

審議結果報告書

平成 26 年 8 月 22 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] アグリリンカプセル0.5mg
[一般名] アナグレリド塩酸塩水和物
[申請者名] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 11 月 22 日

[審議結果]

平成 26 年 8 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、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報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

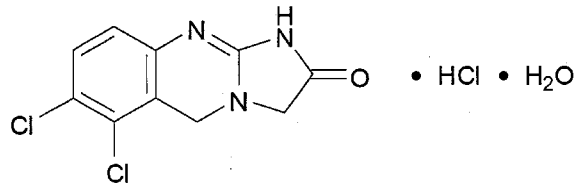
審査報告書

平成 26 年 7 月 25 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] アグリリンカプセル 0.5mg
- [一般名] アナグレリド塩酸塩水和物
- [申請者名] シャイアー・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 11 月 22 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61mg（アナグレリドとして 0.5mg）を含有するカプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₁₀H₇Cl₂N₃O · HCl · H₂O

分子量：310.56

化学名：

（日本名）6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]キノゾリン-2(3*H*)-オン 一塩酸塩一水和物

（英名）6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one monohydrochloride monohydrate

- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(11 薬) 第 126 号、平成 11 年 5 月 27 日付け医薬発第 678 号 厚生省医薬安全局長通知)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 7 月 25 日

[販 売 名] アグリリンカプセル 0.5mg
[一 般 名] アナグレリド塩酸塩水和物
[申 請 者 名] シャイアー・ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 11 月 22 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の本態性血小板血症に対する一定の有効性は示され、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、心臓障害、QT/QTc 延長、間質性肺疾患、血栓出血性事象、血液毒性及び頭痛については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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] 本態性血小板血症

[用法・用量] 通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 2 回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5mg ずつ行い、1 日 4 回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1 回用量として 2.5mg かつ 1 日用量として 10mg を超えないこと。

[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 26 年 6 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	アグリリンカプセル 0.5mg
[一般名]	アナグレリド塩酸塩水和物
[申請者名]	シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 11 月 22 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61mg (アナグレリドとして 0.5mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	本態性血小板血症
[申請時用法・用量]	通常、高齢者を含む成人患者の開始用量は 1mg/日であり、これを 2 回に分けて少なくとも 1 週間はこれを維持する。用量の増量はいずれの 1 週間にも 0.5mg/日を超えてはならず、最高用量は 10mg/日又は 1 回 2.5mg を超えないこと。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

本態性血小板血症（以下、「ET」）は、巨核球前駆細胞の過剰な増殖により、血小板数が持続的に高値を示す骨髄増殖性疾患である。

アナグレリド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）は、米国 Bristol Laboratories 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された低分子化合物であり、標的分子は不明であるものの、転写因子である GATA-1 及び FOG-1 の発現を mRNA 及びタンパクともに抑制し、血小板を産生する巨核球の形成（造血前駆細胞からの分化及び成熟）及び血小板産生を選択的に阻害することにより、血小板数減少作用を示すと考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外においては、米国 Bristol Laboratories 社により、19█年█月から健康成人を対象とした第 I 相試験（1772 試験）が実施された。また、19█年█月及び 19█年█月から ET 患者を含む慢性骨髄増殖性疾患患者を対象とした第 II 相試験（700-012 試験及び 700-014 試験）が実施された。さらに、19█年█月から ET 患者を対象とした第 III 相試験が実施された（700-999 試験）。

米国では、19█年に██Robert's Pharmaceutical社（現Shire社）により、700-012 試験及び700-014試験を主要な試験成績として、1996年1月に本薬の承認申請が行われ、1997年3月に「AGRYLIN Capsules are indicated for the treatment of patients with Essential Thrombocythemia to reduce the elevated platelet count and the risk of thrombosis and to ameliorate associated symptoms.」を効能・効果として承認された。また、ET以外の慢性骨髄増殖性疾患の適応を取得するために、700-012試験及び700-014試験を主要な試験成績として、1998年1月に本薬の承認申請が行われ、1998年12月に「AGRYLIN Capsules are indicated for the treatment of patients with thrombocythemia, secondary to myeloproliferative disorders, to reduce the elevated platelet count and the risk of thrombosis and to ameliorate associated symptoms including thrombo-hemorrhagic events.」を効能・効果として承認された。EUでは、19█年に██Shire社により、700-012試験、700-014試験及び700-999試験を主要な試験成績として、2002年3月に本薬の承認申請が行われ、2004年11月に「Xagrid is indicated for the reduction of

elevated platelet counts in at risk essential thrombocythaemia (ET) patients who are intolerant to their current therapy or whose elevated platelet counts are not reduced to an acceptable level by their current therapy.] を効能・効果として承認された。

なお、2014年5月時点において、本薬はETに関する効能・効果にて、47の国又は地域で承認されている。

本邦においては、Roberts Pharmaceutical社とShire社との共同開発により、2010年11月から健康成人を対象とした第I相試験(AGR-I-01-J試験)が実施された。2010年11月からは麒麟麦酒株式会社(現協和発酵キリン株式会社)とShire社との共同開発が進められ、2010年11月にShire社が取得し、2010年10月から、ET患者を対象とした第III相試験(SPD422-308試験)が実施された。

今般、SPD422-308試験を主要な試験成績として本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は、2010年4月に開催された第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、同年5月に厚生労働省から申請者に対してETに対する開発要請がなされている(http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html)。また、本薬は「本態性血小板血症」を予定される効能・効果として、1999年5月に希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号:(11薬)第126号)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH及び解離係数、分配係数、並びに結晶多形について検討されている。原薬には無水物、遊離塩基及び塩酸塩水和物の結晶が存在するものの、原薬の実生産における製造方法では単一の結晶形(塩酸塩水和物)のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。また、規格及び試験方法において塩化物及び水分が管理されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル(以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル(^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル、元素分析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は[]を出発物質として合成される。

重要工程として、[]工程、[]工程、[]工程、[]工程、及び[]工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[]、[]、[]、及びアナグレリド塩酸塩水和物が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR)、塩化物、純度試験(重金属、類縁物質(高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」)、残留溶媒(ガスクロマトグラフィー(以下、「GC」)))、強熱残分、水分、粒度及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定

であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：4ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ファイバードラム	60 カ月
中間的試験	実生産：3ロット	30℃	65%RH		12 カ月
加速試験	実生産：4ロット	40℃	75%RH		6 カ月

加速試験において、類縁物質である [] (以下、 []) の含量が増加したものの、中間的試験及び長期保存試験では当該類縁物質の経時的な増加は認められなかった。以上を踏まえ、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、 [] カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 0.61mg (アナグレリドとして 0.5mg) を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、ポビドン、無水乳糖、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は []、 [] 及び []、 []、カプセル充てん、並びに包装からなる工程により製造される。重要工程として、 [] 及び []、 []、 []、並びに [] 工程が設定され、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (紫外吸収スペクトル)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (HPLC)、並びに定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産：5ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月*
中間的試験	実生産：5ロット	30℃	65%RH		24 カ月*
加速試験	実生産：3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

*：2ロットは12カ月まで実施済み

加速試験において、カプセル皮膜成分であるゼラチンの架橋反応に起因すると考えられる溶出の遅延が認められたものの、中間的試験及び長期保存試験では当該遅延は認められなかった。以上を踏まえ、製剤の有効期間は、PTP (ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/アルミニウム箔) に包装して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験の項においては、被験薬の投与量及び濃度は提出された資料に準じてアナグレリド（遊離塩基）又はアナグレリド塩酸塩水和物（塩酸塩）の換算量を記載した。ただし、開発初期に実施された一部の非臨床試験で使用された被験薬については、遊離塩基又は塩酸塩の別が不明であったため、記載しなかった。

(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) ヒト巨核球の形成及び成熟に対する抑制作用

i) *in vitro* (報告書 V00280-SPD422-III F、654-2、Br J Hematol 1997; 99: 174-80 [参考資料]、AGR-51 [参考資料]、X00384-SPD422 [参考資料])

- トロンボポエチン（以下、「TPO」）存在下で、ヒト臍帯血由来 CD34 陽性造血前駆細胞を培養し、CD61 陽性細胞の比率及び大きさ、並びに CD61 発現量がフローサイトメトリー（以下、「FCM」）法により検討され、そのいずれも、アナグレリド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）（10～2,000nmol/L）により濃度依存的に抑制された。
- ヒト骨髄由来単核細胞における CD41⁺/CD61 陽性細胞の数及び大きさに対する本薬（0.01～10µg/mL（塩酸塩換算））の影響が検討された。その結果、本薬は、巨核球の数及び大きさを濃度依存的に低下させた。また、CD41/CD61 陽性細胞を画像解析した結果、本薬（5µg/mL（塩酸塩換算））により、巨核球成熟の指標となる細胞の大きさの減少及び不整な形状を有する細胞の割合の減少が認められた。
- ヒト骨髄由来 CD34 陽性前駆細胞における CD42b⁺及び CD61 の発現量に対する本薬（10～1,000nmol/L）の影響が FCM 法により検討された。その結果、CD42b 及び CD61 に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 14 及び 20nmol/L であった。また、ヒト臍帯血由来 CD34 陽性前駆細胞における CD42b 及び CD61 の発現量に対する本薬の影響が同様に検討された結果、CD42b 及び CD61 に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 106 及び 31nmol/L であった。なお、本薬は CD34 陽性造血前駆細胞培養後の総細胞数に影響しなかった。
- 本態性血小板血症（以下、「ET」）患者（3 例）の骨髄由来造血前駆細胞を培養し、巨核球系及び赤血球系コロニー形成に対する本薬（5µg/mL（遊離塩基換算））の抑制作用が検討された。その結果、本薬投与前及び投与 12 日後の検体における巨核球系コロニー数の減少率はそれぞれ 84 及び 77% であった。一方、赤血球系コロニー数に対する本薬の影響は認められなかった。また、健康成人（10 例）の骨髄由来造血前駆細胞のコロニー形成に対する本薬（0.005～5µg/mL（遊離塩基換算））の抑制作用が、巨核球系、赤血球系及び顆粒球マクロファージ系別に検討された。その結果、巨核球系コロニー数に対する本薬の IC₅₀ 値は 0.1～0.3µg/mL であった。一方、赤血球系及び顆粒球マクロファージ系のコロニー数に対する本薬の影響は認められなかった。

*: 表面抗原 CD41、CD42 及び CD61 は巨核球のマーカーとして用いられている。また、CD41 及び CD61 はヘテロ二量体 (CD41/CD61) を形成する。

ii) *in vivo* (Blood 2002; 99: 1602-9 [参考資料])

本薬投与前及び本薬投与により血小板数が減少した後の ET 患者（10 例）の骨髄を採取し、CD41a に対する蛍光抗体で標識するとともに、ヨウ化プロビジウムで DNA を標識し、巨核球の数、大きさ（直径及び容積）及び倍数性が FCM 法により検討された。また、同時に、インジウム (¹¹¹In) -標識自家血小板の産生量が検討された。その結果、本薬投与前の検体と比較して、本薬投与後の検体において、巨核球の数、大きさ、倍数性及び血小板の一日あたりの循環血中への産生量が減少した。なお、血小板の寿命に対する本薬の影響は認められなかった。

以上より、本薬は、巨核球の形成及び成熟を阻害することにより、血小板数を減少させ

る、と申請者は説明している。

上記の i) 及び ii) より、本薬は、巨核球の形成（造血前駆細胞からの分化及び成熟）及び血小板産生を選択的に阻害することにより、血小板数を減少させる、と申請者は説明している。

2) 動物の血小板数に対する作用（報告書L00076-SPD422-ⅢA、292-95-009、292-046 [参考資料]、292-068 [参考資料]、292-067 [参考資料]、292-069 [参考資料]、292-039 [参考資料]）

ラットを用いた3試験、ウサギ及びイヌを用いた各1試験、並びにサルを用いた3試験において、本薬（0.5～1,000mg/kg/日（遊離塩基換算）、12～94日間連日投与）による血小板数への影響が検討された。その結果、いずれの試験においても本薬による血小板数減少作用は認められなかった。

3) 本薬代謝物のヒト巨核球の形成及び成熟に対する作用（報告書654-2、AGR-51 [参考資料]、Br J Pharmacol 2005; 146: 324-32 [参考資料]）

本薬の主要な代謝物として、BCH24426^{*1}及びRL603^{*2}がヒト血漿中において確認されていること（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照）から、ヒト骨髓又は臍帯血由来 CD34 陽性造血前駆細胞の巨核球分化に対する BCH24426 及び RL603 の影響が検討された。その結果、BCH24426 は CD42b 及び CD61 の発現量を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ本薬の 2.5～12 及び 3.8～19 倍であった。一方、RL603 による CD42 発現量抑制の IC₅₀ 値は本薬の 100 倍超であった。以上より、BCH24426 は本薬の活性代謝物であり本薬の巨核球分化の抑制を介して血小板数の減少作用に寄与する、と申請者は説明している。

*1: 6, 7-ジクロロ-3-ヒドロキシ-1, 5-ジヒドロ-イミダゾ[2, 1-b]キナゾリン-2-オン

*2: 2-アミノ-5, 6-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキナゾリン

(2) 副次的薬理試験

本薬は、環状アデノシンリン酸（以下、「cAMP」）ホスホジエステラーゼ（以下、「PDE」）Ⅲ阻害を介した血小板凝集阻害剤として開発が開始されたこと（Semin Thromb Hemost 1997; 23: 379-83、Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 537-46）から、副次的薬理試験成績として、以下に示す試験成績等が提出された。

1) PDE 阻害作用（報告書 V00645-SPD422-ⅢF、V00656-SPD422-ⅢF、V00699-SPD422-ⅢF、292-027 [参考資料]、292-035 [参考資料]、292-058 [参考資料]、292-038 [参考資料]）

- cAMP PDE 及び cyclic guanosine monophosphate（以下、「cGMP」）PDE の各サブタイプに対する本薬及び BCH24426（いずれも 10µmol/L）の阻害作用が、³H 標識した cAMP 及び cGMP を基質に用いて検討され、阻害率は下表のとおりであった。

本薬及び BCH24426 の各種 cAMP/cGMP PDE に対する阻害作用

サブタイプ（由来）	阻害率* (%)	
	本薬	BCH24426
cAMP PDE I（ウシ脳）	—8	26
cAMP PDE II（ヒト単球細胞）	6	—1
cAMP PDE III（モルモット心臓）	80	82
cAMP PDE III（ヒト血小板）	96	97
cAMP PDE IV（ヒトリンパ腫由来細胞株）	14	4
cGMP PDE V（ヒト血小板）	49	64
cGMP PDE VI（ウシ網膜）	50	89

*: (1-本薬添加時の活性/本薬無添加時の活性) × 100、数値は 2 回の測定の前平均値

- ヒト血小板の破碎液中の cAMP PDE 活性及び cGMP PDE 活性に対する本薬の IC₅₀ 値は

それぞれ 0.054 及び 34 μ mol/L であった。なお、その他の組織（モルモット肺、肝臓及び心臓、ウサギ大動脈、並びにイヌ大腿動脈）を用いた検討において、cAMP PDE 活性及び cGMP PDE 活性に対する本薬の阻害率は、本薬の最大濃度(100 μ mol/L)でも 50% 以下であった。以上より、本薬は、ヒト血小板における主要な PDE である cAMP PDE III を特異的に阻害すると考えられる、と申請者は説明している。

- 本薬 (3.3 μ mol/L) で 30 分間前処理したヒト血小板を破砕して、cAMP 依存性プロテインキナーゼ活性を測定した結果、本薬の前処理により cAMP 依存性プロテインキナーゼ活性は 5.4 倍に上昇した。同条件下での cAMP の細胞内含有量の増加率は 2.4 倍であった。また、カルシウムプローブである Fura-2-AM を取り込ませた血小板を用いて細胞内 Ca²⁺濃度を測定した結果、本薬 (1、3.3 及び 10 μ mol/L) はトロンビン誘発性の細胞内 Ca²⁺濃度上昇を用量依存的に阻害した。

2) 血小板凝集阻害作用 (報告書 V00285-SPD422-II F、V00807-SPD422-III F、292-029 [参考資料])

- ヒト多血小板血漿又は全血を用いて、コラーゲン誘発血小板凝集に対する本薬及び RL603 (いずれも 3、10、30、100、300 及び 1,000ng/mL (本薬については塩酸塩換算、RL603 については臭化水素酸塩換算)) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は 100ng/mL 超で血小板凝集を阻害した一方、RL603 は血小板凝集を阻害しなかった。また、同様の検討において、本薬及び BCH24426 は、コラーゲン誘発血小板凝集を用量依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 685 及び 53nmol/L であった。
- 麻酔下のイヌの冠動脈に狭窄リングを留置し、リングに電流を通すことにより血栓形成を誘発する試験において、本薬は血栓形成を用量依存的に阻害した。

3) 受容体に対する阻害作用 (報告書 V00471-SPD422-III F、V00449-SPD422-III F、292-055 [参考資料])

本薬、BCH24426 及び RL603 各 10 μ mol/L について、それぞれ 75、75 及び 76 種類の受容体に対する放射標識されたリガンドの結合に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬、BCH24426 及び RL603 では、それぞれ 7、21 及び 45 種類の受容体で結合阻害率が 10% を越え、最も強い阻害作用が認められたのはそれぞれエンドセリン B 受容体 (阻害率 18%)、アデノシン A3 受容体 (阻害率 67%) 及びセロトニン受容体 (5A 受容体、阻害率 98%) であった。

加えて、RL603 は、上記の検討において、ヒスタミン受容体 (H₁ 受容体) (IC₅₀ 値: 0.136 μ mol/L) 及び 3 種のセロトニン受容体 (2C、5A 及び 7 受容体) (IC₅₀ 値: 0.718~0.949 μ mol/L) に対して比較的強い阻害作用を示したことから、モルモット気管を用いて検討した結果、ヒスタミン H₁ 受容体に対してアンタゴニスト作用を示した。また、ラット摘出胃底標本を用いて検討した結果、セロトニン収縮に対して本薬は競合的拮抗阻害を示した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 WIL-601005、292-057 [参考資料])

イヌ (雌雄各 3 例/群) に本薬 30 及び 300mg/kg (塩酸塩換算) が単回経口投与され、行動、感覚運動機能及び神経機能に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による神経機能障害に関する所見は認められなかった。300mg/kg 群で嘔吐が認められたため、本薬単回投与後の中枢神経系毒性に関する無作用量は 30mg/kg と考えられた。

イヌ (雄性 6 例) に本薬 12.1mg/kg (塩酸塩換算) が単回経口投与され、行動全般、運動協調性及び自律神経系に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

上記 2 試験において、イヌの行動に対する本薬の影響が認められないことから、本薬が

中枢神経系に重大な影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 V00252-SPD422-III F)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) 導入ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 2µg/mL (塩酸塩換算) 以下の濃度では、hERG カリウム電流に対する阻害作用は認められなかった。一方、RL603 では、300ng/mL 以上の濃度において、hERG カリウム電流に対する阻害作用が遅発性に認められたが、当該濃度はヒトにおける臨床曝露量*を上回る、と申請者は説明している。

*: 国内第 I / II 相臨床試験 (KRN654/06-A03 試験) において、本薬 1 回 1mg を 1 日 2 回連日経口投与時の RL603 の C_{max} (推定値) は 5.2ng/mL であった。

ii) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 WIL-601006、WIL-601008、292-028 [参考資料]、292-036 [参考資料]、292-026 [参考資料])

イヌ (雌雄各 3 例/群) に本薬 30 及び 300mg/kg が単回経口投与され、体温、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれの群においても血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) の低下、心拍数増加及び心電図に対する影響 (PR 間隔、RR 間隔、QT 間隔及び QTcV 間隔の短縮) が認められた。

追加試験として、イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 0.3、1 及び 10mg/kg が単回経口投与され、同様の検討が行われた。その結果、いずれの群においても血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) の低下、心拍数増加、並びに PR 間隔及び RR 間隔の短縮が認められた。また、本薬 1 及び 10mg/kg 群において、QT 間隔及び QTcV 間隔の短縮が認められた。

プロプラノロールにより急性心不全を誘発したイヌ (5 例) に本薬 0.1mg/kg を十二指腸内投与した結果、心筋収縮力及び大動脈血流量の有意な増加並びに心拍数の軽度な増加が認められた。一方、血流量増加とともに総末梢血管抵抗が低下したため、血圧の変化は認められなかった。

水付加した正常血圧ラット (雌性 12 例/群) に本薬 3、10 及び 30mg/kg を経口投与した結果、投与 4 時間後に、10 及び 30mg/kg 群で尿量低下 (最大 71%) 及び 3、10 及び 30mg/kg 群でナトリウム排出低下 (最大 67%) が認められた。本薬投与によるこのラット腎機能の急速な低下は、本薬の血圧低下作用に起因している可能性がある、と申請者は説明している。

冠動脈閉塞後の麻酔下ラットに本薬 0.1 及び 1mg/kg (それぞれ 6 及び 5 例) を静脈内投与した結果、心室の心電図 ST 部の用量依存的な上昇が認められ、心虚血状態を悪化させる傾向が認められた。心拍数については、0.1mg/kg 群では変化は認められなかったが、1mg/kg 群では増加が認められ、当該所見は心筋虚血状態悪化に起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

3) 呼吸系に及ぼす作用 (報告書 WIL-601007)

イヌ (雌雄各 3 例/群) に本薬 30 及び 300mg/kg (塩酸塩換算) が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用 (報告書 V00285-SPD422- II F)

本薬と、本薬と同様に血小板凝集阻害作用を有するアスピリンとの薬力学的薬物相互作用が検討された結果、本薬は、*in vitro* では、臨床使用時に得られる血漿中濃度において、アスピリンの血小板凝集阻害作用との相互作用を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ET に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の血小板減少作用について

本薬により、巨核球形成（造血前駆細胞からの分化及び成熟）及び血小板産生の阻害並びに血小板数減少が認められており（「<提出された資料の概略> (1) 1) ヒト巨核球の形成及び成熟に対する抑制作用」の項参照）、申請者は、当該作用機序について、以下のよう

に説明している。
本薬の標的分子は不明であるが、本薬は、転写因子である GATA-1 及び FOG-1 の発現を mRNA 及びタンパクともに抑制し（J Thromb Haemost 2010; 8: 2252-61）、血小板を産生する巨核球の形成（造血前駆細胞からの分化及び成熟）及び血小板産生を選択的に阻害することにより（「<提出された資料の概略> (1) 1) ヒト巨核球の形成及び成熟に対する抑制作用」の項参照）、血小板数減少作用を示すと考えられている。

なお、本薬は、cAMP PDEⅢ阻害作用を有している（「<提出された資料の概略> (2) 1) PDE 阻害作用」の項参照）が、当該作用は、血小板数減少作用を期待して使用される本薬の臨床曝露量（5.7ng/mL）*と比較して高い濃度（100ng/mL 超）でのみ認められること（「<提出された資料の概略> (2) 2) 血小板凝集阻害作用」の項参照）から、血小板数減少作用の機序に寄与していないと考える。

*：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（KRN654/06-A03 試験）における、本薬 1 回 1mg を 1 日 2 回連日経口投与時の本薬の C_{max}（推定値）

機構は、以下のように考える。

提出された資料において、本薬の血小板数減少作用が認められており、ETに対する本薬の有効性は期待できると考える。ただし、本薬の標的分子が不明であり、本薬の分子レベルの機序については推論にとどまることから、今後も積極的に情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬及び代謝物（BCH24426 及び RL603）の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに本薬200、500及び1,000mg/kgを単回経口投与し、血液中本薬濃度が検討された（下表）。200mg/kg群と比較して、本薬のC_{max}及びAUCは500及び1,000mg/kg群で低値を示す傾向が認められた。当該理由について、用量の増加に伴い本薬の吸収が飽和したことに加え、少数例での検討であるため、血液中本薬濃度の個体間変動が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ（雄性ラット、単回経口投与）

投与量 (mg/kg)	200			500		1,000	
C _{max} (µg/mL)	6.0	5.2	4.9	2.7	2.7	2.2	4.9
T _{max} (h)	7	5	5	7	7	7	24
AUC _{7h} (µg·h/mL)	23.7	24.1	27.0	10.0	10.6	7.5	11.2
AUC _{24h} (µg·h/mL)	—	72.9	—	44.2	50.0	41.0	80.6

個別値、—：算出せず

雌性アカゲザルに¹⁴C標識した本薬（以下、「¹⁴C標識本薬」）約1mg/kg（遊離塩基換算）を単回静脈内投与、又は¹⁴C標識本薬約3～5mg/kg（遊離塩基換算）を単回経口投与（溶液、懸濁液又はカプセル）し、血漿中及び血液中放射能濃度並びに血漿中本薬濃度が検討された。

