認められることから、血小板数のリバウンドにも注意する必要があると、本薬投与中止後の血小板数測定の規定について、少なくとも2週間は週1回の測定が必要である旨及び投与中止後の出血に注意すべき旨注意喚起するとの申請者の説明は妥当と判断した。以上の機構の判断について、専門委員から、本薬は慢性ITPを治癒させる薬剤ではないため、本薬投与中止により血小板が減少することは明らかであり、投与中止後のリバウンド現象なのかベースライン血小板数の変動なのかを区別することはできないが、いずれにしても投与中止後の血小板数観察は必須との意見、血小板数の急激な変動は出血のリスクを高める可能性も考えられるため、血小板数が必ず低下する投与中止後は特に慎重に血小板数の推移を確認する必要があるとの意見が出された。機構は、以上の議論及び類薬での設定を踏まえ、「本剤の投与中止により血小板減少症の増悪を認めることがある。本剤の投与を中止する場合は、中止後4週間程度は頻回に全血算（赤血球、白血球及び血小板）の検査を実施すること。」と注意喚起することが妥当と判断した。

(5) 本薬投与中の血小板数測定間隔について

血小板数のモニター頻度は、患者毎に判断される必要があるものの、血小板数が50,000/μL未満の慢性ITP患者に本薬1μg/kgを開始用量として投与する場合には、維持用量での血小板数が安定するまでは血小板数を週1回モニターし、その後は最低4週に1回モニターすることで、概ね安全に使用できるとした機構の判断について、専門委員から、あくまでも目安としては上記の設定に賛成するが、個々の症例で血小板数の推移は大きく異なることは明らかであるため、ITPの治療に十分な知識と経験を有する医師の管理下の判断で調整することが重要であるとの意見が出された。機構は、以上の議論を踏まえ、上記のモニター頻度の目安の他に、「本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。」と注意喚起することが妥当と判断した。

3. その他の注意事項について

非臨床試験成績より本薬高用量投与時には腎排泄の寄与が大きくなることが示唆されており、腎機能障害を有する患者において本薬の血清中濃度が上昇する可能性は否定できないこと、肝機能障害では類薬の情報から血栓発現リスクが上昇する可能性が推測されることから、臨床試験で投与経験が非常に限られている腎機能障害及び肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性は不明である旨注意喚起を行った上で、製造販売後において当該患者における安全性情報を収集することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、慎重投与の対象に腎機能障害がある患者及び肝機能障害のある患者を慎重投与の対象とすることが妥当と判断した。

専門委員から成人の慢性 ITP 以外の疾患（小児 ITP、骨髄異形成症候群、HIV 関連血小板減少症等）に本薬が投与される可能性について指摘されたが、申請者はそれらの疾患における本薬の開発について以下のように説明している。海外では Amgen 社が小児 ITP、骨髄異形成症候群及び化学療法に起因する血小板減少症等に対する臨床試験を実施している。当該患者に対する本邦での今後の本薬開発計画は未定であるが、当該疾患に対する医療ニーズ、並びに海外臨床試験成績から本邦における開発の必要性及び実施可能性を検討する。

機構は、慢性 ITP 以外の疾患においても、本薬の医療ニーズと開発の妥当性を確認した上で、必要に応じて遅滞なく本邦での開発を行うべきと考える。

専門委員から、臨床試験における有害事象として挫傷の発現率が比較的多くみられたことを踏まえ、本薬が皮下注射部位の局所の損傷を増悪させることはないか懸念するとの意見が出され、機構は、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外 20000137A 試験において、本薬が投与された 24 例のうち、挫傷は 12 例に 59 件、注射部位挫傷は 2 例に 2 件認められたが、投与期（Day 1～23）及び観察期（Day 24 以降）に認められた挫傷は、それぞれ 9 例に 21 件及び 10 例に 38 件であり、投与期に比べて観察期に多く認められた。挫傷は広範囲で認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されている。一方、注射部位挫傷は本薬との因果関係は否定されていないものの、軽度で、皮膚損傷を伴うものではなく、また、増悪の可能性は不明である。さらに、本薬の安全性評価において、Phase 3 ITP Long-Term Safety Set で発現した注射部位の出血に関連する有害事象について、注入部位血腫が本薬群にのみ 1 件（0.3/100 人年）、注射部位血腫が本薬群に 24 件（7.8/100 人年）及び未投与群に 6 件（27.3/100 人年）、注射部位出血が本薬群に 3 件（1.0/100 人年）及び未投与群に 1 件（4.5/100 人年）発現した。血小板数が低値であるほど注射部位の出血に関連する有害事象発現件数は多い傾向が認められたが、いずれも発現率は低かった。したがって、本薬投与による皮膚損傷の発現及び増悪の可能性については注意喚起する必要がないと判断した。