いずれの投与方法についても、検討されたすべての測定時点において、血漿中放射能濃度は血液中放射濃度と比較して高値を示し、サルにおいて、本薬又は代謝物は主に血漿中に分布することが示唆された。本薬の T_{max} は投与3~12時間後に認められたが、本薬の C_{max} は投与放射能の1~2%程度であった。また、本薬の $t_{1/2}$ は、静脈内及び経口投与時ともに約2日であり、消失は緩やかであった。さらに、投与量及び消失速度定数で補正した本薬の $AUC_{0-\infty}$ は静脈内投与と経口投与との間で同様であったことから、検討されたいずれの剤形を投与した場合においても、本薬は容易に吸収されることが示された、と申請者は説明している。

雄性イヌに本薬50、100、200及び400mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。本薬の C_{max} 及び AUC_{10h} は、50~200mg/kgの用量範囲では用量比例性を示したが、200mg/kg群と400mg/kg群との間では用量比を上回って上昇した。また、血漿中には本薬の代謝物が検出され、本薬に対する代謝物の C_{max} 及び AUC の比は50mg/kg群では約0.7~0.8、400mg/kg群では約0.2~0.3であり、用量の増加に伴い代謝物の割合が低下した。以上より、本薬のPKが非線形を示した理由として、200mg/kgを超える用量では本薬の代謝が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ(雄性イヌ、単回経口投与)

投与量 (mg/kg)	50		100		200		400	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.25	0.28	0.91	0.36	1.5	1.5	7.4	5.2
T_{max} (h)	3	5	1.5	1.0	1.5	3.0	3.0	2.0
AUC_{10h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	1.1	1.7	6.5	2.5	4.8	7.2	59	32

個別値

2) 反復投与

雌雄イヌに本薬1、10、100及び300mg/kg(塩酸塩換算)を1日1回28日間反復経口投与し、投与1及び28日後における本薬及びヒトの主要代謝物であるRL603の血漿中濃度が検討された(下表)。本薬及びRL603の血漿中濃度の個体間変動が大きかったものの、概ね本薬及びRL603の AUC_{24h} は用量の増加に伴い上昇し、また、雄と比較して雌でわずかに高値を示す傾向が認められた。なお、本薬及びRL603の血漿中濃度の個体間変動が大きかった要因として、高用量群では本薬の吸収が飽和したため、本薬の吸収にばらつきが生じた可能性がある、と申請者は説明している。

本薬及びRL603のPKパラメータ(雌雄イヌ、反復経口投与)

化合物	測定日(日)	性別	各用量の AUC_{24h} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)			
			1mg/kg	10mg/kg	100mg/kg	300mg/kg
本薬	1	雄	38±13	1,777±1,073	625±367	19,856±27,202
		雌	35±20	1,444, 8,815*	21,610±11,063	37,288, 2,944*
	28	雄	150±56	604±329	1,916±1,155	28,909±41,982
		雌	119±29	4,066±5,562	10,959±13,390	22,696±30,385
RL603	1	雄	142±15	8,084±4,506	2,238±415	9,278±7,741
		雌	210±37	2,261±1,187	9,460±1,881	8,452±3,686
	28	雄	297±194	1,851±1,477	10,968±2,466	17,451±7,748
		雌	502±423	3,414±2,668	12,721±9,881	20,122±10,542

平均値±標準偏差、n=3 (*: n=2)

雌性ウサギに本薬1、10及び20mg/kg(塩酸塩換算)を1日1回14日間反復経口投与し、投与1及び14日後における本薬及びRL603の血漿中濃度が検討された(下表)。投与1日後における本薬及びRL603、並びに投与14日後におけるRL603の C_{max} は概ね用量比例性を示したが、投与14日後における本薬の C_{max} は用量比を上回って上昇した。また、投与1及び14日後ともに、本薬及びRL603の AUC_{24h} は用量比を上回って上昇した。RL603の $t_{1/2}$ は本薬と概ね同程度であった。反復投与に伴う本薬の顕著な蓄積は認められなかったが

RL603 は蓄積する傾向が認められた。

本薬及びRL603のPKパラメータ (雌性ウサギ、反復経口投与)

化合物	投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	速度定数 (h ⁻¹)	t _{1/2} ^{*2} (h)
本薬	1	1	40.37±34.62	1 (0.5, 2)	120±66	0.4135±0.0885	1.7
		14	32.66±15.98	1 (0.5, 3)	143±81	0.3150±0.0555 ^{*3}	2.2
	10	1	439.69±285.33	1.75 (1, 3)	2,487±1,616	0.2384±0.0623 ^{*4}	2.9
		14	541.08±348.73	1.5 (1, 4)	3,038±2,307	0.3037±0.0511 ^{*3}	2.3
	20	1	1,083.71±397.00	1.75 (1, 4)	9,385±6,197	0.1972±0.0426 ^{*3}	3.5
		14	1,810.46±1,845.36 ^{*4}	1.5 (1, 2) ^{*4}	5,400±2,627 ^{*3}	0.2127 ^{*5}	3.3
RL603	1	1	187.99±87.48	1.5 (1, 2)	679±153	0.3517±0.1207 ^{*4}	2.0
		14	173.85±49.11	1 (0.5, 1.5)	804±123	0.2454±0.0407 ^{*3}	2.8
	10	1	1,140.11±410.07	2.5 (2, 6)	8,989±1,823	0.2304±0.0586 ^{*4}	3.0
		14	2,469.68±729.68	3 (2, 6)	17,562±4,464	0.2961±0.0756 ^{*6}	2.3
	20	1	2,531.89±2,546.68	5 (2, 8)	28,241±24,586	0.1525±0.0636 ^{*6}	4.5
		14	3,662.48±1,991.30 ^{*4}	3 (2, 4) ^{*4}	36,006±18,938	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値 (範囲)、*2：ln 2/ (平均速度定数)、n=6 (*3：n=4、*4：n=5、*5：n=2、*6：n=3)

雄性ラットに、①本薬 0.1mg/kg (遊離塩基換算、以下、同様) を単回静脈内投与、②本薬 0.1、1 及び 10mg/kg を単回経口投与、並びに③本薬 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本薬、BCH24426 及び RL603 の血漿中濃度が検討された (下表)。静脈内投与時における本薬の V_{ss} は、ラットにおける体内総水分量 (0.67L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と比較して大きく、本薬の組織移行性は高いことが示された。単回経口投与時における本薬、BCH24426 及び RL603 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、0.1mg/kg 群と 1mg/kg 群の間では概ね用量比例性を示したが、1mg/kg 群と 10mg/kg 群の間では用量比を上回って上昇し、用量増加に伴う排泄過程の飽和又はバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) の増加が示唆された。また、本薬、BCH24426 及び RL603 の消失は速やかであり、反復投与に伴う本薬、BCH24426 及び RL603 の蓄積は認められなかった。本薬の経口 BA は 8%であった。

本薬、BCH24426及びRL603のPKパラメータ（雄性ラット、単回静脈内並びに単回及び反復経口投与）

本薬					
PKパラメータ	単回静脈内	単回経口			反復経口
	0.1mg/kg	0.1mg/kg	1mg/kg	10mg/kg	1mg/kg
C _{max} (ng/mL)	132±70*5	1.26±0.35	15.8±3.9	1110±240	15.6±5.7
T _{max} (h) *1	—	1 (1, 1)	1.5 (1, 2)	4 (2, 6)	1 (1, 2)
AUC _t (ng·h/mL)	56.0±9.1	3.99±0.89	57.4±10.2	6940±1230	47.9±20.0
AUC (ng·h/mL)	56.4±9.1	4.54±0.87	61.8±8.4	6650±1330	—
速度定数 (h ⁻¹)	0.7310±0.3256	0.2451±0.0345	0.4038±0.0555	0.4430±0.0128	0.4129±0.0408
t _{1/2} (h) *2	0.9	2.8	1.7	1.6	1.7
CL/F (L/h/kg) *3	1.81±0.28	21.6±5.1	16.4±2.2	1.54±0.35	—
V _d /F (L/kg) *4	1.54±0.32	92.2±21.6	41.8±11.9	3.55±0.71	—
BCH24426					
PKパラメータ	単回静脈内	単回経口			反復経口
	0.1mg/kg	0.1mg/kg	1mg/kg	10mg/kg	1mg/kg
C _{max} (ng/mL)	3.42±0.56	1.08±0.10	9.52±2.34	230±44	11.0±5.0
T _{max} (h) *1	0.25 (0.083, 0.25)	1 (0.5, 1)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 2)	1 (1, 1)
AUC _t (ng·h/mL)	4.05±1.19	2.82±0.29	33.0±5.4	1490±160	28.3±13.7
AUC (ng·h/mL)	4.61±1.43	3.70±0.21	35.1±5.9	—	—
速度定数 (h ⁻¹)	0.9450±0.2552	0.3993±0.0740	0.2787±0.0519	—	—
t _{1/2} (h) *2	0.7	1.7	2.5	—	—
RL603					
PKパラメータ	単回静脈内	単回経口			反復経口
	0.1mg/kg	0.1mg/kg	1mg/kg	10mg/kg	1mg/kg
C _{max} (ng/mL)	0.304±0.037	0.861±0.244	6.37±2.55	118±23	3.43±1.74
T _{max} (h) *1	0.5 (0.5, 0.5)	1 (1, 2)	2 (2, 2)	7 (6, 8)	1.5 (0.5, 2)
AUC _t (ng·h/mL)	0.718±0.189	2.91±1.06	28.9±7.4	853±121	15.8±9.9
AUC (ng·h/mL)	1.17, 0.966*6	3.69, 2.67*6	33.3±3.6*7	—	—
速度定数 (h ⁻¹)	0.3719, 0.4024*6	0.5194, 0.2505*6	0.2626±0.1457*7	—	0.1639*8
t _{1/2} (h)	1.9, 1.7*6	1.3, 2.8*6	2.6*2,7	—	4.2*8

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：ln 2/（平均速度定数）、*3：静脈内投与ではCL、*4：静脈内投与ではV_{ss}、*5：t=0における血漿中濃度、n=4（*6：n=2、*7：n=3、*8：n=1）

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株のサブクローンである TC7 細胞を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 50μmol/L での頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数（平均値）は 65.1×10⁻⁶cm/s であった。陽性対照であるプロプラノロールの結果（29.2×10⁻⁶cm/s）を踏まえると、本薬の膜透過性は高いことが示された、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性ラットに ¹⁴C 標識本薬 5mg/kg（遊離塩基換算）を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。投与 2 時間後における放射能濃度は腎臓、肝臓、胃、小腸、副腎、甲状腺及び肺の順で高値を示した（それぞれ 14,414、10,708、8,728、6,631、5,906、5,272 及び 4,689ng eq./g）。一方、投与 2 時間後における放射能濃度は眼、脳及び生殖腺で低値を示した（それぞれ 501、518 及び 572ng eq./g）。いずれの組織においても、放射能は血漿中放射能と概ね同様の推移で経時的に減少し、投与 21 時間後においては投与 2 時間後における放射能濃度の 10%未満まで低下した。また、投与 50 時間後において、臓器・組織及び消化管内に残存していた放射能は投与量の 3%であった。以上より、本薬又は代謝物はいずれも組織中にほとんど残留しないと考えられる、と申請者は説明している。

雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 5mg/kg (遊離塩基換算) を単回経口投与し、血漿、肝臓、腎臓及び骨髄中放射能濃度が検討された。検討されたいずれの組織においても、投与 4 時間後に放射能濃度は最も高値を示し、その後、経時的に低下したが、投与 48 時間後 (最終測定時点) においても放射能は検出可能であった。組織/血漿中の放射能濃度比は、腎臓、肝臓及び骨髄でそれぞれ 8.3~11、3.8~13 及び 0.51~0.82 であった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿と、 ^{14}C 標識本薬 (ヒト血漿を用いた検討では 5~1,000ng/mL、ヒト以外の検討では 10~5,000ng/mL (いずれも遊離塩基換算)) をインキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率 (各濃度の平均値) は、それぞれ 86.8~89.7、73.1~76.4、81.3~83.4 及び 88.8~90.5% であった。以上より、本薬の血漿タンパク結合率に種差が認められたものの、いずれの動物種においても、本薬の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかった。

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿と RL603 20ng/mL (遊離塩基換算) をインキュベートし、平衡透析法を用いて RL603 の血漿タンパク結合が検討された。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける RL603 の血漿タンパク結合率はそれぞれ 88.7、86.1、90.5 及び 89.9% であった。

ヒトの血漿と BCH24426 (5~100ng/mL) をインキュベートしたとき、BCH24426 の血漿タンパク非結合率 (各濃度の平均値) は 8.7~11.9% であり、検討された濃度範囲において、BCH24426 の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかった。

雌性ラットに ^{14}C 標識本薬 3mg/kg (塩酸塩換算) を単回経口投与したとき、放射能の血液/血漿中濃度比は投与 0.5 時間後では 1.08 であったが、投与 24 時間後では 13.9 であり、時間経過に伴い上昇したことから、本薬の一部の代謝物では血球移行性が高い可能性が考えられる、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラット (妊娠 17 日目) に ^{14}C 標識本薬 3mg/kg (塩酸塩換算) を単回経口投与したとき、検討されたいずれの胎児組織においても、投与 0.5~24 時間後のほとんどの測定時点で放射能が検出された。また、胎児の各組織からの放射能の $t_{1/2}$ は 4.82~8.72 時間であった。放射能の胎児組織/母動物血漿中濃度比は 0.8 以下であった。

以上より、本薬又は代謝物は胎児に移行することが示された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

^{14}C 標識本薬 2、6 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ をヒト肝細胞と 37°C で 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。3 時間インキュベート時点において、未変化体が代謝された割合は 22% 未満であり、本薬の代謝は緩徐であった。インキュベート開始 3 時間後において、4 種類の代謝物 (MF-1、MF-2、MF-3 及び MF-4、いずれも構造未同定) が検出された。検討されたいずれの本薬濃度においても MF-1 及び MF-2 の生成量はわずかであり、時間依存的な生成量の増加は認められなかった。MF-3 と MF-4 は、 ^{14}C 標識本薬 2 及び 6 $\mu\text{mol/L}$ をヒト肝細胞とインキュベートした場合、経時的に生成量が増加した主要な成分であったが、 ^{14}C 標識本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベートした場合には観察されなかった。MF-3 については、RL603 と同様の保持時間に観察された。

^{14}C 標識本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ をヒト肝ミクロソームと 37°C で 60 分インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、肝ミクロソームにおける本薬の代謝は緩徐であり (インキュベート開始 60 分後における代謝率: 約 6%)、また、代謝物として BCH24426 が微量検出

された（試料中放射能の3.1%）。

^{14}C 標識本薬1及び $2\mu\text{mol/L}$ を、シトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A4 誘導剤である Aroclor 1254 を処置したラット肝 S9 画分と 37°C で 1 時間インキュベートした結果、RL603 及び BCH24426 を含む種々の代謝物が認められ、本薬は広範に代謝されることが示された。

また、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が実施された。当該検討結果を基に、本薬の代謝には主に CYP1A1 及び 1A2 が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

- ^{14}C 標識本薬 $6\mu\text{mol/L}$ を、遺伝子組換えヒト CYP (1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) とインキュベートした結果、CYP1A2 発現系においてのみ、本薬の代謝が認められたが、本薬の代謝速度は緩徐であった（インキュベート開始 2 時間後における代謝率：約 16.6%）。また、CYP1A2 発現系において、代謝物として MF-1（添加放射能の 0.9%、以下同様）、MF-2 (1.1%)、MF-3 (3.9%) 及び MF-4 (6.9%) が観察された。
- 本薬及び BCH24426（ともに $2\mu\text{mol/L}$ ）を、遺伝子組換えヒト CYP (1A1、1A2、2D6、2C9、2C19 及び 3A4) と 37°C で 45 分間インキュベートした結果、CYP1A1 発現系において、本薬は速やかに代謝され、本薬の残存率はインキュベート開始 5 分後で 9.18% であり、インキュベート開始 45 分後では 1%未満であった。また、CYP1A1 発現系において、本薬の代謝物である BCH24426 はさらに代謝を受け、BCH24426 の残存率はインキュベート開始 5 分後で 42.2% であり、インキュベート開始 45 分後では 8.11% であった。さらに、CYP1A2 発現系においても、本薬の代謝が認められた（インキュベート開始 45 分後における残存率は 16.8%）。一方、その他の CYP 発現系において、本薬及び BCH24426 はほとんど代謝されなかった。
- 本薬 20 及び 400nmol/L を、各 CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する抗体存在下で、ヒト肝ミクロソームと 37°C で 120 分間インキュベートした結果、抗 CYP1A2 抗体存在下において、本薬 20 及び 400nmol/L での本薬の代謝は、それぞれ抗 CYP1A2 抗体非存在下の 11.0 及び 6.3%にまで低下した。一方、その他の CYP 分子種に対する抗体は本薬の代謝に明確な影響を及ぼさなかった。
- 本薬 $2\mu\text{mol/L}$ を、CYP1A 誘導剤であるオメプラゾール ($50\mu\text{mol/L}$) を処置したヒト肝細胞と 37°C で 1 又は 2 時間インキュベートした結果、本薬濃度は、溶媒対照と比較して、オメプラゾールを処置した場合で統計学的に有意に低下した。

^{14}C 標識本薬 $6\mu\text{mol/L}$ を、ヒト糞調製物（菌体懸濁液）と嫌気条件下で 24 時間インキュベートし、ヒト消化管内細菌叢による本薬の代謝を検討した結果、本薬の代謝について、溶媒群との間に有意な差は認められなかった。

本薬 $2\mu\text{mol/L}$ をヒト腸管ミクロソームと 37°C で 45 分間インキュベートした結果、本薬はわずかに代謝されたのみであった（未変化体の残存率：86.4%）ことから、本薬の代謝における腸管代謝の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

2) *in vivo*代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 5mg/kg （遊離塩基換算）を単回経口投与、又は ^{14}C 標識本薬 0.1mg/kg （遊離塩基換算）を単回静脈内投与し、血漿、肝臓、腎臓及び骨髄中代謝物が検討され、以下の試験成績が提出された。なお、静脈内投与については血漿中代謝物のみが検討された。

- 経口投与した際、血漿中には主に本薬、BCH24426、M2（構造未知）、M6（構造未知）及び M8（構造未知）が検出され、投与 2 時間後における各化合物の存在割合（各試料中総放射能に対する%、以下同様）はそれぞれ 29.9、14.9、22.6、8.1 及び 10.9%であった。静脈内投与した際、血漿中には主に本薬、BCH24426、M3（構造未知）及び M8 が検出され、経口投与と静脈内投与との間で本薬の代謝プロファイルは類似していた。

なお、静脈内投与時に得られた検体量が限られており、血漿中の各成分の存在割合を評価することは困難であった、と申請者は説明している。

- 投与 2 時間後において、肝臓中では主に本薬及び BCH24426 が検出され、肝臓中における当該化合物の存在割合はそれぞれ 31.6 及び 24.7%であった。また、肝臓中には、本薬と比較して極性の低い代謝物である M1 (構造未知)、M2 及び M3 が比較的多く検出された (肝臓中における存在割合はそれぞれ 7.5、6.8 及び 8.7%)。
- 投与 2 時間後において、腎臓では主に本薬、BCH24426、M3 及び M8 が検出され、腎臓中における当該化合物の存在割合はそれぞれ 12.2、40.6、16.8 及び 12.3%であった。BCH24426 及び M8 は投与 48 時間後においても腎臓中に検出された (腎臓中における存在割合はそれぞれ 26.3 及び 13.0%)。
- 投与 2 時間後において、骨髄中では主に本薬、BCH24426 及び M6 が検出され、骨髄中における当該化合物の存在割合はそれぞれ 50.5、17.2 及び 22.0%であった。投与 24 時間後においては、骨髄中に本薬は検出されず、BCH24426 及び M6 が主な代謝物であった (存在割合はそれぞれ 13.4 及び 69.6%)。投与 48 時間後において、骨髄中には代謝物は検出されなかった。

雄性ラット、雌性サル、雄性イヌ及び健康成人に、¹⁴C 標識本薬 (それぞれ 72~78、48、26~28 及び 15µg/kg (いずれも遊離塩基換算)) を単回経口投与し、高速液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC 法」) により尿中代謝物が検討された。その結果、検討されたいずれの動物種においても、本薬は広範に代謝され、尿中に排泄された放射能の 98%以上が代謝物であった。ヒトで認められた 3 種類の尿中代謝物はラット、サル及びイヌにおいても認められたが、各代謝物の生成量はヒトと比較してラット、サル及びイヌで少なかった。

ラット及びイヌに ¹⁴C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与し、HPLC 法により尿及び糞中代謝物が検討された。ラットにおいて、尿中には主に RL603 が検出され (存在割合 (試料中放射能に対する%、以下同様) は 32.16%)、本薬及び BCH24426 については微量検出された (存在割合はそれぞれ 1.22 及び 10.44%)。また、イヌにおいては、尿中には主に BCH24426 及び RL603 が検出された (存在割合はそれぞれ 14.32 及び 9.40%) が、本薬は検出されなかった。イヌ及びラットともに、糞中には、主に消化管で吸収されなかった本薬に由来すると考えられる放射能が検出された。さらに、尿中代謝物を LC-MS/MS 法により検討した結果、本薬のジクロロジヒドロキナゾリン骨格が水酸化された代謝物がラット及びイヌの尿中から検出された。

男性健康成人に本薬 2mg を単回経口投与し、血漿中及び尿中代謝物を検討した結果、BCH24426、RL603 及び RL603 のグルクロン酸抱合体が検出された。

(4) 排泄

1) 尿中、胆汁中及び糞中排泄

雌性アカゲザルに ¹⁴C 標識本薬約 1mg/kg (遊離塩基換算) を単回静脈内投与、又は ¹⁴C 標識本薬 (溶液、懸濁液又はカプセル) 約 3~4mg/kg (遊離塩基換算) を単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率が検討された。投与 192 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する%) は、静脈内投与した場合ではそれぞれ 72.0~72.9 及び 16.6~23.6%、溶液として経口投与した場合ではそれぞれ 57.9~63.3 及び 31.9~33.8%、懸濁液として経口投与した場合ではそれぞれ 57.8~58.0 及び 30.9~35.0%、カプセルとして経口投与した場合ではそれぞれ 53.3~53.8 及び 35.2~43.8%であった。以上より、サルにおいて、検討されたいずれの投与経路及び投与剤形についても、本薬は主に尿中に排泄された。

雄性ラット、雌性アカゲザル及び雄性イヌに、¹⁴C 標識本薬 (それぞれ 72~78、48 及び 26~28µg/kg (いずれも遊離塩基換算)) を単回経口投与し、放射能の尿中排泄率が検討された。サル及びイヌにおいて、投与 72 時間後までの尿中排泄率 (投与放射能に対する%、以下同様) はそれぞれ 63.3 及び 26.1%であり、ラットにおいて、投与 24 時間後までの尿中排

泄率は41.8%であった。

ラット及びイヌに¹⁴C 標識本薬（ラットでは懸濁液、イヌでは懸濁液又はカプセル）50mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率が検討された。投与72時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（ともに投与放射能に対する%）は、ラットではそれぞれ26.5及び79.6%、カプセルとして本薬を投与したイヌではそれぞれ2.5及び69.1%、懸濁液として本薬を投与したイヌではそれぞれ16.7及び84.0%であった。

雄性アカゲザルに¹⁴C 標識本薬4mg/kg を単回経口投与したとき、投与168時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ26及び66%であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C 標識本薬5mg/kg（遊離塩基換算）を単回経口投与したとき、投与48時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ39.03、34.72及び20.39%であり、本薬は胆汁中に排泄されることが示された。

2) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット（分娩約10日後）に¹⁴C標識本薬3mg/kg（塩酸塩換算）を単回経口投与したとき、放射能の血液中、血漿中及び乳汁中濃度は投与2時間後に最も高値を示した（それぞれ894、739及び2,140ng/g）。放射能の乳汁/血漿中濃度比は最大で3.50であった。放射能の血液、血漿及び乳汁からの消失半減期は、12.5、4.61及び3.42時間と推定された。

以上より、本薬又は代謝物は乳汁中へ移行することが示された、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬（0.0377～1.79 μ mol/L）及びRL603（0.045～2.2 μ mol/L）存在下で、CYP分子種（1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP分子種に対する本薬及びRL603の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度（1.79 μ mol/L）において、本薬はCYP1A2基質の代謝を約15%阻害し、CYP1A2以外のCYP分子種に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、本薬1.79 μ mol/Lをプレインキュベートした場合にはCYP1A2基質の代謝が約40%阻害され、プレインキュベートにより本薬の阻害作用が増強したことから、本薬はCYP1A2に対して時間依存的な阻害作用を示すと考える、と申請者は説明している。一方、検討された最高濃度においても、RL603はいずれのCYP分子種に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

BCH24426（0.011～21.3 μ mol/L）存在下で、CYP1A2基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP1A2に対するBCH24426の阻害作用が検討された。その結果、BCH24426はCYP1A2基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀値は26.8 μ mol/Lであった。なお、BCH24426をプレインキュベートした場合のIC₅₀値は29.6 μ mol/Lであり、プレインキュベートをしない場合と同程度であった。

以上より、本薬及びBCH24426がCYP1A2を阻害することが示されたものの、本薬1mgを1日2回反復経口投与した際の本薬及びBCH24426のC_{max}（それぞれ約0.02及び0.032 μ mol/L）（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 海外第II相試験」の項参照）を踏まえると、本薬とCYP1A2基質を併用した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

本薬、BCH24426又はRL603（いずれも100ng/mL）をヒト肝細胞と48時間インキュベートし、CYP1A及びCYP3A4の酵素活性が検討された。その結果、RL603のみCYP1A基質の代謝を有意に増加させた（溶媒対照の133%）。CYP3A4に対してはいずれも明確な誘導作用を示さなかった。

本薬、BCH24426 及び RL603 を種々の濃度で混合した溶液（混合液①：それぞれ 0.1、0.2 及び 0.05µg/mL、混合液②：それぞれ 1.0、2.0 及び 0.5µg/mL、混合液③：それぞれ 10、20 及び 5.0µg/mL）でヒト肝細胞を 72 時間処置し、CYP1A の酵素活性が検討された。CYP1A 基質であるエトキシレゾルフィン及びフェナセチンに対する代謝活性の増加率（陽性対照に対する%）は、混合液①を処置した場合にはそれぞれ 3.1 及び 10.5%、混合液②を処置した場合にはそれぞれ 18.1 及び 18.2%であった。一方、混合液③を処置した場合には CYP1A 活性の増加は認められなかった。

以上より、本薬又は代謝物は CYP1A に対する誘導作用を示すことが示唆されたが、検討に用いられた本薬、BCH24426 及び RL603 の濃度、本薬又は代謝物をヒト肝細胞に処置した際の CYP1A 活性の上昇の程度、並びにヒトに本薬 1mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の本薬、BCH24426 及び RL603 の C_{max} （それぞれ 6.2、8.7 及び 3.2ng/mL）を踏まえると、CYP1A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) ヒドロキシカルバミドとの相互作用試験

ヒドロキシカルバミド（以下、「HU」）との薬物動態学的相互作用を検討することを目的として、雄性イヌに、①1 日目に本薬 2mg、②8 日目に本薬 2mg 及び HU 500mg、③15 日目に HU 500mg を投与し、本薬及び HU の血漿中濃度が検討された（下表）。本薬及び HU いずれについても、単独投与時と併用投与時との間で C_{max} 及び AUC に統計学的に有意な差は認められず、また、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。以上より、本薬と HU を併用した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

本薬及び HU の PK パラメータ

本薬の PK パラメータ	本薬単独	HU 併用	幾何平均比 [95%信頼区間] *1
C_{max} (ng/mL)	17.56±8.67	11.83±6.59	0.65 [0.36, 1.20]
AUC _{0h} (ng·h/mL)	32.8±4.1*4	25.4±6.8*5	0.87 [0.63, 1.19]
T_{max} (h) *2	0.75 (0.5, 1)	0.75 (0.5, 1)	—
$t_{1/2}$ (h) *3	1.5	1.4	—
HU の PK パラメータ	HU 単独	本薬併用	幾何平均比 [95%信頼区間]
C_{max} (µg/mL)	59.71±11.02	55.40±5.19	0.94 [0.80, 1.10]
AUC _{inf} (µg·h/mL)	182±11	188±12	1.03 [0.99, 1.09]
T_{max} (h) *2	0.75 (0.5, 1)	0.75 (0.5, 2)	—
$t_{1/2}$ (h) *3	1.9	1.8	—

平均値±標準偏差、*1: 単独投与時に対する併用投与時の PK パラメータの幾何平均値の比、*2: 中央値（範囲）、*3: $\ln 2 /$ （平均速度定数）、 $n=6$ （*4: $n=4$ 、*5: $n=5$ ）

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

本承認申請において、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する試験成績が提出されなかった。申請者は、下記の点を踏まえると、本薬の臨床使用時に当該薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えることから、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する検討を実施しなかった旨を説明している。

- TC7細胞を用いた検討の結果、本薬の膜透過性は極めて高いことが示されており（「提出された資料の概略」(1) 3) *in vitro*での膜透過性」の項参照）、本薬の消化管吸収における排泄トランスポーターの寄与は小さいことが推測されること。
- 臨床において、本薬がトランスポーターに対する阻害作用を示すことは報告されていないこと。

機構は、以下のように考える。

トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する検討は行われておらず、現時点において、当該薬物動態学的相互作用については明確ではないと考える。トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、今後も公表論文等から情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

一部の試験については GLP 非適用下で実施され、参考資料として提出された。なお、特記した試験及び混餌投与試験を除き、*in vivo* 試験では溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回経口投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

マウス (Swiss-Webster、雌雄各 10 例/群) に本薬 1,250 及び 2,500mg/kg (遊離塩基換算) が単回経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められず、1,250mg/kg 以上の群で、活動性の低下が認められた。

以上より、概略の致死量は 2,500mg/kg 超と判断された。

マウス (Swiss-Webster、雄 10 例/群) に本薬 250 及び 500mg/kg (遊離塩基換算) が単回腹腔内投与された試験において、500mg/kg 群全例が死亡した。毒性所見は、250mg/kg 以上の群で活動性の低下、500mg/kg 群で振戦が認められた。以上より、概略の致死量は 500mg/kg と判断された。

2) ラット単回経口投与毒性試験

ラット (Long-Evans、雌雄各 10 例) に本薬 1,500mg/kg (遊離塩基換算) が単回経口投与された (参考資料、非 GLP 試験)。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められず、1,500mg/kg 群で活動性の低下が認められた。

ラット (SD、雌雄各 10 又は 15 例) に本薬 0 (溶媒対照)、1,000 及び 2,000mg/kg (塩酸塩換算) が単回経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

1,000mg/kg 以上の群では、ラッセル音、摂餌量減少を伴う体重増加抑制及び心臓の一部壊死を伴う心筋変性、2,000mg/kg 群では、活動性の低下、筋協調の障害、胃潰瘍等が認められた。

以上より、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

3) サル単回経口投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

アカゲザル (雌雄各 2 例) に本薬 200mg/kg (遊離塩基換算) が単回経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められず、軟便及び一過性の摂餌量減少が認められた。

以上より、概略の致死量は 200mg/kg 超と判断された。

4) イヌ単回経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例) に本薬 100、200、400、800、1,600、2,400 及び 3,200mg/kg (塩酸塩換算) が各 1 回、7 日間漸増経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。
100mg/kg 以上の用量で摂餌量の減少、400mg/kg 以上の用量で下痢の発現率増加、
1,600mg/kg 以上の用量で嘔吐の発現率増加が認められた。
以上より、概略の致死量は 3,200mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0、5、50、120 及び 360mg/kg/日 (塩酸塩換算) が混餌にて 1 カ月間反復経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

5mg/kg/日以上以上の群では、顎下腺の腺房肥大及び導管細胞脱顆粒、並びに耳下腺の腺房肥大及び導管萎縮、50mg/kg/日以上以上の群では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の高値、血小板数の低値、尿素窒素の高値、トリグリセリドの低値 (雄のみ)、摂水量の増加を伴う尿量増加及び尿比重の減少、尿中電解質 (ナトリウム、カリウム及びクロライド) の増加、唾液腺重量の高値及び大型化、肝臓重量及び腎臓重量の高値、並びに耳下腺の暗色化、360mg/kg/日群では、クレアチニン、コレステロール及びアルブミン/グロブリン比 (以下、「A/G 比」) の高値、並びに尿中タンパクの減少 (雄のみ) が認められた。

上記の所見のうち、唾液腺の変化は、他の PDE 阻害剤における報告と同様に cAMP 濃度の増加に関連した変化 (Biochem Pharmacol 1985; 34: 4229-37) であると考えられるものの、臨床試験成績及び海外製造販売後の安全性データベースにおいて唾液腺に関連する有害事象 (唾液変性、流涎過多、唾液腺腫大及び耳下腺腫大) は報告されていないことから、本薬の臨床使用において発現する懸念は低い、と申請者は説明している。その他の所見についても、適応性変化であること、又は器質的な変化を伴わないことから毒性学的意義の低い変化であると判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 360mg/kg/日と判断された。

2) ラット 1 年間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に本薬 0、120.5、361.5 及び 1,205mg/kg/日 (塩酸塩換算) が混餌にて 1 年間反復経口投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

120.5mg/kg/日以上以上の群では、円背位、摂餌量の増加を伴う体重増加、膈口の拡張、血小板数の低値、コレステロール、クレアチニン及び尿素窒素の高値、トリグリセリドの低値、尿量の増加、肝臓、腎臓及び副腎の重量の高値、並びに副腎髄質の過形成、361.5mg/kg/日以上以上の群では、副腎褐色細胞腫が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 120.5mg/kg/日未満と判断された。なお、120.5mg/kg/日における推定曝露量 (AUC_{0-t}: 雄 123,870ng・h/mL、雌 13,997ng・h/mL) は、ヒトにおける臨床曝露量*の 4,048 倍 (雄) 及び 457 倍 (雌) であった。

*: 国内第 I / II 相臨床試験 (KRN654/06-A03 試験) において、本薬 1 回 1mg を 1 日 2 回連日経口投与時の本薬の AUC (推定値) は 30.6ng・h/mL であった。

3) イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル*)、1、10、100 及び 300mg/kg/日 (塩酸塩換算) が 1 カ月間反復経口投与された。

*: 本薬はゼラチンカプセルに入れて投与され、対照群ではゼラチンカプセルのみが投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

1mg/kg/日以上以上の群では、強脈、速脈、心拍数の増加、心内膜下における出血、マクロファージの色素沈着、炎症、線維芽細胞の増殖及び心内膜の増殖、10mg/kg/日以上以上の群では、心筋の限局性変性及び線維芽細胞の増殖、100mg/kg/日以上以上の群では、ヘマトクリット値、

ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少、心臓の壁内冠動脈の血管内膜の単細胞壊死及び浮腫、並びに血管外膜の浮腫、300mg/kg/日群では、血小板数の減少及び肝臓の門脈周囲細胞質の希薄化が認められた。

上記の所見のうち、心臓における変化は、本薬の PDEⅢ阻害及び末梢血管平滑筋の弛緩に関連した陽性変時及び変力作用、並びに血管拡張作用に起因した変化であると考察された。イヌでは心臓作用性薬物の血行動態及び変力作用に対し鋭敏に反応するため、虚血及び心筋の壊死が認められるものの、サルやヒトでは虚血性の心筋変化は起こりにくい (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, Fourth Edition (Elsevier 2012))、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断された。

4) イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 6 例 (0 及び 300mg/kg/日群) 又は各 3 例 (0.3、3 及び 30mg/kg/日群)) に本薬 0 (ゼラチンカプセル*)、0.3、3、30 及び 300mg/kg/日 (塩酸塩換算) が 1 カ月間反復経口投与された。1 カ月間の投与後に雌雄各 3 例/群が剖検され、1 カ月間の回復期間後に 0 及び 300mg/kg/日群の残りの雌雄各 3 例/群が剖検された。

*: 本薬はゼラチンカプセルに入れて投与され、対照群ではゼラチンカプセルのみが投与された。

試験期間中に本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

3mg/kg/日以上以上の群の雄では、心臓の炎症細胞浸潤部位における心内膜の増殖、心内膜下の線維増殖及び出血並びに心筋及び心血管の変性、30mg/kg/日以上以上の群では、軟便(雄のみ)、心拍数の増加(雄のみ)、並びに心筋及び心血管の変性、300mg/kg/日群では、軟便及び下痢の発現率増加、心室性期外収縮(雄のみ)、赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット濃度の減少(雌のみ)、クロライドの増加、並びにリンの減少(雄のみ)が認められた。1 カ月間の回復期間後に、赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット濃度の減少は継続したが、その他の所見については回復性が認められたと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 0.3mg/kg/日、雌で 3mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル*)、10、300 及び 600mg/kg/日 (塩酸塩換算) が 1 年間反復経口投与された。

*: 本薬はゼラチンカプセルに入れて投与され、対照群ではゼラチンカプセルのみが投与された。

600mg/kg/日群の雌 1 例に、外陰部からの組織脱出(膣過形成)が持続して認められたため安楽殺された。

10mg/kg/日以上以上の群では、血小板数の減少、A/G 比の減少(雌のみ)、クレアチニンキナーゼ及びクレアチニンの減少、グロブリンの増加、尿量の増加傾向、腎臓重量の増加、心臓における慢性炎症(雌のみ)、300mg/kg/日以上以上の群では、嘔吐及び下痢の発現率増加、心臓における出血(雌のみ)、冠動脈の血管内膜増殖、600mg/kg/日群では、肝臓重量の増加(雌のみ)が認められた。

上記の所見のうち、血液生化学的検査値の変動については一過性的変化であり関連する臓器において器質的な変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化と判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。なお、10mg/kg/日における推定曝露量 (AUC_{0-t} 雄 176ng・h/mL、雌 320ng・h/mL) は、ヒトにおける臨床曝露量*の 5.8 倍(雄)及び 10.5 倍(雌)であった。

*: 国内第 I / II 相臨床試験 (KRN654/06-A03 試験) において、本薬 1 回 1mg を 1 日 2 回連日経口投与時の本薬の AUC (推定値) は 30.6ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄の小核試験が実施された。いずれの試験においても、本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

ラット2年間反復経口投与がん原性試験

ラット (SD、雌雄各 60 例/群) に本薬 0、3、10 及び 30mg/kg/日 (遊離塩基換算) が混餌にて 2 年間反復経口投与された。本薬の投与に起因した死亡が増加したため、10 及び 30mg/kg/日群の雄性ラットでは、投与 67 週にそれぞれ 7 及び 15mg/kg/日に減量され、投与 89 週に 10mg/kg/日群の投与が中止された。投与 98 週までにその他すべての群の投与が中止され剖検された。

腫瘍性変化として、3mg/kg/日以上群で、副腎に良性及び悪性褐色細胞腫、30mg/kg/日群で、子宮腺癌の発現率増加が認められた。非腫瘍性変化として、3mg/kg/日以上群で、心筋症、脾臓及び腎臓の血管における動脈炎/動脈周囲炎、副腎の限局性髓質過形成の発現率増加、精巣の精細管鉍質沈着、坐骨神経血管の鉍質沈着、腎臓の腎盂及び尿管の拡張、並びに水腎症、10mg/kg/日以上群で精巣の血管に梗塞の発現、慢性腎症の重症度増加等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験としてラット受胎能及び一般生殖能に関する試験、ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。なお、ラットで本薬の胎盤通過及び乳汁移行が確認されている (「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3 胎盤通過性及び胎児移行性」及び「(ii) <提出された資料の概略> (4) 2 乳汁中排泄」の項参照)。

1) ラット受胎能及び一般生殖能に関する試験

ラット (SD、雌雄各 30 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、60、120 及び 240mg/kg/日 (塩酸塩換算) が、雄では交配 70 日前から交配期間終了時 (約 93 日間) まで、雌では交配 15 日前から妊娠 19 日まで反復経口投与された。なお、受胎能を評価するため、0 及び 240mg/kg/日群に雌雄各 15 例追加し、0mg/kg/日群の雄と 240mg/kg/日群の雌の交配群及び 240mg/kg/日群の雄と 0mg/kg/日群の雌の交配群を追加した。また、出生児への影響を評価するため、各群雌 15 例/群を自然分娩させ、授乳 2~21 日まで再投与が行われた。

雄親動物への影響として、60mg/kg/日以上群では、軟便又は水様便及び摂餌量増加を伴う体重増加、120mg/kg/日以上群では、尿による腹部被毛の汚れが認められた。交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。雌親動物への影響として、60mg/kg/日以上群では、交配期間中の摂餌量増加を伴う体重増加、妊娠期間中の体重増加抑制、授乳期間中の摂餌量減少及び体重増加並びに妊娠期間の延長、240mg/kg/日群では、尿による腹部被毛の汚れ、膈内の赤い物質及び流涎が認められた。初期胚発生及び出生児への影響として、60mg/kg/日以上群では、初期の死亡胚増加による吸収胚の増加並びに平均生存胎児数、生存出生児数及び生存児数の減少、120mg/kg/日以上群では、授乳 1~4 日に全出生児の死亡が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄の一般毒性及び雌の生殖能並びに出生児に対して 60mg/kg/日未満、雄の生殖能に対して 240mg/kg/日と判断された。

2) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット (SD、雌 20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 及び 30mg/kg/日 (塩酸塩換算)

が交配 15 日前から妊娠 6 日まで反復経口投与された。

雌親動物への影響として、3mg/kg/日以上以上の群で交配期間中の体重増加が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響として、30mg/kg/日群で全胚吸収、着床前及び着床後死亡率の増加並びに平均生存胚数の減少が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、受胎能及び初期胚発生に対し 10mg/kg/日と判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、24 又は 25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、300 及び 900mg/kg/日 (塩酸塩換算) が妊娠 6~15 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、100mg/kg/日以上以上の群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制及び体重減少が一過性で認められたが、妊娠 9 日以降には体重が増加した。胚・胎児発生への影響として 100mg/kg/日以上以上の群で骨化遅延、300mg/kg/日以上以上の群で胎児体重の減少が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 100mg/kg/日未満と判断された。なお、100mg/kg/日における推定曝露量 (AUC_{0-t} 32,121ng·h/mL) は、ヒトにおける臨床曝露量*の 1,050 倍であった。

*: 国内第 I / II 相臨床試験 (KRN654/06-A03 試験) において、本薬 1 回 1mg を 1 日 2 回連日経口投与時の本薬の AUC (推定値) は 30.6ng·h/mL であった。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト、20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、10 及び 20mg/kg/日 (塩酸塩換算) が妊娠 6~18 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、10mg/kg/日以上以上の群で体重増加が認められた。胚・胎児への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して、いずれも 20mg/kg/日と判断された。

5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラット (SD、25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、60、120 及び 240mg/kg/日 (塩酸塩換算) が妊娠 15 日から授乳 21 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、60mg/kg/日群の 5 例、120mg/kg/日群の 11 例、240mg/kg/日群の 7 例が死亡し、死亡動物で口、鼻、肛門及び膈周囲の物質又は汚れ、自発運動の減少、紅涙、赤色鼻分泌物、正向反射喪失並びに胃底部粘膜のびらん等が認められた。生存例では、60mg/kg/日以上以上の群で妊娠期間中に摂餌量減少を伴う体重増加抑制、授乳期間中に体重増加、妊娠期間及び分娩時間の延長、分娩母動物数の減少、死産数及び授乳 4 日間の死亡児数増加並びに出生児数の減少が認められた。出生児への影響として、60mg/kg/日以上以上の群で、体重減少が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は母動物及び出生児に対して、いずれも 60mg/kg/日未満と判断された。

6) 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追加試験

妊娠ラット (SD、22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 及び 30mg/kg/日 (塩酸塩換算) が妊娠 6~18 日及び授乳 2~20 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、30mg/kg/日群で授乳期に体重増加が認められた。出生児への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は母動物及び出生児に対して、いずれも 30mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 代謝物に関する試験

ヒトにおける本薬の主要な代謝物として、BCH24426 及び RL603 が確認されている(「(ii) <提出された資料の概略> (3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照)。臨床使用時におけるヒトの BCH24426 の曝露量を上回ると推定される BCH24426 が曝露された、本薬投与によるラット 1 年間反復経口投与毒性試験、イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験、ラットがん原性試験、ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験等の成績から、BCH24426 の毒性は評価されていると判断された。RL603 について、ラット単回、2 週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

①RL603 の一般毒性試験

ラット (SD、雌雄各 5 例/群) に RL603 0 (脱イオン水)、20、100 及び 200mg/kg が単回経口投与された試験 (参考資料、非 GLP 試験)、並びに RL603 0 (脱イオン水)、15、50 及び 150mg/kg/日 が 2 週間反復経口投与された試験において RL603 及び本薬投与による毒性プロファイルが比較され、大きな差異は認められなかった。

また、臨床使用時におけるヒトの RL603 の曝露量 (AUC) を上回ると推定される RL603 が曝露された、本薬投与によるラット 1 年間反復経口投与毒性試験、イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験、ラットがん原性試験、ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験等においても、RL603 の毒性は評価されていると判断された。

②RL603 の遺伝毒性試験

RL603 の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験及びマウスを用いた骨髄の小核試験が実施されている。いずれの試験においても RL603 の遺伝毒性は示されなかった。

2) ラットがん原性試験由来の肝臓及び子宮組織を用いた CYP1A1 及び CYP1B1 発現量の検討試験 (参考資料、非 GLP 試験)

ラットがん原性試験で認められた子宮腺癌(「(4) がん原性試験」の項参照)の発現機序の検討のため、本薬 0 及び 30mg/kg/日 (遊離塩基換算) が投与された雌の子宮及び肝臓の組織を用いて CYP1A1 及び 1B1 の発現が免疫組織染色法で評価された。その結果、CYP1B1 については非特異的な染色が認められ、評価不能であったが、CYP1A1 については 30mg/kg/日群の肝臓及び子宮で染色強度の増加が認められた。

以上より、ラットがん原性試験における 30mg/kg/日群の雌では、肝臓及び子宮の CYP1A1 が誘導されたと判断された。

3) ラット 1 カ月間経口投与検討試験

ラットがん原性試験で認められた子宮腺癌(「(4) がん原性試験」の項参照)の発現に関連した潜在的メカニズム検討のため、ラット (SD、雌 20 例/群) に本薬 0 及び 30mg/kg/日 (遊離塩基換算) が混餌にて 1 カ月間反復経口投与された。

血漿中及び子宮組織中の 4-ヒドロキシエストラジオール濃度測定、並びに子宮組織及び肝臓組織における CYP1A 及び 1B の発現が免疫組織染色法により評価されたが、本薬投与に起因する変化は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

本薬の発がんリスクについて

機構は、ラットがん原性試験において副腎褐色細胞腫及び子宮腺癌の発現が認められたことから、当該発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

副腎褐色細胞腫については、他の動物種と比較してラットでは副腎髄質の増殖性病変を自然発症することが多く (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies; Fourth Edition (Elsevier 2012))、当該病変の発生は、ラット特異的な自然発症性の進行性腎症に伴う、カルシウムとリンの恒常性の異常と関連することが報告されている (Toxicol Pathol 1999; 27: 456-62、Crit Rev Toxicol 2009; 39: 695-718)。カルシウムの恒常性が変化し、副腎髄質内のカルシウムに依存した細胞内シグナル伝達系に影響を与えることで、副腎髄質細胞の増殖が誘導され (Crit Rev Toxicol 2009; 39: 695-718)、過形成及び腫瘍発生が起こる可能性が考えられる。以上より、ラットで認められた副腎褐色細胞腫はヒトへの外挿性に乏しい変化であると判断した。

子宮腺癌について、本薬の代謝には CYP1 が主要な酵素として関与することから (「(ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」)、肝臓のみではなく子宮において誘導された CYP1 によりエストロゲンが代謝され、発がんプロモーターである 4-ヒドロキシエストラジオールが産生されることにより子宮腺癌の発現が増加した可能性が考えられる。ラットがん原性試験では対照群にも子宮の腫瘍が認められたことから、本薬が高用量投与され高い曝露量が維持された場合、自然発症性の子宮の腫瘍発現を増強する可能性があるものの、ラットにおいて子宮腺癌が認められなかった 10mg/kg/日群における曝露量 (投与 4 週の AUC_{0-t} : 730ng·h/mL) は、臨床曝露量*の 23.9 倍であったことより、臨床用量において、子宮腺癌が発現する可能性は低いと考える。

*: 国内第 I / II 相臨床試験 (KRN654/06-A03 試験) において、本薬 1 回 1mg を 1 日 2 回経口投与時の本薬の AUC (推定値) は 30.6ng·h/mL であった。

機構は、ラット以外のげっ歯類を用いた追加のがん原性試験を実施する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の検討結果等を踏まえると、ヒトにおける本薬の発がんリスクは低いと考えており、追加のがん原性試験を実施する必要はないと考える。