機構は、申請者の回答を了承した。

専門委員から、中和抗体の発現に関する検査は、臨床現場の要望に応じて速やかな対応が可能となるよう検査体制の整備及び長期的な継続が必要であるとの意見が出され、機構は、製造販売後の検査の実施体制の詳細、臨床現場からの要望があった場合の対応手順、検査体制の継続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。現時点での製造販売後における中和抗体測定の実施体制は、以下のとおりであり、国内臨床試験を実施した際と同様に Amgen 社に委託し、実施する予定で準備をすすめている。①医療機関から抗体検査の要望を受けた協和発酵キリン株式会社は、②Amgen 社へ抗体検査の依頼を行い、③Amgen 社から検査結果を受領後、協和発酵キリン株式会社の医薬情報担当者が検査結果を医療機関に報告する。なお、医療機関からの検体回収及び Amgen 社への検体送付については、委託配送会社により行われる。

また、製造販売後の検査が可能な体制を継続していくとともに、必要に応じて検査内容や方法を見直す等、臨床現場の要求に対応できるような検査体制となるよう努める。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の調査として、本薬の使用実態下での長期使用（観察期間 1 年間）におけ

る安全性及び有効性を確認することを目的とし、本薬発売開始から 2 年間に本薬の投与を開始した全症例を対象とした製造販売後調査を実施すること、重点調査項目として「本剤投与中止後の血小板減少症及び出血関連事象の悪化」及び「血液及びリンパ系障害（血小板増多症、血栓・血栓塞栓症、出血等）の副作用」を設定し、2 年間で約 800 例の症例が収集される見込みである旨説明している。これに対し、申請者の製造販売後調査を全例調査とすること及び設定する重点調査項目は概ね妥当と考えるものの、本薬の長期投与時の安全性及び有効性は、1 年間を超えて収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、すべての患者で追跡できなくても、数年単位の長期投与時の安全性情報を収集することが可能な患者では確実に当該情報を収集する必要があるとの意見、本薬投与中止後の血小板減少時に出血傾向が助長される可能性があることから、本薬投与中止後の適切な期間で血小板数、出血傾向を含む有害事象、それに対する治療等についてデータの収集が必要であるとの意見、患者背景については、調査が煩雑になることを避けるために、既往歴、併存疾患、過去の治療歴等、重要な項目を絞って情報収集が行われることでもよいとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、調査期間をより長期間とした上で、各症例の観察期間は、本剤投与開始から 1 年間（最長 2 年間）として調査当初の患者の情報を可能であれば 2 年まで収集することとし、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、本剤に関し今後集積される情報や知見を踏まえ、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計画とすることを求めた。また、長期投与例における骨髓レチクリン増生又は骨髓線維化、MDS 等の造血器疾患の発生状況や関連する検査結果、結果的に本剤の投与が適切ではない患者へ投与されたときの安全性、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に本剤が投与された際の安全性及び有効性等の情報、本剤の投与状況（投与量、投与間隔）と血小板数の推移及び有害事象の発現状況との関係が検討できる情報（投与中止後は少なくとも 1 ヶ月後まで）を収集できるような製造販売後調査計画を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。調査対象患者を「本剤発売開始から 5 年間に本剤の投与を開始したすべての症例」に、1 症例あたりの観察期間を 2 年に、調査期間は本剤発売開始から 8 年に変更し、機構が指摘した事項について情報収集する。なお、同種同効薬の承認状況等を考慮すると、本剤発売開始から 5 年間で約 700 例の症例が収集される見込みである。

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書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 | 訂正前 | 訂正後 |
|----|----|-----------------------|--------------------------|
| 4 | 7 | ロミブロスチム | ロミブロスチム <u>（遺伝子組換え）</u> |
| 11 | 11 | 約 <u> </u> nmol/mL | 約 <u> </u> nmol/L |
| 11 | 36 | <u>（生菌数試験）</u> | <u>（微生物限度試験法（生菌数試験））</u> |
| 13 | 14 | たん白質濃度（UV） | たん白質濃度 <u>（HPLC）</u> |
| 21 | 29 | 1.208 ng/mL | 1.21 ng/mL |
| 24 | 14 | 検出限界（1.774 ng/mL） | 定量下限（1.77 ng/mL） |
| 37 | 13 | 162.2 | 162 |

| | | | |
|----|----|------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 73 | 11 | Phase 3 Long-Term Safety Set | Phase 3 <u>ITP</u> Long-Term Safety Set |
| 73 | 19 | Phase 3 long-term safety set | Phase 3 <u>ITP</u> <u>Long-Term</u> <u>Safety</u> <u>Set</u> |
| 74 | 37 | 107,600±37,500 / μ L | 107,600±86,500 / μ L |
| 79 | 24 | 血小板反応が認められた期間 | 血小板反応が認められた期間 ^{c)} |
| 79 | 24 | 0.1 週 | 0.1±0.3 週 |
| 79 | 24 | 9.4 週 | 9.4 週±8.0 週 |
| 79 | 24 | 1.1 週 | 1.1 週±3.0 週 |
| 79 | 24 | 15.2 週 | 15.2 週±7.2 週 |
| 79 | 30 | (記載なし) | c) 平均値±標準偏差 |

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、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、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、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。投与開始後は、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 μ g/kg 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。