- 本薬の臨床試験成績及び海外製造販売後の安全性データベース (推定累積患者数 206,828 例) において、アドレナリン、エストロゲン等に関連した有害事象並びに副腎及び子宮を含むすべての腫瘍の発現について、本薬投与との関連は特定されていないこと。
- 良性及び悪性腫瘍の発現状況について、2009 年 9 月 13 日までに海外臨床試験において本薬が曝露された 5,446 例における、76 件 71 例の本薬投与との関連を問わないすべての腫瘍の発現率と、2000~2006 年における米国国立がん研究所 (NCI) の Surveillance Epidemiology and End Results Program のデータベースを用いて年齢で調整した同様の背景集団の発がん率と比較した結果、本薬を投与された患者における腫瘍の発現率は自然発生の発がん率よりも低かったこと。
- 本薬の遺伝毒性試験成績 (「<提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験」の項参照) に基づき、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いこと。
- PDE 阻害作用を有する他の薬剤において、ヒトでの発がんリスクは認められていないこと (J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1827-39)。

機構は、申請者の回答を了承した。ただし、ラット以外のげっ歯類を用いたがん原性試験が実施されていないこと等を踏まえると、本薬の臨床使用時における発がんリスクについて、引き続き情報収集に努め、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提

供する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

アナグレリド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）の国内臨床試験で使用された製剤として、カプセル基剤の組成（ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、又は滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムの製造原料（植物又は動物由来）が異なる3種類のカプセル剤があり、本態性血小板血症（以下、「ET」）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（SPD422-308試験及びSPD422-309試験）においては市販予定製剤が使用された。なお、溶出試験において、市販予定製剤とその他の2つの製剤は生物学的に同等であることが示されている。

(1) 定量法

ヒト血漿中の本薬及び代謝物（BCH24426*1 及び RL603*2）の定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

*1：6,7-ジクロロ-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[2,1-b]キナゾリン-2 (3H) -オン

*2：2-アミノ-5,6-ジクロロ-3,4-ジヒドロキナゾリン

(2) 食事の影響試験

1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1：AGR-I-01-J試験<20■年■月>）

健康成人を対象とした AGR-I-01-J 試験（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内第Ⅰ相試験」の項参照）のⅠ群において、本薬の薬物動態（以下、「PK」）に及ぼす食事の影響が検討された。用法・用量は、本薬 0.5mg を絶食下に経口投与し、14 日間休薬後、本薬 0.5mg を食後に経口投与することとされた。

絶食下及び食後投与時における本薬及び RL603 の PK パラメータは下表のとおりであった。絶食下投与と比較して、本薬の T_{max} は食後投与で 2 倍以上に延長し、本薬の吸収の遅延が認められた。また、絶食下投与と比較して、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食後投与でそれぞれ 44 及び 20%低下した。一方、本薬の $t_{1/2}$ に対する食事摂取の影響は認められなかった。RL603 の PK パラメータに対する食事摂取による影響についても、本薬の PK パラメータに対して認められた影響と同様の傾向が認められた。

絶食下及び食後投与時における本薬及びRL603のPKパラメータ

測定対象	食事条件	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	絶食下	5.723±2.641	2.441±1.536	1.250±0.655	1.100±0.178
	食後	4.569±2.814	1.349±0.740	2.875±0.835	1.099±0.220
RL603	絶食下	25.239±14.128	3.145±1.417	1.938±0.863	6.009±1.938
	食後	18.123±10.281	1.876±0.932	4.000±1.069	5.162±1.750

平均値±標準偏差、n=8

2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.2-2：SPD422-109試験<20■年■月>）

健康成人 35 例を対象に、本薬 1mg を絶食下及び食後に単回経口投与し、本薬及び BCH24426 の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。絶食下及び食後投与時における本薬及び BCH24426 の PK パラメータは下表のとおりであった。食後投与時に対する絶食下投与時での本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比[90%信頼区間(以下、「CI」)]はそれぞれ 0.87[0.75, 1.01]及び 1.19[1.11, 1.27]、BCH24426 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 0.73 [0.62, 0.86] 及び 1.02 [0.95, 1.11] であった。また、絶食下投与と比較して、食後投与において、本薬及び BCH24426 の吸収前のラグタイム (t_{lag})、吸収半減期 ($t_{1/2, abs}$) 及び T_{max} はいずれも顕著に延長した。

絶食下及び食後投与時における本薬及びBCH24426のPKパラメータ

測定対象	食事条件	n	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	t _{lag} (h)	t _{1/2, abs} (h)
本薬	絶食下	35	13.1	5.1	1.50	1.7	0.34	0.43
	食後	34	15.9	4.4	4.00	1.8	1.34	0.74
BCH24426	絶食下	35	29.2	8.3	1.25	3.1	0.33	0.78
	食後	34	29.7	5.9	4.00	3.3	1.01	1.02

平均値、*：中央値

<審査の概略>

(1) 投与時期について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

AGR-I-01-J試験及びSPD422-109試験の結果、AGR-I-01-J試験及びSPD422-109試験との間で食事摂取によるAUCの変動に差異が認められた（「<提出された資料の概略> (2) 食事の影響試験」の項参照）。当該理由として、製剤の溶出試験において、pHの上昇に伴い本薬の溶出速度が低下することが示されていることを踏まえると、当該試験で認められたT_{max}の遅延及びC_{max}の低下は食事摂取による胃内pHの上昇に伴う溶出速度の低下及び胃内排出速度の低下に起因した可能性が考えられる。

しかしながら、食事摂取による本薬のC_{max}及びAUC_{0-∞}の変動の程度は、AGR-I-01-J試験及びSPD422-109試験で認められたC_{max}及びAUC_{0-∞}の個体間変動（変動係数として、それぞれ44～63及び43～64%）の範囲内であったことを考慮すると、本薬のPKに及ぼす食事の影響は临床上重要ではないと考えられた。また、ET患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（SPD422-308試験）においては、本薬の用法・用量として食事の摂取時期を規定せず、ET患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことも考慮すると、本薬は食事の摂取状況に係らず投与可能であると判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 胃内 pH の影響について

機構は、製剤の溶出試験において、pHの上昇に伴い本薬の溶出速度が低下したことから、胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の溶出試験の結果を踏まえると、低胃酸状態にある患者においては本薬の吸収速度が低下する可能性があると考えられる。しかしながら、胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施しておらず、また、本薬の臨床試験に低胃酸状態の患者が組入れられていたか否かは不明であることから、現時点において、胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響については明確ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響に関する情報は、本薬の臨床使用時における適正使用の観点から重要であると考えことから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた際には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及びET患者における本薬及び代謝物（BCH24426及びRL603）のPKは、本薬単独投与時、並びにアスピリン、ワルファリン又はジゴキシンとの併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 国内第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : AGR-I-01-J 試験<20■■年■■月>)

健康成人 26 例を対象に、本薬及び RL603 の PK 等を検討することを目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.5mg を絶食下及び食後に単回経口投与 (I 群)、本薬 1mg (II 群) 及び 2mg (III 群) を絶食下で単回経口投与することとされた。なお、I 群で得られた PK データを基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討した結果は「(i) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項に記載したとおりであった。

本薬 0.5、1 及び 2mg を絶食下で単回経口投与した際の本薬及び RL603 の PK パラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は概ね用量比例性を示したが、RL603 の $AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回って上昇した。なお、RL603 の $AUC_{0-\infty}$ が用量比を上回って上昇した理由として、RL603 の $t_{1/2}$ は用量によらず同程度あったことを踏まえると、本薬の用量増加に伴う RL603 の生成速度の増加、又は RL603 への代謝以外の本薬の消失経路の飽和が考えられる、と申請者は説明している。

本薬及び RL603 の PK パラメータ

測定対象	n	投与量 (mg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	8	0.5	5.723±2.641	2.441±1.536	1.00	1.100±0.178
	6	1	12.822±5.427	4.858±2.359	1.00	1.419±0.506
	6	2	26.743±4.347	10.540±2.622	1.00	1.062±0.302
RL603	8	0.5	25.239±14.128	3.145±1.417	2.00	6.009±1.938
	6	1	73.251±13.845	8.553±1.178	3.00	5.862±0.983
	6	2	198.531±50.792	29.352±10.268	2.50	6.147±1.500

平均値±標準偏差、*：中央値

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : 1774 試験<19■■年■■月>)

健康成人 5 例を対象に、 ^{14}C 標識した本薬 (以下、「 ^{14}C 標識本薬」) 1mg を単回経口投与し、マスバランスが検討された。本薬の T_{max} 、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、それぞれ 0.9 時間、4.5ng/mL 及び 127ng·h/mL であり、 T_{max} 時点において、血漿中総放射能濃度に占める未変化体の割合は 10%であった。投与 6 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する%) はそれぞれ 71.8 及び 10.2%であった。

以上より、投与した本薬の大部分は吸収され、また、放射能濃度の T_{max} 時点における血漿中放射能に占める未変化体の割合は低かったことを踏まえると、本薬は代謝を受けやすいことが示唆された、と申請者は説明している。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : 13970-107A 試験<19■■年■■月>)

健康成人 5 例を対象に、 ^{14}C 標識本薬 1mg を単回経口投与し、マスバランスが検討された。投与 24 及び 72 時間後までの放射能の尿中排泄率 (投与放射能に対する%) はそれぞれ 57 及び 78%、糞中排泄率はそれぞれ 4 及び 20%であった。また、投与 168 時間後までに投与放射能の概ね 100%が尿中及び糞中に排泄された。以上より、本薬を単回経口投与した際、投与放射能の全量が 168 時間以内に排泄されることが示唆されたことから、長期投与に伴い本薬が蓄積する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(2) がん患者

1) 国内第 I/II 相試験 (5.3.5.2-3 : KRN654/06-A03 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

ET 患者 12 例を対象に、本薬 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本薬、BCH24426 及び RL603 の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。投与 1 及び 7 日目における本薬、BCH24426 及び RL603 の PK パラメータは下表のとおりであった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} の蓄積係数は、本薬についてはそれぞれ 1.01 及び 0.89、BCH24426 についてはそれ

ぞれ 1.07 及び 0.96、RL603 についてはそれぞれ 1.25 及び 1.38 であり、反復投与に伴う本薬及び代謝物の蓄積はほとんど認められなかった。

本薬、BCH24426 及び RL603 の PK パラメータ

	測定日 (日目)	本薬	BCH24426	RL603
C _{max} (ng/mL)	1	3.024±1.889	5.627±2.782	1.455±0.627
	7	2.834±1.902	5.436±2.597	1.739±0.795
T _{max} (h)	1	2.58±1.08	2.92±1.08	4.83±1.75
	7	2.92±1.31	3.08±1.38	3.83±1.27
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1	8.90±4.46	21.51±9.42	13.02±7.32
	7	7.64±4.10	19.09±6.45	15.86±9.14
t _{1/2} (h)	1	2.06±1.52	3.10±1.64	6.54±1.74*
	7	1.72±0.44	3.12±1.07	6.45±1.13*

平均値±標準偏差、—：該当せず、n=12 (*：n=11)

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.3-1：SPD422-202 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

骨髄増殖性疾患 (以下、「MPD」と診断され、二次的に血小板増多症を発症した患者 35 例 (15 歳以下 17 例、16 歳以上 18 例) (PK 解析対象は 34 例) を対象に、本薬、BCH24426 及び RL603 の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、試験登録前に本薬の使用経験のある患者では、処方されていた本薬と同一の用法・用量とされ、試験登録時に本薬の使用経験のない患者では、本薬 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与より開始され、本薬 0.5~10mg/日 (1 回 2.5mg まで) の範囲で用量を調節し、90 日間連日経口投与することとされた。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5mg ずつ行うこととされた。なお、患者ごとに本薬の用量が異なることから、用量 (1mg) 及び体重 (70kg) で標準化した本薬及び BCH24426 の血漿中濃度を基に PK パラメータを算出した、と申請者は説明している。

定常状態における本薬、BCH24426 及び RL603 の PK パラメータを、15 歳以下の患者及び 16 歳以上の患者ごとに算出した結果は下表のとおりであった。16 歳以上の患者と比較して、15 歳以下の患者において、用量 (1mg) 及び体重 (70kg) で標準化した本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 52 及び 45% 低値を示し、RL603 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 66 及び 80% 低値を示した。また、BCH24426 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) についても、15 歳以下の患者と比較して 16 歳以上の患者でそれぞれ 12 及び 20% 低値を示す傾向が認められたものの、その差はわずかであった。

本薬、BCH24426 及び RL603 の PK パラメータ*1

測定対象	本薬		BCH24426		RL603	
	16歳以上 (n=18)	15歳以下 (n=16)	16歳以上 (n=18)	15歳以下 (n=16)	16歳以上 (n=18)	15歳以下 (n=16)
T _{max} (h)	2.0±1.4	2.7±2.2	2.3±1.2	2.9±2.2	3.8±2.9	2.7±3.0
C _{max} (ng/mL)	6.2±3.8	3.0±1.3	8.7±3.3	7.7±2.9	3.2±2.3	1.1±0.9
AUC _r (ng·h/mL)	19.5±13.1	10.8±5.1	44.1±17.8	35.4±15.3	32.1±32.9	6.4±4.0
t _{1/2} (h)	1.7±0.8*2	2.3±2.4*3	3.9±1.7*4	3.3±2.4*5	8.7±4.8*6	6.6±2.9*7
CL/F (mL/min)	1,130±525	1,828±699	436±178	565±263	1,104±1,019	3,815±2,370

平均値±標準偏差、*1：用量 (1mg) 及び体重 (70kg) で標準化して算出、*2：n=15、*3：n=14、*4：n=17、*5：n=13、*6：n=11、*7：n=10

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.3-2：SPD422-203 試験<2006年11月~2007年1月>)

本薬により治療中の若年 (18~50 歳) 及び高齢 (65 歳以上) ET 患者各 12 例 (計 24 例) を対象に、本薬及び BCH24426 の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、服薬中の本薬の用量を維持することとされた。なお、患者ごとに本薬の用量が異なることから、用量 (1mg/日、1 日 2 回投与) で標準化した本薬及び BCH24426 の血漿中濃度を基に PK パラメータを算出した、と申請者は説明している。

若年 ET 患者と比較して、高齢 ET 患者における本薬の CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 38 及び 32% 低値を示し、用量で標準化した本薬の C_{max} 及び AUC_τ はそれぞれ 36 及び 61% 高値を示した。一方、若年 ET 患者と比較して、高齢 ET 患者における BCH24426 の CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 58 及び 99% 高値を示し、用量で標準化した本薬の C_{max} 及び AUC_τ は 42 及び 37% 低値を示した。本薬の t_{1/2} は若年 ET 患者と高齢 ET 患者との間で同程度であったが、BCH24426 の t_{1/2} は若年 ET 患者と比較して高齢 ET 患者で延長した。

若年及び高齢患者に対する本薬及び BCH24426 の PK パラメータ*

測定対象	本薬		BCH24426	
	18～50歳	65歳以上	18～50歳	65歳以上
T _{max} (h)	1.17±0.39	1.33±0.91	0.96±0.26	1.29±0.99
C _{max} (ng/mL)	2.81±0.99	3.97±1.44	8.02±3.74	5.02±3.47
AUC _τ (ng·h/mL)	6.8±2.4	11.2±4.0	29.6±10.9	20.5±14.8
t _{1/2} (h)	1.3±0.4	1.4±0.3	2.7±0.5	3.6±1.1
CL/F (L/h)	168±73	109±70	39±16	64±27
V _z /F (L)	305±125	219±137	156±86	337±203

平均値±標準偏差、n=12、*：用量（1mg/日、1日2回）で標準化して算出

(3) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3-3 : SPD422-103試験<20 年 月～20 年 月>)

重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス（以下、「CCr」）：30mL/min未満）及び健康成人（CCr：80mL/min超）各10例（計20例）を対象に、本薬1mgを単回経口投与し、本薬、BCH24426及びRL603のPKに及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬、BCH24426及びRL603のPKパラメータは下表のとおりであった。本薬のPKパラメータに重度の腎機能障害患者と健康成人との間で明確な差異は認められなかった。また、健康成人と比較して、重度の腎機能障害患者におけるBCH24426のAUC_{0-∞}は57%上昇し、RL603のC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ129及び470%上昇したが、BCH24426のC_{max}に重度の腎機能障害患者と健康成人との間で明確な差異は認められなかった。さらに、重度の腎機能障害患者におけるBCH24426及びRL603のt_{1/2}は健康成人と比較して延長した。

重度の腎機能障害患者及び健康成人における本薬、BCH24426及びRL603のPKパラメータ

	重度の腎機能障害患者	健康成人	重度の腎機能障害患者/健康成人 最小二乗平均値の比 [90%CI]
本薬			
C _{max} (ng/mL)	6.56±3.73	4.88±2.15	1.24 [0.85, 1.81]
T _{max} (h) *1	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 2.00)	—
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	12.6±6.00*2	11.3±3.73*3	1.05 [0.74, 1.49]
t _{1/2} (h) *1	1.19 (1.09, 1.76) *2	1.30 (1.15, 1.78) *3	0.96 [0.83, 1.11]
BCH24426			
C _{max} (ng/mL)	6.68±2.28	6.53±4.77	1.13 [0.82, 1.57]
T _{max} (h) *1	2.00 (0.50, 2.00)	2.00 (0.50, 3.00)	—
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	32.3±9.83*4	20.5±6.14*4	1.57 [1.22, 2.03]
t _{1/2} (h) *1	6.08 (3.13, 11.7) *4	2.65 (1.73, 3.97) *4	2.45 [1.86, 3.22]
RL603			
C _{max} (ng/mL)	3.76±0.94	1.64±0.40	2.29 [1.90, 2.76]
T _{max} (h) *1	8.00 (4.00, 12.0)	2.00 (1.00, 3.00)	—
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	104±27.2	18.2±3.86	5.70 [4.71, 6.89]
t _{1/2} (h) *1	14.6 (10.1, 20.2)	7.33 (6.31, 8.42)	1.97 [1.70, 2.28]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、n=10（*2：n=8、*3：n=9、*4：n=7）

(4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3-3 : SPD422-104試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) 及び健康成人各10例 (計20例) を対象に、本薬1mgを単回経口投与し、本薬のPKに及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬、BCH24426及びRL603のPKパラメータは下表のとおりであった。健康成人と比較して、中等度の肝機能障害患者における本薬及びRL603のC_{max}はそれぞれ160及び14%高値を示し、本薬、BCH24426及びRL603のAUC_{0-∞}はそれぞれ506、77及び89%高値を示したが、BCH24426のC_{max}は25%低値を示した。

中等度肝機能障害患者及び健康成人における本薬、BCH24426及びRL603のPKパラメータ

	中等度肝機能障害患者	健康成人	中等度機能障害患者/健康成人 最小二乗平均値の比 [90%CI]
本薬			
C _{max} (ng/mL)	13.2±8.12	6.09±6.59	2.60 [1.38, 4.87]
T _{max} (h) *1	2.00 (0.50, 2.00)	1.00 (1.00, 3.00)	—
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	83.8±67.0*2	10.8±6.03*3	6.06 [3.16, 11.6]
t _{1/2} (h) *1	3.30 (1.40, 10.1) *2	1.53 (1.00, 5.20) *3	1.97 [1.22, 3.19]
BCH24426			
C _{max} (ng/mL)	4.52±1.85	5.94±2.35	0.749 [0.550, 1.02]
T _{max} (h) *1	2.00 (1.00, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)	—
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	34.6±13.7*4	19.5±8.18*4	1.77 [1.29, 2.43]
t _{1/2} (h) *1	4.31 (2.90, 12.6) *4	2.34 (1.70, 5.40) *4	2.03 [1.44, 2.87]
RL603			
C _{max} (ng/mL)	3.76±0.94	1.64±0.40	1.14 [0.772, 1.69]
T _{max} (h) *1	8.00 (4.00, 12.0)	2.00 (1.00, 3.00)	—
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	104±27.2	18.2±3.86	1.89 [1.41, 2.52]
t _{1/2} (h) *1	14.6 (10.1, 20.2)	7.33 (6.31, 8.42)	0.967 [0.747, 1.25]

平均値±標準偏差、— : 該当せず、*1 : 中央値 (範囲)、n=10 (*2 : n=8、*3 : n=9、*4 : n=7)

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-1 : SPD422-111試験<2012年3月~2012年7月>)

健康成人60例を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、心伝導系 (QT/QTc間隔) に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬0.5mg又は2.5mg、モキシフロキサシン400mg若しくはプラセボを単回投与することとされた。

本薬0.5mg投与時では、QTcNi又はQTcFのベースラインからの平均変化量 (時間を一致させたプラセボで補正した値) (以下、それぞれ「 $\Delta\Delta$ QTcNi」又は「 $\Delta\Delta$ QTcF」) の両側90%CIの上限は、いずれの測定時間においても10msecを超えなかった。一方、本薬2.5mg投与時において、投与1及び1.5時間後における $\Delta\Delta$ QTcNi [90%CI] はそれぞれ13.0msec [10.3msec, 15.7msec] 及び10.8msec [8.0msec, 13.6msec]、投与1時間後における $\Delta\Delta$ QTcF [90%CI] はそれぞれ10.0msec [7.3msec, 12.7msec] であり、両側90%CIの上限が10msecを上回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシンの投与1~8時間後における $\Delta\Delta$ QTcNi及び $\Delta\Delta$ QTcFの両側90%CIの下限はいずれも5msecを超えていた。

本試験結果を基に、申請者は以下のように説明している。

本薬投与により、QT/QTc間隔が延長する可能性が示されたものの、①本薬投与0.5~1.5時間後に脈拍数の急速な増加が認められていたこと、並びに② $\Delta\Delta$ QTcNi及び $\Delta\Delta$ QTcFの延長が認められなかった本薬投与2時間後以降においても本薬及び活性代謝物であるBCH24426の血漿中濃度は高値を示していたことを踏まえると、本試験で認められたQTcNi及びQTcFの延長は、本薬及びBCH24426による心室再分極に対する直接的な作用ではなく、本薬投与0.5~1.5時間後に認められた脈拍数の急速な増加に伴うQT-RRヒステリシスに起因する可能性が考えられる。しかしながら、心室再分極に対して本薬が直接的に作用する可能性を否定することはできないことから、添付文書においてQT/QTc間隔延長のリスクについて注意

喚起する予定である。

(6) 薬物相互作用試験

以下の点を踏まえ、本薬とアスピリン、ワルファリンナトリウム又はジゴキシンとの薬物相互作用試験が実施された。

- 本薬は血小板凝集抑制作用を示すことから、アスピリンと併用投与することにより、アスピリンの血小板凝集阻害作用を増強する可能性が考えられたこと。
- 本薬と併用される可能性のある薬剤のうち、治療濃度域の狭い薬剤（ワルファリンナトリウム、ジゴキシン等）との薬物動態学的相互作用に関する検討が必要であると考えたこと。

1) アスピリン（高用量）との薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：SPD422-107試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人18例を対象に、鎮痛作用量に相当する高用量のアスピリンを本薬と併用投与し、本薬とアスピリンとの薬物動態学的相互作用、及びアスピリンの血小板凝集阻害作用に及ぼす本薬の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬1mg又はアスピリン900mgを単回経口投与、若しくは本薬1mg及びアスピリン900mgを併用により単回経口投与することとされた。

本薬又はアスピリン単独投与時に対する本薬とアスピリン併用投与時における本薬、BCH24426、RL603及びアスピリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比は下表のとおりであった。本薬又はアスピリン単独投与時と比較して、本薬とアスピリン併用投与時において、本薬の C_{max} 及びアスピリンの AUC_{0-t} は低値を示し、BCH24426の AUC_{0-t} は高値を示す傾向が認められたが、その変動の程度はいずれもわずかであり、临床上重要な差異ではないと考える、と申請者は説明している。その他のPKパラメータについて、本薬又はアスピリン単独投与時と併用投与時との間で明確な差異は認められなかった。

本薬、BCH24426、RL603及びアスピリンのPKパラメータ

測定対象	PKパラメータ	n	併用投与/単独投与 幾何平均値の比 [90%CI]
本薬	C_{max} (ng/mL)	18	0.84 [0.72, 0.98]
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	0.96 [0.87, 1.05]
BCH24426	C_{max} (ng/mL)	18	0.89 [0.76, 1.03]
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	1.11 [1.02, 1.21]
RL603	C_{max} (ng/mL)	18	0.95 [0.86, 1.04]
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	0.96 [0.90, 1.02]
アスピリン	C_{max} (μg/mL)	18*	0.98 [0.89, 1.07]
	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	18*	0.90 [0.82, 0.98]

*：アスピリン単独投与群はn=17

また、コラーゲン誘発性血小板凝集に対する本薬単独投与時、アスピリン単独投与時及び本薬とアスピリンとの併用投与時における血小板凝集抑制率（平均値）を検討した結果、それぞれ8.62、63.29及び80.86%であり、本薬とアスピリンとの併用投与により、血小板凝集阻害作用がアスピリン単独投与と比較してわずかに上昇した。

2) アスピリン（低用量）との薬物相互作用試験（5.3.3.4-2：SPD422-110試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人32例を対象に、抗血小板療法に用いられる用量に相当する低用量のアスピリンを本薬と併用投与し、本薬のPKに及ぼすアスピリンの影響、及び本薬の血小板凝集阻害作用に及ぼすアスピリンの影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬0.5mgを1日2回又は本薬のプラセボを4日間反復経口投与し、7日間

休薬後、アスピリン75mgの1日1回経口投与との併用下で、本薬0.5mgを1日2回又は本薬のプラセボを4日間反復経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するアスピリン併用投与時における本薬及びBCH24426の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は下表のとおりであり、本薬及びBCH24426の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対して、アスピリン併用は明確な影響を及ぼさなかった。

本薬及びBCH24426のPKパラメータ

測定対象	PKパラメータ	アスピリン併用投与/本薬単独投与 幾何平均値の比 [90%CI]
本薬	C_{max} (ng/mL)	0.947 [0.827, 1.085]
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1.005 [0.944, 1.069]
BCH24426	C_{max} (ng/mL)	0.957 [0.846, 1.082]
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	0.998 [0.957, 1.040]

n=29

また、本薬単独投与時、プラセボ単独投与時、プラセボとアスピリン併用投与時及び本薬とアスピリン併用投与時における最小血小板凝集率* (平均値) を検討した結果、それぞれ66.8、66.6、24.3及び18.7%であり、本薬単独投与時又はプラセボ単独投与時と比較して、プラセボとアスピリン併用投与時及び本薬とアスピリン併用投与時における最小血小板凝集率は低値を示した。

*: コラーゲン誘発性の血小板凝集に対して、試験開始4又は10日目の投与1、2、4、6及び9時間後で認められた血小板凝集率の最小値

3) ワルファリンナトリウムとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : SPD422-IV-101試験<20●●年●●月～●●月>)

健康成人18例 (PK解析対象は11例) を対象に、本薬とワルファリンナトリウムとの薬物動態学的相互作用を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬1mg又はワルファリンナトリウム10mgを単回経口投与、若しくは本薬1mg及びワルファリンナトリウム10mgを併用により単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するワルファリンナトリウム併用投与時での本薬のPKパラメータの幾何平均値の比を算出した結果は下表のとおりであり、本薬のPKパラメータに対してワルファリンナトリウム併用による明確な影響は認められなかった。

本薬のPKパラメータ

PKパラメータ	ワルファリンナトリウム併用投与/本薬単独投与 幾何平均値の比 [90%CI]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1.01 [0.92, 1.12]
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1.02 [0.92, 1.13]
C_{max} (ng/mL)	0.97 [0.80, 1.17]
$t_{1/2}$ (h)	0.99 [0.91, 1.09]

n=12

また、ワルファリンナトリウム単独投与時に対する本薬併用投与時でのR-ワルファリン及びS-ワルファリンのPKパラメータの幾何平均値の比を算出した結果は下表のとおりであり、R-ワルファリン及びS-ワルファリンのPKパラメータに対して本薬併用による明確な影響は認められなかった。

R-ワルファリン及びS-ワルファリンのPKパラメータ

測定対象	PKパラメータ	本薬併用投与/ワルファリンナトリウム単独投与 幾何平均値の比 [90%CI]
R-ワルファリン	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	0.99 [0.95, 1.04]
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.00 [0.95, 1.04]
	C _{max} (ng/mL)	1.05 [0.99, 1.11]
	t _{1/2} (h)	0.96 [0.88, 1.05]
S-ワルファリン	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1.01 [0.96, 1.05]
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.00 [0.96, 1.04]
	C _{max} (ng/mL)	1.04 [0.98, 1.10]
	t _{1/2} (h)	0.96 [0.89, 1.04]

n=11

以上より、本薬とワルファリンナトリウムを併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4) ジゴキシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-4 : SPD422-IV-102試験<20■年■月~■月>)

健康成人15例を対象に、本薬とジゴキシンの薬物動態学的相互作用を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬1mg又はジゴキシシ0.5mgを単回経口投与、若しくは本薬1mg及びジゴキシシ0.5mgを併用により単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するジゴキシシ併用投与時での本薬のPKパラメータの幾何平均値の比を算出した結果は下表のとおりであり、本薬のPKパラメータに対してジゴキシシ併用による明確な影響は認められなかった。

本薬のPKパラメータ

PKパラメータ	ジゴキシシ併用投与/本薬単独投与 幾何平均値の比 [90%CI]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1.02 [0.94, 1.10]
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.02 [0.94, 1.10]
C _{max} (ng/mL)	1.07 [0.90, 1.28]
t _{1/2} (h)	0.95 [0.88, 1.03]

n=15

また、ジゴキシシ単独投与時に対する本薬併用投与時でのジゴキシシのPKパラメータの幾何平均値の比を算出した結果は下表のとおりであり、ジゴキシシのPKパラメータに対して本薬併用による明確な影響は認められなかった。

ジゴキシシのPKパラメータ

PKパラメータ	本薬併用投与/ジゴキシシ単独投与 幾何平均値の比 [90% CI]
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1.09 [0.99, 1.21]
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1.12 [1.00, 1.27]
C _{max} (ng/mL)	1.07 [0.93, 1.24]
t _{1/2} (h)	1.05 [0.82, 1.33]

n=13

以上より、本薬とジゴキシシとの併用投与時において、本薬とジゴキシシを併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(7) 薬力学に関する検討

本薬は、当初環状アデノシンーリン酸 (以下、「cAMP」) ホスホジエステラーゼ (以下、「PDE」) III阻害を介した血小板凝集阻害剤として臨床開発が開始されたことから (Semin

Thromb Hemost 1997; 23: 379-83、Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 537-46)、以下の5試験において、本薬の薬力学に関する検討として、主に、アデノシン二リン酸（以下、「ADP」）及びコラーゲン誘発血小板凝集に対する本薬の阻害作用が検討された。

1) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-2 : 1772試験<実施時期不明>)

健康成人28例を対象に、ADP又はコラーゲン誘発血小板凝集に及ぼす本薬の影響を検討した結果、ADP又はコラーゲン誘発血小板凝集に対して、本薬は用量依存的な阻害作用を示した。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-3 : 1773試験<実施時期不明>)

健康成人8例を対象に、低濃度のADP又はコラーゲン誘発血小板凝集に及ぼす本薬の影響を検討した結果、血小板凝集能はベースラインと比較して試験開始1及び7日目では低値を示したが、試験開始4日目では高値を示した。一方、高濃度のADP又はコラーゲン誘発血小板凝集を検討した結果、本薬投与による血小板凝集能の変化は認められなかったことから、本試験において、血小板凝集能に及ぼす本薬の影響を明確にすることは困難であった、と申請者は説明している。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-4 : 1775試験<19■■年■■月～■■月>)

健康成人28例を対象に、ADP又はコラーゲン誘発血小板凝集に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬0.5又は1mgを1日2回9.5日間反復経口投与した際のADP誘発血小板凝集を検討した結果、いずれの用量についても、血小板凝集能は試験開始10日目の本薬投与1時間後においてベースラインと比較して低下したが、本薬投与6時間後には血小板凝集能の低下は認められなかった。また、本薬1mgを1日1回30日間反復経口投与した際のADP誘発血小板凝集を検討した結果、血小板凝集能は試験開始28又は29日目の本薬投与1時間後においてプラセボ群と比較して低値を示したが、本薬投与1.5時間前及び本薬投与3時間後においてはプラセボ群との間に明確な差異は認められなかった。なお、コラーゲン誘発血小板凝集能は、いずれの群においてもプラセボ群と同程度であった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-5 : 1776試験<実施時期不明>)

過去の臨床試験において、本薬の投与に伴う血小板数減少が認められたことから、健康成人15例を対象に、本薬の血小板数減少作用が検討された。その結果、本薬の用量が1mgに増量可能であった患者（以下、「サブグループ1」）、及び本薬の用量が0.5mgで継続された患者（以下、「サブグループ2」）はいずれも5例であり、サブグループ1及び2における平均血小板数はそれぞれ約 20×10^4 及び $12 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで低下した。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-6 : 1777試験<実施時期不明>)

健康成人24例を対象に、ADP又はコラーゲン誘発血小板凝集に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬2mgを6又は8時間ごとに3日間反復経口投与した際の血小板凝集阻害作用はいずれも投与2時間後に最も強く認められ、その後、血小板凝集能は経時的にベースライン時の値にまで回復することが示された。

(8) 曝露量と有効性及び安全性との関係

MPD と診断され、二次的に血小板増多症を発症した患者を対象とした海外第 II 相試験 (SPD422-202 試験) の結果を基に、本薬及びBCH24426の曝露量と、有効性及び安全性との関連が検討された。

SPD422-202試験に組み入れられた患者のうち、試験開始前の血小板数が $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった21例を対象に、1日あたりの本薬及びBCH24426のAUCと、試験開始前から試験開始30日目までの血小板数の変化量との関連を検討した結果、いずれについても統計学的に有意な

正の相関が認められた（本薬及びBCH24426のAUCについて、Pearson相関係数はそれぞれ0.4820及び0.5770）。

また、本薬及びBCH24426の C_{max} と、脈拍数の最大増加量又は拡張期血圧の最大変化量との関連を検討した結果、脈拍数の最大増加量については、本薬及びBCH24426の C_{max} との間に統計学的に有意な正の相関が認められた（本薬及びBCH24426の C_{max} について、Pearson相関係数はそれぞれ0.6266及び0.7982）が、拡張期血圧の最大変化量については、本薬及びBCH24426の C_{max} との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬のPKの国内外差について

申請者は、本薬のPKの国内外差について、以下のように説明している。

ET患者を対象とした国内第I/II相試験（KRN654/06-A03試験）及び海外第I相試験（SPD422-202試験及びSPD422-203試験）で得られたPKデータを基に、本薬のPKの国内外差について検討した（下表）。なお、検討に用いた臨床試験では患者ごとに異なる用量が投与されていたことから、用量で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-t} を用いて検討を行った。その結果、外国人と比較して、日本人において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ50及び46%高値を示し、また、BCH24426の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ34及び23%高値を示した。

日本人及び外国人ET患者における本薬及びBCH24426のPKパラメータ

	n	本薬		BCH24426	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
日本人患者*1	12	5.67±3.81	15.3±8.2	10.87±5.19	38.2±12.9
外国人患者*2	17	3.79±2.60	10.49±10.92	8.13±3.59	31.1±10.4

平均値±標準偏差、*1：KRN654/06-A03試験、*2：SPD422-202試験及びSPD422-203試験の併合解析

本薬及びBCH24426の曝露量に国内外差が認められた要因として、ヒトにおける本薬の主要な代謝酵素であるCYP1A2（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro*代謝」の項参照）の酵素活性が日本人と比較して外国人（白人）で29%高いこと（Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61）が影響した可能性が考えられる。また、当該解析の対象とされた日本人（KRN654/06-A03試験）及び外国人（SPD422-202試験及びSPD422-203試験）の体重（平均値）に差異が認められた（それぞれ53.6及び73.5kg）ことから、体重で標準化（体重70kg）した本薬及びBCH24426のPKパラメータを日本人及び外国人で比較した（下表）。その結果、体重で標準化する前の結果を用いた場合と比較して、日本人と外国人との間での本薬及びBCH24426のPKパラメータの差異は小さくなった。以上より、本薬及びBCH24426の曝露量に国内外差が認められた要因として、体重差が影響した可能性が考えられる。

日本人及び外国人における本薬及びBCH24426のPKパラメータ（体重で標準化）

	n	本薬		BCH24426	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
日本人患者*1	12	4.34	11.72	8.32	29.25
外国人患者*2	17	3.98	11.01	8.53	32.66

平均値、*1：KRN654/06-A03試験、*2：SPD422-202試験及びSPD422-203試験の併合解析

機構は、以下のように考える。

本薬及びBCH24426の曝露量の増加と脈拍数の増加との関連が示唆されていること（「<提出された資料の概略> (8) 曝露量と有効性及び安全性との関係」の項参照）、並びに外国人と比較して日本人で発現率が高い有害事象も認められていること（「(iii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性プロファイル及びその国内外差について」の項参照）を踏まえると、本薬及びBCH24426の血漿中濃度が外国人と比較して日本人で高値を示したことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 重度の腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、重度の腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

重度の腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (SPD422-103試験) において、健康成人と比較して、重度の腎機能障害患者では、本薬の C_{max} 及びAUC、並びに活性代謝物であるBCH24426の C_{max} に明確な差異は認められなかったものの、BCH24426のAUCが57%高値を示した (「<提出された資料の概略> (3) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照)。cAMP PDEⅢに対する本薬及びBCH24426の阻害活性 (「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 1) PDE阻害作用」の項参照) を踏まえると、本薬投与によるcAMP PDEⅢの阻害に関連する有害事象の発現は特にBCH24426の C_{max} に関連すると考えられる。SPD422-103試験において、健康成人と重度の腎障害患者との間でBCH24426の C_{max} の差異はわずか (13%) であり、また、健康成人と重度の腎機能障害患者との間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと (「(iv) (6) 海外第 I 相試験 (SPD422-103試験)」の項参照) を踏まえると、重度の腎障害患者に対して本薬の開始用量を調節することの必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点において、重度の腎障害患者に対して本薬の開始用量を調節する必要性は低い旨の申請者の説明は概ね了承可能と考える。ただし、重度の腎機能障害患者に本薬を反復投与した際の試験成績は得られていないことを踏まえると、健康成人と比較して、重度の腎機能障害患者においてBCH24426のAUCが上昇したことについては医療現場へ適切に情報提供した上で、当該患者に対して本薬を投与する際は、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

(3) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

中等度の肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (SPD422-104試験) において、健康成人と比較して、中等度の肝機能障害患者では、BCH24426の C_{max} は25%低値を示したが、本薬の C_{max} が160%高値を示し、本薬及びBCH24426のAUC_{0-∞}はそれぞれ506%及び77%高値を示した (「<提出された資料の概略> (4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照)。一方、SPD422-104試験において、健康成人と比較して、中等度の肝機能障害患者において有害事象の発現率がわずかに高い傾向が認められたもの (「(iv) (7) 海外第 I 相試験 (SPD422-104試験)」の項参照)、有害事象の重症度は、中等度の肝機能障害患者1例で認められたGrade 2の悪心及び嘔吐を除き、いずれもGrade 1であった。以上の結果を踏まえ、安全性の観点からは、中等度の肝機能障害患者に対しては、通常開始用量 (本薬0.5mgを1日2回投与) から減量することにより本薬の投与は可能であると判断し、本薬の製剤の最小規格が0.5mg錠であることを踏まえ、中等度の肝機能障害患者に対する本薬の開始用量は0.5mgを1日1回経口投与することとした。

また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと、及び重度の肝機能障害患者においては、中等度の肝機能障害患者と比較して、さらに本薬及びBCH24426の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本薬の製剤の最小規格が0.5mg錠であることも踏まえ、重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与は禁忌に設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

中等度の肝機能障害患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨、及び重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与は禁忌に設定する旨の申請者の説明は概ね了承可能と考え

る。ただし、中等度の肝機能障害患者に対して本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、中等度の肝機能障害患者に対して開始用量として0.5mgを1日1回経口投与することが適切か否か不明と考える。また、軽度の肝機能障害患者における本薬のPKは検討されておらず不明である。したがって、SPD422-104試験の結果については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合には、SPD422-104試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対しては、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

(4) QT/QTc延長について

申請者は、添付文書において本薬投与によるQT/QTc間隔延長のリスクについて注意喚起する旨を説明している（「<提出された資料の概略> (5) 海外第 I 相試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。なお、臨床試験におけるQT/QTc延長の発現状況を踏まえた本薬投与によるQT/QTc延長に関する機構の判断は、「(iii) <審査の概略> (3) 3 QT/QTc延長」の項に記載する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 8 試験、海外第 II 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 1 試験の計 16 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 15 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	国内	AGR-I-01-J	I	健康成人	26	本薬0.5、1、2mg又はプラセボを単回投与	安全性 PK
		KRN654/06-A03	I / II	ET	12	本薬0.5mgを1日1回4週間連日投与後、本薬0.5mgを1日2回4週間連日投与。その後、本薬0.5～6mg/日で44週間連日投与。	有効性 安全性 PK
		KRN654/07-A04	II (継続)	ET	12	本薬0.5～10mg/日で連日投与	有効性 安全性
		SPD422-308	III	HU に対して不応性又は不耐容のET	53	本薬0.5mg1日2回より投与を開始し、本薬0.5～10mg/日で連日投与	有効性 安全性
		SPD422-309	III (継続)	HU に対して不応性又は不耐容のET	41	本薬0.5～10mg/日で連日投与	有効性 安全性
	海外	SPD422-IV-101	I	健康成人	18	本薬1mg、ワルファリンナトリウム10mg又は本薬1mgとワルファリンナトリウム10mg併用を単回投与	安全性 PK
		SPD422-IV-102	I	健康成人	15	本薬1mg、ジゴキシン0.5mg又は本薬1mgとジゴキシン0.5mg併用を単回投与	安全性 PK
		SPD422-103	I	重度腎機能障害患者及び健康成人	20	本薬1mgを単回投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	海外	SPD422-104	I	中等度肝機能障害患者及び健康成人	20	本薬1mgを単回投与	安全性 PK
		SPD422-107	I	健康成人	18	本薬1mg、アスピリン900mg又は本薬1mgとアスピリン900mg併用を単回投与	安全性 PK
		SPD422-109	I	健康成人	35	本薬 1mg を単回投与	安全性 PK
		SPD422-110	I	健康成人	32	本薬 1mg、アスピリン 75mg 又は本薬 1mg とアスピリン 75mg 併用を 1 日 1 回 4 日間投与	安全性 PK
		SPD422-111	I	健康成人	60	本薬0.5mg、2.5mg、モキシフロキサシン400mg又はプラセボを単回投与	安全性 PK
		SPD422-202	II	MPD	35	本薬0.5~10mg/日	安全性 PK
		SPD422-203	II	ET	24	服薬中の本薬の用量を可能な限り2等分して1日2回投与	安全性 PK
		SPD422-403	III	未治療の ET	146 ①76 ②70	①本薬0.5mg1日2回より投与を開始し、本薬0.5~10mg/日で連日投与 ②HU1,000mg/日より投与を開始し、用量を調節	安全性
参考	海外	1772	I	健康成人	28	本薬 1mg、2mg、5mg 又はプラセボを単回投与	安全性 PK
		1773	I	健康成人	8	本薬 1mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間連日投与後、本薬 1 回 2mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間連日投与	安全性 PK
		1774	I	健康成人	5	¹⁴ C 標識の本薬 1mg を単回投与	安全性 PK
		13970-103	I	健康成人	28	本薬 0.5mg を単回投与	安全性 PK
		13970-107A	I	健康成人	5	¹⁴ C 標識の本薬 1mg を単回投与	安全性 PK
		13970-106	I	健康成人	6	本薬 1mg 又は 2mg を単回投与	安全性 PK
		1775	I	健康成人	28	本薬 0.5mg 又は 1mg 若しくはプラセボを 1 日 2 回 9.5 日間連日投与、若しくは本薬 1mg 又はプラセボを 1 日 1 回 30 日間連日投与し 30 日目にアスピリン 650mg を単回併用投与	安全性 PK
		1776	I	健康成人	15	本薬 0.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回 28 日間連日投与	安全性 PK
		1777	I	健康成人	24	本薬 2mg 若しくはプラセボを 1 日 3 回 3 日間連日投与、又は本薬 1 回 2mg を 1 日 4 回 3 日間連日投与	安全性 PK
		700-012	II	ET 又は PV	44 (ET35)	本薬 1mg、1 日 2 回で投与を開始し、本薬 2~8mg/日で連日投与	安全性
		700-014	II	再発又は難治性の MPD	498 (ET274)	本薬 0.5 又は 1mg、1 日 4 回で投与を開始し、本薬 2~12mg/日で連日投与	安全性
		13970-301	III	MPD	3,660 (ET2,251)	本薬 0.5mg、1 日 4 回で投与を開始し、本薬 2~10mg/日で連日投与	安全性
		700-999	III	再発又は難治性の MPD	406 (ET242)	本薬0.5mg、1日4回で投与を開始し、本薬0.5~13mg/日で連日投与	安全性
		SPD422-401	IV	ET	3,641	本薬を含む抗悪性腫瘍剤を EU 添付文書に従って処方医が決定	安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
		SPD422-702	IV	再発又は難治性のET	175	EU添付文書に従って処方医が決定	安全性

ET：本態性血小板血症、HU：ヒドロキシカルバミド、PK：薬物動態、MPD：骨髄増殖性疾患、PV：真性多血症、*：本薬の投与経路は経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学的試験成績及び関連する分析方法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害患者、腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 9 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 国内第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : AGR-I-01-J 試験<20■■年■■月~■■月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-3 : SPD422-IV-101 試験<20■■年■■月~■■月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-4 : SPD422-IV-102 試験<20■■年■■月~■■月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3-3 : SPD422-103 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3-4 : SPD422-104 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : SPD422-107 試験<20■■年■■月~■■月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-2 : SPD422-109 試験<20■■年■■月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-2 : SPD422-110 試験<20■■年■■月~■■月>)
- 9) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-1 : SPD422-111 試験<2012年3月~7月>)

(2) 国内臨床試験

- 1) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-3 : KRN654/06-A03 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

ET 患者（目標症例数：12 例）を対象に、本薬の PK、有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.5mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与した後に、本薬 0.5mg を 1 日 2 回 4 週間連日経口投与することとされた。その後、血小板数 $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満を目標に必要な最小有効量が得られるまで、本薬 0.5~6mg/日（1 回 2mg まで）の範囲で用量を調節し、44 週間連日経口投与することとされた。ただし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5mg ずつ行うこととされた。

本試験に登録された 14 例のうち、不適格例 2 例を除く 12 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、0.5mg/日投与時（4 週間）及び 1.0mg/日投与時（4 週間）の血小板数の推移が主要評価項目とされた。0.5mg/日投与開始から 4 週間の血小板数（平均値）は $130.99 \sim 139.63 \times 10^4/\mu\text{L}$ の範囲でほぼ一定に推移した。1.0mg/日に増量後、血小板数（平均値）は本薬投与開始 5 週間後に $120.96 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、8 週間後に $109.53 \times 10^4/\mu\text{L}$ となった。

安全性について、投与期間中の死亡は認められなかった。

- 2) 国内第 II 相継続試験 (5.3.5.2-4 : KRN654/07-A04 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

KRN654/06-A03 試験の終了後も患者が本薬の投与継続を希望し、治験責任医師又は治験分担医師が本薬の投与継続を必要とした患者（目標症例数：最大 12 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5

施設で実施された。

用法・用量は、血小板数 $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満を目標に本薬 0.5~10mg/日 (1回 2.5mg まで) の範囲で用量を調節し、中止基準に該当するまで連日経口投与することとされた。ただし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mg ずつ行うこととされた。

本試験に登録された12例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与期間中の血小板数(平均値)は、投与開始52週間後に $61.86 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、投与開始104週間後に $44.20 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。

安全性について、投与期間中の死亡は認められなかった。

3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : SPD422-308 試験) <2010年10月~2012年10月>

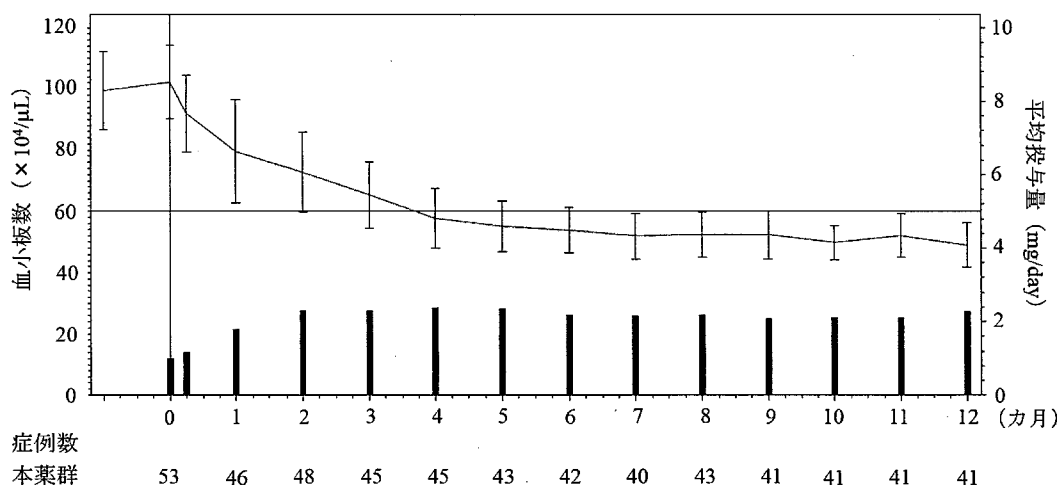
ヒドロキシカルバミド(以下、「HU」)に対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子(血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60歳超、又は血栓出血性事象の既往歴のいずれかを1つ以上)を有するET患者(目標症例数:50例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内18施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.5mg を1日2回1週間連日経口投与した後に、血小板数 $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満を目標に必要な最小有効量が得られるまで、本薬 0.5~10mg/日 (1回 2.5mg まで) の範囲で用量を調節し、投与開始から12カ月間連日経口投与することとされた。ただし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mg ずつ行うこととされた。

本試験に登録された53例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、血小板数反応率(本薬の投与開始後3カ月以降において、血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認され、その時点から4週間後の測定においても血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認された患者の割合*) [95%CI] は 67.9% [53.7%, 80.1%] (36/53例) であった。

*: 本薬を3カ月間投与継続ができなかった患者、2時点以上で血小板数の測定がない患者は非反応例として取り扱われた。当該基準により非反応例として取り扱われた患者は7例存在した。



血小板数(平均値及び95%CI)(折れ線グラフ)及び平均投与量(棒グラフ)の経時推移

安全性について、投与期間中の死亡は認められなかった。

4) 国内第Ⅲ相継続試験 (5.3.5.2-2 : SPD422-309 試験<2010年10月～実施中 [中間報告のデータカットオフ日 : 2013年3月13日] >)

SPD422-308 試験の終了後も患者が本薬の投与継続を希望し、治験責任医師が本薬の投与継続を必要とした患者 (目標症例数 : 最大 50 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.5～10mg/日 (1 回 2.5mg まで) の範囲で用量を調節し、中止基準に該当するまで連日経口投与することとされた。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5mg ずつ行うこととされた。

SPD422-308 試験に登録された全 53 例中 42 例が SPD422-308 試験を完了し、42 例中 41 例が SPD422-309 継続試験に移行した。SPD422-308 試験又は SPD422-309 試験に登録された全 53 例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、血小板数の実測値及びベースラインからの変化量が主要評価項目とされた。全 53 例における血小板数 (平均値) は SPD422-308 試験のベースライン時に $102.16 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、最終評価時に $69.21 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。

安全性について、投与期間中の死亡は認められなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.3-1 : SPD422-202 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

MPD と診断され、MPD により二次的に血小板増多症を発症した患者 (目標症例数 : 35 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 17 施設で実施された。

用法・用量は、試験登録前に本薬の使用経験のある患者では処方されていたものと同じの用法・用量とされ、試験登録時に本薬の使用経験のない患者では、本薬 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与より開始され、本薬 0.5～10mg/日 (1 回 2.5mg まで) の範囲で用量を調節し、90 日間連日経口投与することとされた。ただし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5mg ずつ行うこととされた。

本試験に登録された 35 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中の死亡は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.3-2 : SPD422-203 試験<2006年11月～2007年1月>)

本薬により治療中の若年 (18～50 歳) 及び高齢 (65 歳以上) ET 患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、服薬中の本薬の用量を維持することとされた。

本試験に登録された 24 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中の死亡は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : SPD422-403 試験<2006年1月～実施中 [中間報告のデータカットオフ日 : 2013年2月22日] >)

化学療法歴のない、血栓出血性事象のリスク因子 (血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60 歳超、又は血栓出血性事象の既往歴のいずれかを 1 つ以上) を有する ET 患者 (目標症例数 : 184 例) を対象に、本薬又は HU (それぞれ「本薬群」及び「HU 群」) の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 0.5mg を 1 日 2 回経口投与より開始され、血小板数 $15 \sim 40 \times 10^4/\mu\text{L}$ を目標に必要な最小有効量が得られるまで、本薬 0.5～10mg/日 (1 回 2.5mg まで) の範囲で用量を調節し、投与開始から 36 カ月間連日経口投与することとされた。HU 群では、HU 500mg を 1 日 2 回経口投与より開始され、血小板数 $15 \sim 40 \times 10^4/\mu\text{L}$ を目標に用量を漸増し、投与開始から 36 カ月間連日経口投与することとされた。

本試験に登録された150例（本薬群76例、HU群74例）のうち、投与前に中止したHU群の4例を除く146例が安全性解析対象集団（本薬群76例、HU群70例）とされ、さらにベースライン以降に左室駆出率が測定されなかった各群2例ずつを除いた142例が最大の解析対象集団（Full analysis set、以下、「FAS」として有効性の解析対象とされた。なお、中間報告のデータカットオフ時点において、57例（本薬群30例、HU群27例）が試験を完了した。

安全性について、投与期間中の死亡は本薬群にのみ3/76例（3.9%）に認められた。死因は、虚血性脳卒中、肺塞栓症及び突然死各1例であり、このうち、突然死については本薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験9試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1-2：1772 試験<実施時期不明>）
- 2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1-3：1773 試験<実施時期不明>）
- 3) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1：1774 試験<19■年■月>）
- 4) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.2-3：13970-103 試験<19■年■月～■月>）
- 5) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.1-2：13970-107A 試験<19■年■月>）
- 6) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.2-4：13970-106 試験<19■年■月～■月>）
- 7) 海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1-4：1775 試験<19■年■月～■月>）
- 8) 海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1-5：1776 試験<実施時期不明>）
- 9) 海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1-6：1777 試験<実施時期不明>）

(2) 海外臨床試験

- 1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-6：700-012 試験<19■年■月～19■年■月>）

ET又は真性多血症（以下、「PV」）患者（目標症例数：35例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録された35例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日以内）の死亡は1例に認められた。死因は心肺停止及び転移性腺癌であり、本薬との因果関係は否定された。

- 2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-7：700-014 試験<19■年■月～19■年■月>）

MPDと診断され、MPDにより二次的に血小板増多症を発症した患者（目標症例数：274例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外11施設で実施された。

本試験に登録された276例中274例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日以内）の死亡は8例に認められた。死因は、心筋梗塞3例、脳血管発作2例、心筋梗塞/脳血管発作、心筋梗塞/うっ血性心不全及び疾患進行各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

- 3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2-5：13970-301 試験<19■年■月～19■年■月>）

MPDと診断され、MPDにより二次的に血小板増多症を発症した患者（700-012、700-014及び700-999の各試験に参加した患者、並びに本薬の使用経験がない患者）（目標症例数：なし）を対象に、本薬の長期安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外800施設で実施された。

本試験に登録された 3,950 例中 3,660 例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中(本薬最終投与 30 日以内) の死亡は 478 例に認められた(下表)。なお、本薬との因果関係については収集されなかった。

複数例に発現した死亡に至った有害事象(重複あり)

基本語	例数 (%)	基本語	例数 (%)	基本語	例数 (%)
	3,660 例		3,660 例		3,660 例
死亡 NOS	58 (1.6)	腎不全 NOS	8 (0.2)	破裂性脳動脈瘤	2 (0.1)
慢性骨髄性白血病	48 (1.3)	白血病 NOS	7 (0.2)	敗血症性ショック	2 (0.1)
脳血管発作 NOS	27 (0.7)	硬膜下血腫	7 (0.2)	コードなし	2 (0.1)
敗血症 NOS	24 (0.7)	骨髄増殖性疾患 NOS	6 (0.2)	急性巨核芽球性白血病	2 (0.1)
急性白血病 NOS	21 (0.6)	心肺停止	5 (0.1)	貧血 NOS	2 (0.1)
心停止	16 (0.4)	呼吸停止(新生児を除く)	5 (0.1)	本態性血小板血症	2 (0.1)
うっ血性心不全	16 (0.4)	原因不明の突然死	5 (0.1)	胃腸出血 NOS	2 (0.1)
呼吸不全(新生児を除く)	16 (0.4)	不整脈 NOS	4 (0.1)	移植片対宿主病	2 (0.1)
心不全 NOS	15 (0.4)	慢性閉塞性気道疾患	4 (0.1)	腸梗塞	2 (0.1)
心筋梗塞	14 (0.4)	肺塞栓症	4 (0.1)	頭蓋内出血 NOS	2 (0.1)
急性骨髄性白血病 NOS	12 (0.3)	動脈硬化症	3 (0.1)	誤嚥性肺炎	2 (0.1)
出血性卒中	12 (0.3)	心筋症 NOS	3 (0.1)	術後合併症 NOS	2 (0.1)
肺炎 NOS	12 (0.3)	肺癌、病期不明(他臓器からの遠隔転移を除く)	3 (0.1)	呼吸窮迫	2 (0.1)
骨髄性白血病の芽球発症	10 (0.3)	骨髄線維症	3 (0.1)		
多臓器不全	10 (0.3)	交通事故	2 (0.1)		

4) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.2-8 : 700-999 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

他の治療で効果が得られなかった ET 患者(目標症例数: 268 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 471 施設で実施された。

本試験に登録された 268 例のうち、データが得られなかった 26 例を除き、242 例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中(本薬最終投与 30 日以内)の死亡は 14 例に認められた。死因は、脳血管発作 3 例、心停止及び肺炎各 2 例、脳血管発作/呼吸不全、成人呼吸窮迫症候群、急性腎不全/敗血症、多発性脳梗塞、緊張性気胸、心停止/上気道感染及び不明各 1 例であった。なお、本薬との因果関係については収集されなかった。

5) 海外第Ⅳ相試験(5.3.5.4-1 : SPD422-401 試験<2005 年 5 月~実施中[中間報告のデータカットオフ日: 2012 年 9 月 13 日]>)

化学療法による治療が必要と判断された ET 患者(目標症例数: なし)を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした、非介入による製造販売後の観察研究が、海外 142 施設で実施された。

本試験に登録された 3,728 例中 3,641 例に本薬を含む抗悪性腫瘍剤が投与され、試験期間中の死亡*(重複あり、ただし投与薬剤が不明であった 12 例を除く)は、本薬単独投与群 47/1,098 例、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用群 11/426 例、本薬以外の抗悪性腫瘍剤投与群 213/2,889 例、ET 治療なし群 88/646 例に認められた(下表)。なお、本薬との因果関係については収集されなかった。

*: 各事象発現時の投与薬剤別の集計。「ET 治療なし」は、事象発現時に抗悪性腫瘍剤の投与を 15 日以上受けていなかった患者

Pre-defined Events (PDE) カテゴリーに基づく死亡に至った有害事象

事象名	例数 (%)			
	本薬単独群	本薬と他の抗悪性腫瘍剤併用群	他の抗悪性腫瘍剤投与群	ET治療なし群
	1,098 例	426 例	2,889 例	646 例
心筋梗塞	1 (2.1)	3 (27.3)	16 (7.5)	7 (8.0)
うっ血性心不全	3 (6.4)	1 (9.1)	6 (2.8)	3 (3.4)
その他の心血管系症状	1 (2.1)	0	3 (1.4)	1 (1.1)
脳卒中	5 (10.6)	0	7 (3.3)	4 (4.5)
肺線維症/間質性肺炎	1 (2.1)	0	6 (2.8)	0
静脈血栓塞栓性事象	1 (2.1)	0	9 (4.2)	0
間欠性跛行/手指虚血	0	0	1 (0.5)	0
転化	4 (8.5)	1 (9.1)	23 (10.8)	31 (35.2)
重大な出血性事象	5 (10.6)	0	11 (5.2)	2 (2.3)
血液以外の悪性腫瘍	6 (12.8)	0	30 (14.1)	4 (4.5)
PDE 以外の死亡	18 (38.3)	5 (45.5)	94 (44.1)	36 (40.9)
カテゴリー不明	3 (6.4)	1 (9.1)	15 (7.0)	3 (3.4)

*: 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、心筋症、他の心血管系症状、脳卒中/一過性脳虚血発作、重症度が高度の皮膚粘膜障害（水疱性皮疹又は潰瘍等）、肺高血圧症、肺線維症/間質性肺炎、深部静脈血栓症又はその他の静脈血栓塞栓性事象（パッド・ケアリ症候群、腸管虚血又は門脈血栓症等）、肺炎、間欠性跛行、手指虚血、転化、重大な出血性事象、横紋筋融解症、筋肉痛、血液系以外の悪性腫瘍、死亡、妊娠、又は治療中の抗悪性腫瘍剤と関連がある重篤な有害事象。

6) 海外第IV相試験 (5.3.5.2-9 : SPD422-702 試験<2010年9月~2012年12月>)

抗悪性腫瘍剤によりコントロール不良であった ET 患者（目標症例数：なし）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非介入による製造販売後の観察研究が海外 44 施設で実施された。

本試験に登録された 177 例中 175 例に本薬が投与され、6 カ月の試験期間中の死亡は 3 例に認められた。死因は呼吸窮迫、悪性転化及び血管閉塞性症状各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、HU に対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する ET 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国内第III相試験（SPD422-308 試験、以下、「308 試験」）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HU に対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する ET 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

有効性の評価項目及び評価結果について

HU に対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する ET 患者を対象とした 308 試験の主要評価項目として「血小板数反応率」が設定され、その結果（血小板数反応率 [95%CI]）は 67.9% [53.7%, 80.1%] (36/53 例) であった（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 3) 国内第III相試験」の項参照）。なお、308 試験においては、前治療における HU による血小板数への影響を考慮し、本薬を 3 カ月以上投与した後に血小板数を評価することとされた。また、1 回のみでの測定で血小板数が $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であった患者を反応例と判定することを避けるために、連続した 2 回の来院（来院は 4 週間ごと）において血小板数の減少が維持されることを評価することとされた。

申請者は、308 試験の主要評価項目として血小板数反応率を設定した理由について、以下のように説明している。

ET 患者では、血小板数の増加に伴う血栓出血性事象が発現し、当該事象が ET 患者における主な死因となること (Baillière's Clin Haematol 1998; 11: 769-85、Haematologica 2004; 89: 215-32) から、ET 患者の血小板数を減少させ、血栓出血性事象の発現率を低減させることは、臨床的に意義があると考え、主要評価項目として「血小板数反応率」を設定した。なお、英国血液学標準化委員会 (British Committee for Standards in Haematology) が公表した治療ガイドライン (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 409-15、Br J Haematol 2010; 149: 352-75)において、血栓出血性事象のリスク因子を有する ET 患者に対する治療目標は、血小板数を正常域である $40 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満とすることとされ、一次治療に不応又は不耐容となった血栓出血性事象のリスク因子を有する ET 患者に対しては、血小板数を $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満に減少させることとされている。

機構は、以下のように考える。

有効性の評価項目に関する申請者の説明を了承した。また、308 試験の結果を踏まえ、当該試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、心臓障害、QT/QTc 延長、間質性肺疾患、血栓出血性事象、血液毒性及び頭痛であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、造血管悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。なお、日本人に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切かつ迅速に情報提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、308 試験、SPD422-309 試験 (以下、「309 試験」) 及び SPD422-403 試験 (以下、「403 試験」) において認められた安全性に係る情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ET 患者を対象とした 308 試験、309 試験及び 403 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (308 試験、309 試験及び 403 試験)

	例数 (%)		
	308 試験及び 309 試験	403 試験	
	53 例	本薬群 76 例	HU 群 70 例
全有害事象	53 (100)	56 (73.7)	48 (68.6)
死亡に至った有害事象	0	3 (3.9)	0
重篤な有害事象	17 (32.1)	15 (19.7)	10 (14.3)
Grade 3 以上の有害事象	8 (15.1)	13 (17.1)	7 (10.0)
本薬と因果関係がある有害事象	49 (92.5)	34 (44.7)	30 (42.9)
本薬の投与中止に至った有害事象	10 (18.9)	14 (18.4)	12 (17.1)

また、403 試験において、本薬群と HU 群で 3%以上発現率に差異のあった有害事象は下表のとおりであった。なお、重篤な有害事象は本薬群で 15 例 (19.7%) (死亡 3 例を含む)、

HU 群で 10 例 (14.3%) に認められた。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は、本薬群で 3 例 (3.9%)、HU 群で 2 例 (2.9%) に認められ、内訳は、本薬群で外傷性血腫、左室不全及び突然死各 1 例、HU 群で汎血球減少症及び強皮症各 1 例であった。

本薬群と HU 群で 3%以上発現率に差異のあった有害事象 (403 試験)

MedDRA PT	例数 (%)	
	本薬群 76 例	HU 群 70 例
頭痛	19 (25.0)	1 (1.4)
虚血性脳卒中	3 (3.9)	0
胸痛	5 (6.6)	1 (1.4)
動悸	18 (23.7)	0
咽頭炎	2 (2.6)	6 (8.6)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	5 (7.1)
下痢	5 (6.6)	2 (2.9)
アフタ性口内炎	0	3 (4.3)
関節痛	6 (7.9)	2 (2.9)
高血圧	9 (11.8)	1 (1.4)
咳嗽	3 (3.9)	0
血小板数増加	0	3 (4.3)
回転性めまい	3 (3.9)	0
貧血	2 (2.6)	8 (11.4)
白血球減少症	1 (1.3)	7 (10.0)
好中球減少症	0	5 (7.1)
血小板減少症	0	3 (4.3)

機構は、本薬の安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。308 試験及び 309 試験 (日本人患者) と 403 試験 (外国人患者) の本薬群との間で発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象は下表のとおりであった。

308 及び 309 試験と 403 試験の本薬群との間で、発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象

MedDRA PT	例数 (%)	
	308 試験及び 309 試験 53 例	403 試験 本薬群 76 例
貧血	28 (52.8)	2 (2.6)
鼻咽頭炎	20 (37.7)	2 (2.6)
下痢	18 (34.0)	5 (6.6)
歯肉出血	8 (15.1)	1 (1.3)
上腹部痛	7 (13.2)	1 (1.3)
末梢性浮腫	14 (26.4)	3 (3.9)
疲労	11 (20.8)	3 (3.9)
発熱	10 (18.9)	1 (1.3)
頭痛	26 (49.1)	19 (25.0)
感覚鈍麻	6 (11.3)	0
動悸	20 (37.7)	18 (23.7)
γ-GTP 増加	7 (13.2)	1 (1.3)
血中 ALP 増加	6 (11.3)	0
背部痛	8 (15.1)	2 (2.6)
四肢痛	6 (11.3)	1 (1.3)
呼吸困難	6 (11.3)	1 (1.3)
挫傷	7 (13.2)	0

γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

日本人患者と外国人患者において発現した有害事象の種類については類似していたもの

の、貧血、鼻咽頭炎、下痢、頭痛、末梢性浮腫等の有害事象については、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった。日本人患者で有害事象の発現率が高かった理由について、403 試験では治療歴のない ET 患者を対象としていたのに対して、308 試験及び 309 試験では HU による治療歴を有する ET 患者を対象としていたこと、血小板凝集阻害剤の使用について、403 試験では併用が禁止されていたのに対して、308 試験及び 309 試験では併用が許容されていたこと等が考えられる。

機構は、以下のように考える。

日本人患者に対する本薬の使用患者数は極めて限られていること、安全性の国内外差を比較した臨床試験における患者背景等が異なることから、現時点で、本薬の国内外における安全性プロファイルの差異の評価には限界があるものの、特に臨床試験において日本人患者で発現率が高かった事象については、本邦での使用において特に注意する必要があり、当該事象の国内外での発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以下の項では、403 試験において本薬群で HU 群と比較して発現率の高い事象又は日本人患者で外国人患者と比較して発現率の高い事象のうち、重篤又は投与中止に至った事象が認められた有害事象等に注目して、各事象の検討を行った。

2) 心臓障害

申請者は、心臓障害について、以下のように説明している。

308 試験及び 309 試験における心臓障害 (MedDRA 標準検索式 (以下、「SMQ」)「頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む) (広域)」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状 (広域)」、「心筋症 (狭域)」及び「心不全 (狭域)」、MedDRA 高位グループ語 (以下、「HLGT」)「冠動脈疾患」、MedDRA 基本語 (以下、「PT」)「不整脈」及び「心筋虚血の心電図所見」) の発現率は、45.3% (24/53 例) であり (下表)、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 5.7% (3/53 例) であった。重篤な有害事象は 3/53 例 (5.7%) に認められ、内訳は動悸、プリンツメタル狭心症及び狭心症各 1 例であり、動悸、プリンツメタル狭心症各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。心臓障害により投与中止に至った患者は 3/53 例 (5.7%) に認められ、内訳は動悸 2 例、心房細動 1 例であり、動悸の 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

KRN654/06-A03 試験 (以下、「06-A03 試験」) 及び KRN654/07-A04 試験 (以下、「07-A04 試験」) における心臓障害の発現率は 66.7% (8/12 例) であり (下表)、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、胸部不快感 1 例 (8.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。心臓障害により投与中止に至った患者は認められなかった。

403 試験の本薬群における心臓障害の発現率は 28.9% (22/76 例) であり (下表)、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 3.9% (3/76 例) であった。重篤な有害事象は 4/76 例 (5.3%) に認められ、内訳は突然死、不安定狭心症、左室不全、頻脈各 1 例であり、突然死、左室不全各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。心臓障害により投与中止に至った患者は 5/76 例 (6.6%) に認められ、内訳は動悸、動悸/胸痛、胸痛、突然死及び左室不全各 1 例であり、動悸、動悸/胸痛、突然死及び左室不全の各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

308 試験、309 試験、06-A03 試験、07-A04 試験及び 403 試験の本薬群における心臓障害の発現状況

MedDRA PT	例数 (%)		
	308 試験及び 309 試験	06-A03 試験及び 07-A04 試験	403 試験 本薬群
	53 例	12 例	76 例
動悸	20 (37.7)	6 (50.0)	18 (23.7)
上室性期外収縮	2 (3.8)	1 (8.3)	0
頻脈	2 (3.8)	2 (16.7)	1 (1.3)
狭心症	1 (1.9)	0	1 (1.3)
心房細動	1 (1.9)	0	0
心不全	1 (1.9)	0	0
プリンツメタル狭心症	1 (1.9)	0	0
上室性頻脈	1 (1.9)	0	1 (1.3)
心室性期外収縮	1 (1.9)	0	0
不安定狭心症	0	0	1 (1.3)
不整脈	0	0	1 (1.3)
徐脈	0	0	1 (1.3)
左室不全	0	0	1 (1.3)
洞性頻脈	0	0	1 (1.3)
胸痛	3 (5.7)	6 (50.0)	5 (6.6)
胸部不快感	1 (1.9)	2 (16.7)	2 (2.6)
突然死	0	0	1 (1.3)

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬投与による心臓障害の発現には注意する必要があると考える。また、心臓障害の発現状況については適切に情報提供した上で、本薬投与開始前及び投与期間中は心機能モニタリングを定期的に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- 本薬の cAMP PDEⅢ阻害作用に起因する血管拡張及び陽性変力作用に伴う心臓の仕事量及び酸素要求量の増加が懸念されること
- 外国人患者と比較して日本人患者で心臓障害の発現率が高い傾向が認められていること
- 本薬との因果関係が否定できない心臓障害により死亡に至った患者、重篤な心臓障害が発現した患者も認められていること

3) QT/QTc 延長

申請者は、QT/QTc 延長について、以下のように説明している。

QT/QTc 延長として、MedDRA SMQ「Torsade de pointes/QT 延長 (狭域)」に含まれる事象を抽出した結果、MedDRA PT の「心電図 QT 延長」のみが特定された。

308 試験及び 309 試験における心電図 QT/QTc 延長の発現率は 5.7% (3/53 例) であり、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った患者は認められなかった。

06-A03 試験、07-A04 試験及び 403 試験の本薬群において心電図 QT/QTc 延長は認められなかった。

なお、海外自発報告において torsades de pointes が 3 例認められた (2014 年 4 月 22 日データカットオフ)。いずれの患者も本薬投与中止後に回復した。また、これらの 3 例について、1 例目は先天性 QT 延長症候群及び低カリウム血症を有している患者であった。2 例目は心不全の既往があり、徐脈を引き起こす可能性のあるフォシノプリル (本邦未承認)、フロセミド及びペントキシフィリン (本邦未承認) を併用し、また、フロセミドを併用していたことから低カリウム血症を有していた可能性が考えられた。3 例目は心筋症を有しており、また、徐脈を引き起こす可能性のあるギラン・バレー症候群の既往を有する患者であった。

2 例目及び 3 例目では、本薬投与開始 1 週間後又は 2 週間後に torsades de pointes が発現しており、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬投与による QT/QTc 延長の発現には注意する必要があると考える。また、QT/QTc 延長の発現状況については適切に医療現場に情報提供した上で、本薬投与開始前及び投与期間中は、十二誘導心電図検査等を定期的に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- 日本人を対象とした 308 試験及び 309 試験において QT/QTc 延長が認められていること
- SPD422-111 試験において本薬の投与により QT/QTc 間隔が延長する可能性が示されていること（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 海外第 I 相試験」の項参照)
- 海外自発報告において QT/QTc 延長の既往を有する患者及び QT/QTc 延長の既知の危険因子（QT/QTc 延長に寄与する可能性のある併用薬投与中の患者、電解質異常を有する患者等）を有する患者において、本薬との因果関係が否定できない torsades de pointes が認められていること

4) 間質性肺疾患

申請者は、間質性肺疾患について、以下のように説明している。

308 試験及び 309 試験において間質性肺疾患（MedDRA SMQ「間質性肺疾患（広域）」の発現率は 3.8%（2/53 例）（MedDRA PT での内訳：肺サルコイドーシス及び間質性肺疾患各 1 例）であり、間質性肺疾患の 1 例は重篤と判定された。肺サルコイドーシスの 1 例は Day120 に発現し（Grade 3 以上、因果関係なしと判定）、転帰は未回復であった。間質性肺疾患の 1 例は Day57 に発現し（Grade 2、因果関係ありと判定）、同日に本薬の投与が中止され、ステロイド及び抗生剤による治療で間質性肺疾患は Day80 に改善した。

06-A03 試験、07-A04 試験及び 403 試験の本薬群において間質性肺疾患は認められなかった。

なお、海外自発報告（2014 年 5 月 28 日データカットオフ）において本薬との因果関係が否定できない致死的な事象として、肺臓炎 2 例、間質性肺疾患、肺浸潤及び肺線維症各 1 例が認められた。

機構は、以下のように考える。

日本人患者において、投与中止に至った重篤な間質性肺疾患を発現した患者が認められていること、及び海外自発報告において致死的な事象が認められていることから、本薬投与により間質性肺疾患を発現する可能性があることについては、医療現場に対する適切な注意喚起が必要と考える。

5) 血栓出血性事象

申請者は、血栓出血性事象について、以下のように説明している。

308 試験及び 309 試験において血栓出血性事象（MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」及び「出血（狭域）」）の発現率は 47.2%（25/53 例）であり（下表）、Grade 3 以上の発現率は 5.7%（3/53 例）であった。重篤な有害事象は 4/53 例（7.5%）に認められ、内訳（重複あり）は脳梗塞 2 例、ラクナ梗塞、メレナ及び血尿各 1 例であり、脳梗塞及びメレナ各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った患者は 2/53 例（3.8%）に認められ、内訳は咯血及び脳梗塞各 1 例であり、咯血の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

06-A03 試験及び 07-A04 試験において血栓出血性事象の発現率は 50.0%（6/12 例）であり（下表）、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認めら

れなかった。

403 試験における本薬群及び HU 群における血栓出血性事象の発現率はそれぞれ 18.4% (14/76 例) 及び 10.0% (7/70 例) であり、Grade 3 以上の有害事象の発現率はそれぞれ 3.9% (3/76 例) 及び 1.4% (1/70 例) であった。重篤な有害事象は、本薬群 7/76 例 (9.2%)、HU 群 1/70 例 (1.4%) に認められ、内訳は、本薬群で虚血性脳卒中 3 例、脳梗塞、肺塞栓症、上部消化管出血及び外傷性血腫各 1 例、HU 群で深部静脈血栓症 1 例であり、本薬群の外傷性血腫 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 0/76 例 (0%)、HU 群 3/70 例 (4.3%) に認められ、内訳は、斑状出血、深部静脈血栓症及び表在性血栓性静脈炎各 1 例であり、HU 群の斑状出血は HU との因果関係が否定されなかった。

血栓出血性事象の概要

MedDRA PT	例数 (%)							
	308 試験及び 309 試験		06-A03 試験及び 07-A04 試験		403 試験			
	53 例		12 例		本薬群 76 例		HU 群 70 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
虚血性脳卒中	0	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)	0	0
脳梗塞	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	1 (1.3)	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
脳虚血	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
鼻出血	6 (11.3)	0	3 (25.0)	0	4 (5.3)	0	2 (2.9)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
喀血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0
歯肉出血	8 (15.1)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
外傷性血腫	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
血尿	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血便排泄	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	7 (13.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	1 (1.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0
血腫	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血	4 (7.5)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0
紫斑	1 (1.9)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0
結膜出血	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
腔出血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0

機構は、本薬と血小板凝集阻害剤との併用投与の可否について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

308 試験及び 309 試験において血小板凝集阻害剤併用の有無別の血栓出血性事象の発現状況は下表のとおりであった。SPD422-401 試験において、重大な出血性事象の発現率（事象を発現した患者数/100 患者・年）は、本薬単独で 0.53 であるのに対し、本薬と血小板凝集

阻害剤（アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン塩酸塩又はジピリダモール）の併用で1.48であり、血小板凝集阻害剤の併用により高くなった。また、MRC PT-1 試験（N Engl J Med 2005; 353: 33-45）において、本薬とアスピリンの併用投与が動脈血栓症及び重篤な出血の発現率の増加、並びに静脈血栓塞栓症の発現率の低下に関連する旨が報告されている。

以上より、本薬は PDEⅢ阻害作用による血小板凝集抑制作用を有しており、血小板凝集阻害剤と併用投与した場合、血小板凝集阻害剤による血小板凝集阻害作用を増強する可能性が考えられることから、本薬と血小板凝集阻害剤と併用する場合は、慎重に投与する必要があると考える。

308 試験及び 309 試験における血小板凝集阻害剤併用の有無別の血栓出血性事象の発現状況

MedDRA PT	例数 (%)	
	血小板凝集阻害剤 併用あり*1	血小板凝集阻害剤 併用なし*2
	45 例	8 例
全有害事象	21 (46.7)	4 (50.0)
歯肉出血	8 (17.8)	0
血便排泄	1 (2.2)	0
メレナ	0	1 (12.5)
挫傷	7 (15.6)	0
皮下血腫	1 (2.2)	0
外傷性血腫	1 (2.2)	0
鼻出血	5 (11.1)	1 (12.5)
咯血	1 (2.2)	0
脳梗塞	3 (6.7)	1 (12.5)
血腫	0	1 (12.5)
ラクナ梗塞	1 (2.2)	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.2)	0
皮下出血	4 (8.9)	0
紫斑	0	1 (12.5)
結膜出血	2 (4.4)	0
網膜出血	0	1 (12.5)
尿中血陽性	1 (2.2)	0
血尿	1 (2.2)	0
膿出血	1 (2.2)	0

*1：試験期間中に血小板凝集阻害剤を併用した患者（一時的な併用を含む）

*2：試験期間中に血小板凝集阻害剤を一度も併用しなかった患者

機構は、海外の診療ガイドラインにおける ET 患者に対する血小板凝集阻害剤の投与の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

- European LeukemiaNet ガイドライン（J Clin Oncol 2011; 29: 761-70）：
微小血管障害が存在するすべての ET 患者に対して低用量のアスピリンを投与すべきである。
- イタリア血液学会、イタリア実験血液学会、及びイタリア骨髄移植研究グループのガイドライン（Haematologica 2004; 89: 215-32）：
血小板凝集阻害剤が使用可能であり微小血管障害に伴う症状のある ET 患者、重篤な出血の既往がなく動脈血栓性事象を発現した ET 患者、又は冠動脈疾患を有する ET 患者では血小板凝集阻害剤の投与が推奨される。

機構は、以下のよう考える。

国内臨床試験（308 試験及び 309 試験）と海外臨床試験（403 試験）で患者背景に差異があることから（「1）本薬の安全性プロファイル及びその国内外差について」の項参照）、比較には限界があるものの、下記の理由から、本薬投与による血栓出血性事象の発現につい

ては注意が必要であると考え。

- 外国人患者と比較して日本人患者で血栓出血性事象の発現率が高い傾向が認められたこと
- 403試験の本薬群においてHU群と比較して血栓出血性事象の発現が高い傾向が認められたこと

また、本薬と血小板凝集阻害剤との併用投与の可否について、308試験及び309試験において試験期間中に血小板凝集阻害剤を一度も併用しなかった患者数が限られており、当該試験成績を基に結論付けることは困難であると考え。一方、海外診療ガイドラインにおけるET患者に対する血小板凝集阻害剤の併用投与に関する記載内容を踏まえると、308試験及び309試験、SPD422-401試験等における本薬と血小板凝集阻害剤の併用投与時の血栓出血性事象の発現状況について、医療現場に適切に周知徹底した上で、本薬と血小板凝集阻害剤との併用については個々の患者の状態に応じて慎重に判断されるものと考え。血小板凝集阻害剤を併用する場合には、血栓出血性事象の発現について極めて慎重に患者の状態を観察する必要がある旨を医療現場に注意喚起すべきであると判断した。

6) 血液毒性

申請者は、血液毒性について、以下のように説明している。

308試験及び309試験において血液毒性関連有害事象（MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（狭域）」、「造血障害による血小板減少症（狭域）」及び「造血障害による2種類以上の血球減少症（狭域）」）の発現率は58.5%（31/53例）（MedDRA PTでの内訳（重複あり）：貧血28例、血小板減少症3例、白血球減少症2例、リンパ球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、白血球数減少及びヘモグロビン減少各1例）、Grade 3以上の有害事象の発現率は1.9%（1/53例）であった。重篤な有害事象は汎血球減少症の1例であったが、当該症例はHUによる治療歴を有し、汎血球減少症の既往歴があることも踏まえ、本薬との因果関係は否定されている。また、貧血により投与中止に至った患者が1例に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

06-A03試験及び07-A04試験において血液毒性関連有害事象の発現率は50.0%（6/12例）（MedDRA PTでの内訳：貧血5例、ヘモグロビン減少1例）であり、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

403試験の本薬群において血液毒性関連有害事象の発現率は3.9%（3/76例）（MedDRA PTでの内訳（重複あり）：貧血2例、小球性貧血及び白血球減少症各1例）であり、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

外国人患者と比較して日本人患者で貧血の発現率が高く、投与中止に至った患者が認められていること、及び貧血以外の血液毒性関連事象も認められていることを踏まえると、本薬投与による血液毒性の発現については注意が必要であると考え。したがって、血液毒性の発現状況を添付文書等で情報提供するとともに、定期的に血液検査を行う等、添付文書において医療現場に対する適切な注意喚起が必要と考える。

7) 頭痛

申請者は、頭痛について、以下のように説明している。

308試験及び309試験において頭痛（MedDRA HLG「頭痛」）の発現率は49.1%（26/53例）であり、Grade 3以上の頭痛の発現率は3.8%（2/53例）であった。重篤な頭痛は1例に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。また、頭痛により本薬の投与中止に至った患者が3例に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

06-A03試験及び07-A04試験において頭痛の発現率は58.3%（7/12例）であり、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

403 試験の本薬群において頭痛の有害事象の発現率は 25.0% (19/76 例) であり、Grade 3 以上の発現率は 3.9% (3/76 例) であった。重篤な有害事象は認められず、頭痛により投与中止に至った患者は 3/76 例 (3.9%) に認められた。

機構は、以下のように考える。

外国人患者と比較して日本人患者で頭痛の発現率が高く、投与中止に至った重篤な頭痛を発現した患者が認められたことから、本薬投与により頭痛を発現する可能性があることについては、医療現場に対する適切な注意喚起が必要と考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請効能・効果は「本態性血小板血症」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項には、以下に示す内容が設定されていた。

- 他の治療法に不耐容の、又は増加した血小板数が他の治療法により許容レベルにまで減少しない高リスクの本態性血小板血症患者において血小板数を減少させる目的で適用する。高リスクの本態性血小板血症患者とは、次の一つ以上に該当する者である。
 - 年齢が 60 歳を超えている。又は、
 - 血小板数が $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ を超えている。又は、
 - 血栓出血性事象の既往がある。

機構は、本薬の効能・効果について、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下の検討結果から、効能・効果を申請どおり「本態性血小板血症」と設定し、添付文書の臨床成績の項に 308 試験に組み入れられた患者の詳細 (HU による治療歴、血栓出血性事象のリスク因子に関する規定等) を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では下記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。

本薬の投与対象について

機構は、海外の診療ガイドラインにおける本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- European Leukemia Net ガイドライン (J Clin Oncol 2011; 29: 761-70) :
本薬は、HU による一次治療に不応性又は不耐容を示す ET 患者に対する治療選択肢の一つである。
- イタリア血液学会、イタリア実験血液学会、及びイタリア骨髄移植研究グループガイドライン (Haematologica 2004; 89: 215-32) :
 - 妊娠の可能性がない 40 歳未満の ET 患者では臨床試験の中で本薬投与が推奨される。
 - 妊娠の可能性がない 40~60 歳の ET 患者であり重大な血栓性事象の既往がない場合、本薬は一次治療での治療選択肢の一つとして推奨される。
 - 60 歳を超える ET 患者では本薬は治療選択肢の一つである。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬は、308 試験の対象患者と同様に、HU に対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子 (血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60 歳超、又は血栓出血性事象の既往歴のいずれか 1 つ以上) を有する ET 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

一方、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験のある医師によって使用される

薬剤であること、並びに下記の理由等を考慮すると、前治療歴の有無及び血栓出血性事象のリスク因子に関する規定を効能・効果において明記する必要性は低く、本薬の効能・効果を「本態性血小板血症」と設定することは可能と判断した。ただし、臨床試験に組み入れられた対象患者の詳細等については、効能・効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項において注意喚起することが適切であると考えられる。

- ET患者における血栓出血性事象のリスク因子は、308試験における組入れ対象とされた、血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60歳超、血栓出血性事象の既往歴以外にも、糖尿病や高血圧症等の心血管系リスク因子を含む報告 (Haematologica 2004; 89: 215-32, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 409-15) がある等、各臨床試験、並びに国内外の教科書や海外診療ガイドライン間で明確に定まっておらず、医療現場において判断されていること。
- HUを一次治療として使用するか否かは、患者の年齢、血栓出血性事象の既往歴等に応じて判断されていること。
- 下記の点から、ETに対する治療選択肢が限定的である現状を鑑みた場合、治療歴のないET患者においても本薬の有用性は否定されないと考えること。
 - 403試験の中間報告では、化学療法歴のないET患者において、本薬はHUと同程度の血小板に対する作用が認められ*、また、安全性上の重大な懸念は認められていないこと。
 - Anahydrat試験 (Blood 2013; 121: 1720-8) では、化学療法歴のないET患者 (血小板凝集阻害剤の併用は許容された) において、本薬はHUと同程度の血小板に対する作用を示し、また、最長6年間の観察期間中に報告された血栓出血性事象の発現率は、本薬群48.4% (59/122例)、HU群41.2% (54/131例) であり、当該患者に対する血栓出血性事象の抑制効果について本薬はHUに劣らない旨が報告されていること。
* : 血小板数が $40.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満、又は血小板数が $40.0 \sim 60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ かつベースラインから $20.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上減少を満たした患者の割合は、本薬群77.0% (57/74例) 及びHU群83.8% (57/68例) であった。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、高齢者を含む成人患者の開始用量は1mg/日であり、これを2回に分けて少なくとも1週間はこれを維持する。用量の増量はいずれの1週間にも0.5mg/日を超えてはならず、最高用量は10mg/日又は1回2.5mgを超えないこと。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討結果から、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5mgかつ1日用量として10mgを超えないこと。」と設定することが適切であると判断した。また、308試験成績及び「(ii) <審査の概略> (3) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」の項における検討等を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に308試験で設定された目標血小板数を記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用すること (「臨床成績」の項参照)。
- 本薬による治療中は血小板数を定期的に観察すること。
- 1日用量として7mgを超えて検討された本邦での試験成績はないこと。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害を有する患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

1) 用法・用量の設定について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

308 試験の用法・用量は下記の試験成績等を踏まえて設定され、本薬の一定の臨床的有用性が示されたことから、本薬の申請用法・用量は当該試験に基づき設定した。

①本薬 1 回 0.5mg を 1 日 2 回経口投与より開始し、少なくとも 1 週間は開始用量を維持すること、及び増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5mg ずつ行うことについて。

- 日本人 ET 患者を対象とした 06-A03 試験において、本薬 1 回 0.5mg、1 日 2 回投与以上の投与量で血小板減少作用が認められたこと。
- 本薬及び BCH24426 の消失半減期は短い（それぞれ 1~2.1 時間及び 3.1 時間）ことから、本薬の薬理作用を得るためには 1 日 2 回以上の投与が望ましいと考えたこと。
- 国内外臨床試験より、血小板数の減少は、本薬の投与開始又は増量後の 1~3 週間以内に認められたことから、投与量を慎重に管理するためには増量の間隔を 1 週間以上空け、増量幅を 1 日あたり 0.5mg 以下と緩やかに設定することが適切であると考えたこと。

②本薬の 1 日用量として 10mg 又は 1 回用量として 2.5mg を超えないことについて。

- 健康成人を対象とした 1772 試験において、計画時点で最低用量として設定された本薬 5mg 単回投与により用量制限性毒性として低血圧が認められたこと。
- 健康成人を対象とした SPD422-111 試験において、本薬 2.5mg 単回投与により忍容性が示されたものの、41.7% (25/60 例) の患者で脈拍数が 100 回/分以上となったことから、1 回投与量の上限を 2.5mg と設定することが適切と考えたこと。
- 血漿中本薬又は BCH24426 濃度のシミュレーション結果から、6 時間ごと投与による蓄積性は小さいと考えられたものの、5 時間ごと投与により僅かな蓄積性 (C_{max} がそれぞれ約 11%及び約 28%上昇) を示すことが示唆されたことから、本薬の投与は少なくとも 5~6 時間の間隔を空けることが望ましいと考えること。

機構は、以下のように考える。

308 試験において、本薬の一定の臨床的有用性が示されたことから、本薬の用法・用量を申請された内容に基づき設定することは概ね受入れ可能と考える。ただし、本薬の最大投与量について、外国人 ET 患者では本薬 10mg/日以上投与経験はあるものの、日本人 ET 患者における最大投与量は 7mg/日であった旨は用法・用量に関連する使用上の注意において医療現場に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後において、本薬 7mg/日超 10mg/日以下の投与例が認められた場合には、当該患者での安全性情報について情報収集し、必要に応じて医療現場に情報提供することが適切であると考えられる。

2) 用量調節について

申請者は、血小板の反応性に応じた本薬の増量、減量及び休薬の目安について、以下のように説明している。

308 試験及び 309 試験において、血小板数 $60 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満を目標に必要な最小有効量が得られるまで、血小板数の反応性に応じて患者ごとに用量を調節することと設定していたものの、本薬による血小板数の反応性及び忍容性は個々の患者により異なることから、増量幅を 1 日あたり 0.5mg 以下と緩やかに設定した上で、血小板の反応性に応じた用量調節に関する具体的な規定は設定しなかった。また、308 試験又は 309 試験で少なくとも 1 回減量又は休薬した患者は 69.8% (37/53 例) に認められた。減量の理由について、52.8% (28/53 例) が有害事象の発現であり、26.4% (14/53 例) が「血小板数の最適化」のためであった。初回の減量時期に明らかな傾向は認められず、多くの患者は血小板数の反応性を観察しな

がら 0.5mg ずつ減量が行われていたことから、減量は個々の患者の忍容性及び血小板数の反応性に基づいて実施されるべきであり、具体的な基準を設定する必要はないと考える。

以上より、本薬は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用する旨及び本薬による治療中は血小板数を定期的に観察する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

製造販売後においては、308 試験及び 309 試験と同様に、ET を含む造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって適切に本薬の用量調節がなされるものと考えことから、申請者の説明を概ね了承した。ただし、添付文書の臨床成績の項に 308 試験で設定された目標血小板数を記載する必要があると判断した。また、308 試験及び 309 試験における減量及び休薬の頻度並びに減量状況については、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供すべきと考える。なお、本薬の休薬又は投与中断後に反跳現象が認められた患者における血小板数の推移等の詳細については、申請者に照会中である。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての ET 患者を対象とした中央登録方式による製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、本薬の薬理作用から特に懸念される事象である心臓障害を重点調査項目に設定する予定である。

目標症例数は、重点調査項目に設定した心臓障害のうち、重要な事象の一つである心不全に着目し、海外第Ⅲ相試験（13970-301 試験）の ET 患者における心不全の発現率が 0.8%であったことを踏まえ、435 例と設定した。

観察期間は、国内及び海外での臨床試験成績において、心臓障害の初回発現は多くの患者で治療開始から 1 年以内に認められたことから、1 年間と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人 ET 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い重篤な有害事象が認められていることから、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とし、本薬が投与された ET 患者全例を対象とした製造販売後調査を行い、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

重点調査項目及び観察期間については、ET 患者を対象とした国内外臨床試験における各有害事象の重症度、重篤性、発現時期等を考慮した上で再検討することが必要と考える。また、日本人 ET 患者の臨床試験における最大投与量が 7mg/日であったことから、本薬の 7mg/日超 10mg/日以下での投与時の安全性情報についても収集し、当該用量投与時の安全性について適切に情報提供する必要があると考える。

目標症例数の設定については、一定期間内での本薬の投与対象となる推定患者数についても考慮した上で検討する必要があるとあり、また、中間及び最終の調査結果を踏まえて、さらなる調査の必要性等について再検討することが適切であると考えられる。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (AGR-I-01-J試験)

有害事象は、絶食下0.5mg投与群で1/8例 (12.5%)、食後0.5mg投与群で2/8例 (25.0%)、絶食下1mg投与群で3/6例 (50.0%)、絶食下2mg投与群で5/6例 (83.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、絶食下0.5mg投与群で0/8例 (0%)、食後0.5mg投与群で1/8例 (12.5%)、絶食下1mg投与群で3/6例 (50.0%)、絶食下2mg投与群で5/6例 (83.3%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、絶食下1mg投与群の頭痛3例 (50.0%)、絶食下2mg投与群の体位性めまい4例 (66.7%)、拡張期血圧低下及び心拍数増加各3例 (50.0%)、頭痛2例 (33.3%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第 I / II 相試験 (KRN654/06-A03試験) 及び第 II 相試験 (KRN654/07-A04試験)

有害事象は、12/12例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、11/12例 (91.7%) に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎及び頭痛各7例 (58.3%)、動悸及び胸痛各6例 (50.0%)、貧血5例 (41.7%)、上腹部痛、下痢、倦怠感及び上気道の炎症各4例 (33.3%)、末梢性浮腫、関節痛、鼻出血及び高血圧各3例 (25.0%)、頻脈、胃炎、嘔吐、胸部不快感、浮腫、肝障害、季節性アレルギー、爪囲炎、咽頭炎、膣感染、紅斑、皮下出血及び紫斑各2例 (16.7%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、1/12例 (8.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、胸部不快感1例 (8.3%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 国内第 III 相試験 (SPD422-308試験及びSPD422-309試験)

有害事象は、53/53例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、49/53例 (92.5%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)	
	本薬群 53例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	8 (15.1)
血液及びリンパ系障害		
貧血	28 (52.8)	0
心臓障害		
動悸	20 (37.7)	1 (1.9)
胃腸障害		
下痢	18 (34.0)	0
歯肉出血	8 (15.1)	0
上腹部痛	7 (13.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	14 (26.4)	0
疲労	11 (20.8)	0
発熱	10 (18.9)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	20 (37.7)	0
上気道感染	7 (13.2)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
挫傷	7 (13.2)	0
臨床検査		
γ-GTP 増加	7 (13.2)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)	
	本薬群 53例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血中 ALP 増加	6 (11.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	8 (15.1)	0
四肢痛	6 (11.3)	0
神経系障害		
頭痛	26 (49.1)	2 (3.8)
感覚鈍麻	6 (11.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	6 (11.3)	0
鼻出血	6 (11.3)	0
血管障害		
高血圧	8 (15.1)	0

γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、17/53 例 (32.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、脳梗塞及び細胞遺伝学的異常各 2 例 (3.8%)、白血球増加症、汎血球減少症、脾腫、狭心症、動悸、プリンツメタル狭心症、視力障害、結腸ポリープ、胃潰瘍、メレナ、浮腫、発熱、腎盂腎炎、裂傷、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、前立腺癌、意識変容状態、頭痛、血尿、間質性肺疾患及びラクナ梗塞各 1 例 (1.9%) であった。このうち、肺炎及び細胞遺伝学的異常各 2 例、動悸、プリンツメタル狭心症、視力障害、メレナ、浮腫、意識変容状態、頭痛、間質性肺疾患及び脳梗塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10/53例 (18.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭痛3例 (5.7%)、動悸2例 (3.8%)、貧血、心房細動、視力障害、悪心、悪寒、浮腫、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、意識変容状態、知覚過敏、咯血、間質性肺疾患及び脳梗塞各1例 (1.9%) であった。このうち、頭痛3例、動悸2例、貧血、視力障害、悪心、悪寒、浮腫、意識変容状態、知覚過敏、咯血及び間質性肺疾患各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (SPD422-IV-101試験)

有害事象は、本薬群で6/15例 (40.0%)、本薬/ワルファリンナトリウム群で7/13例 (53.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

発現率が20%以上の有害事象は、本薬/ワルファリンナトリウム群の頭痛5例 (38.5%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で2/15例 (13.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐及び下痢各1例 (6.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (SPD422-IV-102試験)

有害事象は、本薬群で4/15例 (26.7%)、本薬/ジゴキシン群で4/15例 (26.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で3/15例 (20.0%)、本薬/ジゴキシン群で3/15例 (20.0%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、本薬群の頭痛3例 (20.0%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (SPD422-103試験)

有害事象は、重度腎機能障害患者で3/10例 (30.0%)、健康成人で3/10例 (30.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、重度腎機能障害患者で1/10例 (10.0%)、健康成人で3/10例 (30.0%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、健康成人の悪心3例 (30.0%)、頭痛2例 (20.0%) であり、このうち頭痛1例はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (SPD422-104試験)

有害事象は、中等度肝機能障害患者で6/10例 (60.0%)、健康成人で3/10例 (30.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、中等度肝機能障害患者で4/10例 (40.0%)、健康成人で1/10例 (10.0%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、中等度肝機能障害患者の血小板数減少4例 (40.0%)、健康成人の頭痛2例 (20.0%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (SPD422-107試験)

有害事象は、本薬群で15/18例 (83.3%)、本薬/アスピリン群で11/18例 (61.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で13/18例 (72.2%)、本薬/アスピリン群で11/18例 (61.1%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、本薬群の頭痛10例 (55.6%)、体位性めまい6例 (33.3%)、処置後局所反応4例 (22.2%)、本薬/アスピリン群の頭痛10例 (55.6%)、浮動性めまい及び体位性めまい各4例 (22.2%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (SPD422-109試験)

有害事象は、絶食下投与時で23/35例 (65.7%)、食後投与時で19/34例 (55.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、絶食下投与時で22/35例 (62.9%)、食後投与時で19/34例 (55.9%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、絶食下投与時の頭痛19例 (54.3%)、食後投与時の動悸12例 (35.3%)、頭痛8例 (23.5%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (SPD422-110試験)

有害事象は、本薬群で24/31例 (77.4%)、本薬/アスピリン群で13/29例 (44.8%)、プラセボ/アスピリン群で6/29例 (20.7%)、プラセボ群で6/31例 (19.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で22/31例 (71.0%)、本薬/アスピリン群で13/29例 (44.8%)、プラセボ/アスピリン群で2/29例 (6.9%)、プラセボ群で4/31例 (12.9%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、本薬群の頭痛14例 (45.2%)、動悸10例 (32.3%)、本薬/アスピリン群の動悸11例 (37.9%)、頭痛7例 (24.1%)、プラセボ/アスピリン群の頭痛3例 (10.3%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で1/31例 (3.2%)、プラセボ群で1/31例 (3.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では動悸1例 (3.2%)、プラセボ群では不眠症1例 (3.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅰ相試験 (SPD422-111試験)

有害事象は、0.5mg群で13/59例 (22.0%)、2.5mg群で49/60例 (81.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.5mg群で11/59例 (18.6%)、2.5mg群で49/60例 (81.7%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、0.5mg群の頭痛12例 (20.3%)、2.5mg群の頭痛44例 (73.3%)、悪心17例 (28.3%)、浮動性めまい14例 (23.3%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5mg群で1/60例 (1.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、心電図T波逆転1例 (1.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (SPD422-202試験)

有害事象は、小児/青年患者 (15歳以下) で9/17例 (52.9%)、青年/成人患者 (16歳以上) で12/18例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、小児/青年患者で3/17例 (17.6%)、青年/成人患者で6/18例 (33.3%) に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は、小児/青年患者の発熱、頭痛及び鼻出血各2例 (11.8%)、青年/成人患者の動悸3例 (16.7%)、疲労、浮動性めまい及び尿失禁各2例 (11.1%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、小児/青年患者で1/17例 (5.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、故意の中毒1例 (5.9%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (SPD422-203試験)

有害事象は、若年ET患者 (18~50歳) で3/12例 (25.0%)、高齢ET患者 (65歳以上) で0/12例 (0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、若年ET患者で1/12例 (8.3%) に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は、若年ET患者の尿路感染2例 (16.7%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (SPD422-403試験)

有害事象は、本薬群で56/76例 (73.7%)、HU群で48/70例 (68.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で34/76例 (44.7%)、HU群で30/70例 (42.9%) に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は、本薬群の頭痛19例 (25.0%)、動悸18例 (23.7%)、高血圧9例 (11.8%)、HU群の貧血8例 (11.4%)、白血球減少症7例 (10.0%) であり、このうち、本薬群の頭痛3例はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象は、本薬群で15/76例 (19.7%)、HU群で10/70例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群では虚血性脳卒中3例 (3.9%)、失語症、脳梗塞、神経学的代償不全、脳血管炎、無力症、突然死、不安定狭心症、左室不全、頻脈、耳感染、喉頭炎、敗血症、クローン病、上部消化管出血、高血圧クリーゼ、肺塞栓症、呼吸窮迫、鉄欠乏性貧血、高血糖、2型糖尿病、外傷性血腫、卵巣嚢胞、腺様嚢胞癌及び膀胱癌各1例 (1.3%)、HU群では単径ヘルニア、痔瘻、強皮症、深部静脈血栓症、汎血球減少症、足骨折、外傷性切断、乳癌、悪性黒色腫及び悪性神経線維鞘腫各1例 (1.4%) であり、このうち、本薬群の突然死、左室不全及び外傷性血腫各1例、HU群の強皮症及び汎血球減少症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で14/76例 (18.4%)、HU群で12/70例 (17.1%)

に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では頭痛3例 (3.9%)、動悸、紅痛症、高血圧クリーゼ、胸痛各2例 (2.6%)、脳血管炎、突然死、大動脈弁閉鎖不全症、左室不全、下痢、便秘、高血圧、回転性めまい及び高血糖各1例 (1.3%)、HU群では貧血2例 (2.9%)、無力症、発熱、扁桃炎、上腹部痛、アフタ性口内炎、強皮症、高血圧、深部静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎、発疹、斑状出血、そう痒症、足骨折及び悪性神経線維鞘腫各1例 (1.4%) であり、このうち、本薬群の頭痛及び動悸各2例、胸痛、突然死、左室不全、下痢、便秘、紅痛症、高血圧クリーゼ及び回転性めまい各1例、HU群の貧血2例、そう痒症、強皮症、発疹、深部静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎、無力症、上腹部痛、扁桃炎、足骨折、悪性神経線維鞘腫、高血圧、発熱、アフタ性口内炎及び斑状出血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第 I 相試験 (1772試験)

発現率が20%以上の有害事象は、2mg群の頭痛3例 (50.0%)、浮動性めまい及び高揚感各2例 (33.3%)、5mg群の頭痛7例 (77.8%)、浮動性めまい5例 (55.6%)、悪心及び胸部絞扼感各2例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(16) 海外第 I 相試験 (1773試験)

有害事象は、3/6例 (50.0%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、頭痛2例 (33.3%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(17) 海外第 I 相試験 (1774試験)

有害事象は認められなかった。

(18) 海外第 I 相試験 (13970-103試験)

有害事象は、絶食下投与で15/27例 (55.6%)、食後投与で15/28例 (53.6%)、全試験期間で20/28例 (71.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、17/28例 (60.7%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、絶食下投与の頭痛8例 (29.6%)、食後投与の頭痛10例 (35.7%)、全試験期間の頭痛14例 (50.0%)、疲労6例 (21.4%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/28例 (3.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、レンサ球菌性咽頭炎1例 (3.6%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

(19) 海外第 I 相試験 (13970-107A試験)

有害事象は、4/5例 (80.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

発現率が20%以上の有害事象は、鼻閉4例 (80.0%)、咽頭痛3例 (60.0%)、咳嗽、頭痛及び間欠性頭痛各2例 (40.0%)、胸部絞扼感、咽喉乾燥、間欠性筋痛、鼻出血、喉のかゆみ、副鼻腔圧迫感及び喘鳴各1例 (20.0%) であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(20) 海外第 I 相試験 (13970-106試験)

有害事象は、1mg群で0/3例 (0%)、2mg群で3/3例 (100%) に認められ、治験薬との因果

関係が否定できない有害事象は、2mg群で3/3例（100%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、2mg群の頭痛及び悪心/消化障害各3例（100%）、嘔吐、傾眠状態、軟便、ほてり、失神寸前の状態、頭部ふらふら感及び悪寒各1例（33.3%）であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(21) 海外第 I 相試験 (1775試験)

有害事象は、0.5mg 1日2回投与群で3/6例（50.0%）、1mg 1日2回投与群で2/6例（33.3%）、1mg 1日1回投与群で7/9例（77.8%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、1mg 1日1回投与群の頭痛5例（55.6%）、悪心3例（33.3%）、嘔吐2例（22.2%）であり、このうち、1mg 1日1回投与群の悪心及び嘔吐各1例（11.1%）はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(22) 海外第 I 相試験 (1776試験)

有害事象は、3/10例（30.0%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、動悸2例（20.0%）であり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/10例（10.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭部ふらふら感/悪心/動悸/頻脈/錯感覚/脱力1例（10.0%）であった。

(23) 海外第 I 相試験 (1777試験)

有害事象は認められなかった。

(24) 海外第 II 相試験 (700-012試験)

有害事象は、35/35例（100%）に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官分類 (COSTART ^{*1})	発現率が10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 35例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	2 ^{*2}
全身系		
頭痛	25 (71.4)	6 (17.1)
疼痛	16 (45.7)	0
無力症	11 (31.4)	1 (2.9)
腹痛	10 (28.6)	0
背部痛	9 (25.7)	1 (2.9)
胸痛	8 (22.9)	1 (2.9)
事故による外傷	6 (17.1)	0
倦怠感	6 (17.1)	0
頸部痛	6 (17.1)	0
悪寒	4 (11.4)	1 (2.9)
心・血管系		
動悸	15 (42.9)	0
頻脈	8 (22.9)	0
体位性低血圧	4 (11.4)	1 (2.9)
片頭痛	4 (11.4)	0

器官分類 (COSTART*1)	例数 (%)	
	本薬群 35例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血管拡張術	4 (11.4)	0
消化器系		
悪心	16 (45.7)	0
鼓腸	11 (31.4)	1 (2.9)
下痢	10 (28.6)	0
消化不良	8 (22.9)	0
嘔吐	5 (14.3)	0
食欲不振	4 (11.4)	1 (2.9)
便秘	4 (11.4)	0
血液・リンパ系		
貧血	8 (22.9)	1 (2.9)
斑状出血	4 (11.4)	0
代謝・栄養系		
浮腫	7 (20.0)	1 (2.9)
末梢性浮腫	5 (14.3)	0
体重減少	4 (11.4)	0
筋・骨格系		
関節痛	6 (17.1)	0
神経系		
浮動性めまい	12 (34.3)	1 (2.9)
錯感覚	7 (20.0)	0
うつ病	5 (14.3)	0
傾眠	4 (11.4)	0
呼吸器系		
鼻出血	8 (22.9)	2 (5.7)
呼吸困難	8 (22.9)	0
咳嗽増加	5 (14.3)	0
呼吸障害	5 (14.3)	0
鼻炎	4 (11.4)	0
副鼻腔炎	4 (11.4)	0
皮膚・皮膚付属器		
皮膚障害	10 (28.6)	0
発疹	4 (11.4)	0
発汗	4 (11.4)	0
蕁麻疹	4 (11.4)	0
特殊感覚器系		
視覚異常	5 (14.3)	0

*1 : Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (以下、「COSTART」)、FDAにより作成された有害事象用語。

*2 : データ集計は実施されず不明。

重篤な有害事象は、10/35例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、歯周膿瘍、食欲不振、胆石症、消化管出血、錯乱、喘息、失明、尿失禁、特発性骨折/痙攣及び新生物/視神経乳頭浮腫/腎機能異常各1例 (2.9%) であり、このうち、腎機能異常1例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/35例 (17.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭痛2例 (5.7%)、頻脈、鼓腸、浮動性めまい/視覚障害/皮膚障害及び協調運動異常/健忘/弱視各1例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(25) 海外第Ⅱ相試験 (700-014試験)

有害事象は、251/274例 (91.6%) に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官分類 (COSTART)	発現率が10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 274例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	251 (91.6)	78 (28.5)
全身系		
頭痛	150 (54.7)	26 (9.5)
無力症	88 (32.1)	8 (2.9)
腹痛	61 (22.3)	9 (3.3)
疼痛	55 (20.1)	4 (1.5)
心・血管系		
動悸	100 (36.5)	1 (0.4)
消化器系		
下痢	98 (35.8)	5 (1.8)
鼓腸	33 (12.0)	2 (0.7)
悪心	32 (11.7)	1 (0.4)
代謝・栄養系		
浮腫	69 (25.2)	3 (1.1)
末梢性浮腫	32 (11.7)	1 (0.4)
神経系		
浮動性めまい	48 (17.5)	2 (0.7)
呼吸器系		
呼吸困難	36 (13.1)	8 (2.9)

重篤な有害事象は、27/274例 (9.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛6例 (2.2%)、胸痛及び呼吸困難各3例 (1.1%)、肺炎、末梢性浮腫及び浮動性めまい各2例 (0.7%)、心拡大、出血、水腎症、低血圧、筋無力症、尿失禁、直腸障害、無力症、錯乱、浮腫、鼓腸、健忘、錯感覚、気胸、嘔吐、頻尿、前立腺癌、特発性骨折、下痢、心停止、心筋梗塞、脳血管発作、胸痛、食道出血、肺疾患及び乳癌各1例 (0.4%) であり、このうち、腹痛2例、下痢及び鼓腸各1例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は39/274例 (14.2%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭痛12例 (4.4%)、浮腫及び下痢各8例 (2.9%)、動悸7例 (2.6%)、腹痛6例 (2.2%)、無力症3例 (1.1%)、食欲不振、嘔吐及び心不全各3例 (1.1%)、錯乱2例 (0.7%) であった。

(26) 海外第Ⅲ相試験 (13970-301試験)

血小板血症に伴う二次症状と判断された有害事象は、2,063/3,660例 (56.4%) に認められた。血小板血症に関連しないと判断された有害事象は、2,832/3,660例 (77.4%) に認められ、このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1,411/3,660例 (38.6%) に認められた。

発現率が10%以上の血小板血症に伴う二次症状と判断された有害事象は認められなかった。発現率が10%以上の血小板血症に関連しないと判断された有害事象は、頭痛NOS 797例 (21.8%)、動悸435例 (11.9%)、下痢478例 (13.1%)、体液貯留468例 (12.8%)、悪心430例 (11.7%)、腹痛365例 (10.0%) であり、このうち、頭痛NOS 118例 (3.2%)、腹痛56例 (1.5%)、下痢39例 (1.1%)、体液貯留34例 (0.9%)、悪心30例 (0.8%)、動悸13例 (0.4%) はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象は、961/3,660例 (26.3%) に認められた。2%以上に認められた重篤な有害

事象は、脳血管発作189例（5.2%）、肺炎NOS 84例（2.3%）、うっ血性心不全79例（2.2%）、胃腸出血NOS 75例（2.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、397/3,660例（10.8%）に認められた。

(27) 海外第Ⅲ相試験（700-999試験）

有害事象は、166/242例（68.6%）に認められた。

発現率10%以上の有害事象は、頭痛69例（28.5%）、動悸及び悪心各35例（14.5%）、浮腫33例（13.6%）、下痢26例（10.7%）、腹痛25例（10.3%）であり、このうち、頭痛16例（6.6%）、腹痛及び悪心各3例（1.2%）、動悸及び下痢各2例（0.8%）、浮腫1例（0.4%）はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象は、11/242例（4.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、頭痛及び下痢各2例（0.8%）、失神、敗血症、肺炎、単核球症、腹痛、鼓腸、下痢、悪心、膵炎、腎機能不全、うっ血性心不全、頻脈、腸閉塞及び胆嚢切除各1例（0.4%）であり、このうち、下痢、腹痛、鼓腸、頻脈及び頭痛各1例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、26/242例（10.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭痛8例（3.3%）、うっ血性心不全及び悪心各4例（1.7%）、頻脈3例（1.2%）、下痢、体液貯留及び息切れ各2例（0.8%）、動悸、腹痛、不整脈、霧視、心筋症、脳症、指の錯感覚、浮動性めまい、鼻出血、疲労、胃腸症状、腕の熱感、充血、虚血、頭部ふらふら感、ヘモグロビン低値、肺浸潤、精神錯乱、頸部痛、発疹、痙攣発作、視覚障害及び嘔吐各1例（0.4%）であった。

(28) 海外第Ⅳ相試験（SPD422-401試験）

有害事象^{*1}は、本薬単独群で227/1,098例（20.7%）、本薬/他の抗悪性腫瘍剤併用群で59/426例（13.8%）、他の抗悪性腫瘍剤投与群で613/2,889例（21.2%）、ET治療なし群で112/646例（17.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象^{*2}は、本薬投与時で35/1,270例、他の抗悪性腫瘍剤投与時で67/3,047例に認められた。

*1：事前に規定した事象。心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、心筋症、他の心血管系症状、脳卒中/一過性脳虚血発作、重症度が高度の皮膚粘膜障害（水疱性皮疹又は潰瘍等）、肺高血圧症、肺線維症/間質性肺炎、深部静脈血栓症又はその他の静脈血栓塞栓性事象（バッド・キアリ症候群、腸管虚血又は門脈血栓症等）、膵炎、間欠性跛行、手指虚血、転化、重大な出血性事象、横紋筋融解症、筋肉痛、血液系以外の悪性腫瘍、死亡、妊娠、又は現行のET療法に関連がある重篤な有害事象と定義した。

*2：本薬/他の抗悪性腫瘍剤併用群の患者は、本薬投与時と他の抗悪性腫瘍剤投与時の両方に含めた。

(29) 海外第Ⅳ相試験（SPD422-702試験）

副作用は、81/175例（46.3%）に認められた。発現率が10%以上の副作用は、動悸23例（13.1%）、頭痛19例（10.9%）であり、このうち、頭痛2例（1.1%）はGrade 3以上であった。

重篤な副作用は、8/175例（4.6%）に認められた。認められた重篤な副作用は、高血圧クリーゼ2例（1.1%）、貧血、狭心症、心不全、動悸、脳血管発作、頭痛及び肺動脈性肺高血圧症1例（0.6%）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、29/175例（16.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、動悸7例（4.0%）、頭痛5例（2.9%）、末梢性浮腫3例（1.7%）、頻脈、回転性めまい、腹痛、筋肉痛及び高血圧クリーゼ各2例（1.1%）、貧血、狭心症、心不全、耳鳴り、視力障害、便秘、下痢、嚥下障害、胃腸障害、悪心、胸痛、顔面浮腫、倦怠感、体重減少、関節痛、筋痙攣、脳血管発作、急性腎不全、鼻出血、肺動脈性肺高血圧症、脱毛症、そう痒症、発疹、顔面腫脹及び高血圧各1例（0.6%）であった。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本態性血小板血症に対する本薬の一定の有効性は示され、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。本薬は、血小板を産生する巨核球の形成(造血前駆細胞からの分化及び成熟)及び血小板産生を選択的に阻害することにより、血小板数減少作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、本態性血小板血症に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 7 月 23 日

I. 申請品目

[販売名] アグリリンカプセル 0.5mg
[一般名] アナグレリド塩酸塩水和物
[申請者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 11 月 22 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、ヒドロキシカルバミド（以下、「HU」）に対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子（血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ 超、60 歳超、又は血栓出血性事象の既往歴のいずれかを 1 つ以上）を有する本態性血小板血症（以下、「ET」）患者を対象とした国内第 III 相試験（SPD422-308 試験、以下、「308 試験」）において、主要評価項目とされたアナグレリド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）の血小板数反応率* [95%信頼区間] は 67.9% [53.7%, 80.1%] (36/53 例) であったことから、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

*：本薬の投与開始後 3 カ月以降において、血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認され、その時点から 4 週間後の測定においても血小板数が $60.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満であることが確認された患者の割合。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、心臓障害、QT/QTc 延長、間質性肺疾患、血栓出血性事象、血液毒性及び頭痛であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えるものの、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、308 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、添付文書の臨床試験成績の項に 308 試験に組み入れられた患者の詳細（HU による治療歴、血栓出血性事象のリスク因子に関する規定等）を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり、「本態性血小板血症」と設定する

ことが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5mgかつ1日用量として10mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用する。こと。（「臨床成績」の項参照）
- 本薬による治療中は血小板数を定期的に観察すること。
- 1日用量として7mgを超えて検討された本邦での試験成績はない。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害を有する患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

また、審査報告(1)の作成時点において申請者に確認中であった、本薬の休薬又は投与中断後に血小板数の反跳現象が認められた患者における血小板数の推移等の詳細について、申請者は以下のように回答した。

ET患者を対象として、本薬投与中止時の血小板数の反跳現象を検討した試験は実施していないものの、骨髄増殖性疾患患者を対象とした700-014試験において、本薬投与中断時と投与再開時の血小板数が得られていた患者のうち、1例において反跳現象が認められた（血小板数：投与前 $78.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、投与中断時 $58.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、投与中断9日後 $109.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）。なお、当該患者において本薬投与中止後の血小板数の増加に関連すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 308試験における本薬の増量方法及び本薬投与後の血小板数の経時推移については、本薬の使用に際して有用な情報であることから、適切に医療現場に情報提供することが望ましい。

機構は、以下のように考える。

本薬の休薬又は投与中断後に認められた血小板数の反跳現象と安全性との関連について結論付けることは困難であるものの、ET患者においては血小板数を減少させ、血栓出血性事象の発現率を低減させることが重要であることを踏まえると、本薬の休薬又は投与中断後に反跳現象が認められた患者における血小板数の推移等の詳細については、資材等を用

いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべてのET患者を対象とし、調査予定例数435例、観察期間を1年間とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、心臓障害を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人ET患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、本薬が投与されたET患者全例を対象とした製造販売後調査を行い、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性等の情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、以下の点について検討する必要があると判断した。

- 重点調査項目及び観察期間については、ET患者を対象とした国内外の臨床試験における各有害事象の重症度、重篤性、発現時期等を考慮した上で再検討すること。
- 日本人ET患者の臨床試験において1日用量として7mgを超えて検討された試験成績がないことから、1日用量として7mg超での投与時の安全性の情報についても収集し、適切に医療現場に提供すること。
- 目標症例数の設定については、一定期間内での本薬の投与対象となる推定患者数についても考慮した上で検討すること。
- 中間及び最終の調査結果を踏まえて、さらなる調査の必要性等について再検討すること。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- ①肝機能障害を合併した症例における安全性情報、②抗血栓剤（血小板凝集阻害剤、抗凝固剤、血栓溶解剤）、QT/QTc延長作用を有する薬剤等の併用薬剤の使用状況、並びに③前治療に関する情報（前治療の有無、治療内容、不応性・不耐容等）について収集し、医療現場に情報提供することが望ましい。

機構は、上記の議論を踏まえ、本調査計画の再検討を指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目は、心臓障害に加えて、QT/QTc延長、間質性肺疾患及び血栓出血性事象を設定する。
- 観察期間は、1年と設定する。
- 目標症例数は、474例と設定する。なお、本調査においては一定の症例数が集積された時点で中間集計を行う予定であり、中間及び最終の調査結果を踏まえて、解析対象症例数の追加、更なる調査の要否等を検討する。また、本調査で得られた安全性等の情報については速やかに医療現場に提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 心臓障害 QT/QTc 延長 間質性肺疾患 血栓出血性事象 血液毒性 頭痛 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者での使用 	<ul style="list-style-type: none"> 高用量投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（全例調査、計画の骨子（案）は下表参照） 製造販売後臨床試験（SPD422-309 試験の継続） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	ET 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	474 例（販売開始 2 年間に本薬を使用した患者全例）
主な調査項目	重点調査項目：心臓障害、QT/QTc 延長、間質性肺疾患及び血栓出血性事象 上記以外の主な調査項目：患者背景（原疾患に関する病歴、前治療歴、臨床症状、肝機能障害の合併の有無、併用薬の有無等）、本薬投与量の推移、臨床検査値（血小板数等）及び重点調査項目以外の有害事象の発現状況等

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。

頁	行	訂正前	訂正後
7	19	100 倍超	74 倍超

IV. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵

守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 本態性血小板血症

[用法・用量] 通常、成人にはアナグレリドとして1回0.5mgを1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として0.5mgずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として2.5mgかつ1日用量として10mgを超えないこと

[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。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤は目標血小板数未満に維持される必要最小限の用量で使用すること。
- (2) 本剤による治療中は血小板数を定期的に観察すること。
- (3) 1日用量として7mgを超えて検討された本邦での試験成績はない。
- (4) 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度の肝機能障害を有する患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。