

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ムルプレタ錠3mg
[一 般 名] ルストロンボパグ
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 17 日

[審議結果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 17 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ムルプレタ錠 3 mg

[一 般 名] ルストロンボパグ

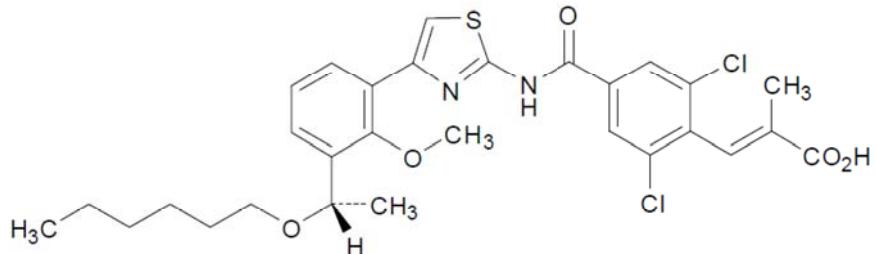
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 12 月 17 日

[剤形・含量] 1錠中、ルストロンボパグを 3 mg 含有するフィルムコーティング錠

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式 : C₂₉H₃₂Cl₂N₂O₅S

分子量 : 591.55

化学名 :

(日本名) (2E)-3- {2,6-ジクロロ-4- [(4- {3- [(1S)-1- (ヘキシルオキシ) エチル]-2-メトキシフェニル} -1,3-チアゾール-2-イル) カルバモイル] フェニル} -2-メチル-2-プロペノ酸

(英 名) (2E)-3- {2,6-Dichloro-4- [(4- {3- [(1S)-1- (hexyloxy) ethyl]-2-methoxyphenyl} -1,3-thiazol-2-yl) carbamoyl] phenyl} -2-methylprop-2-enoic acid

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 8 月 17 日

[販 売 名] ムルプレタ錠 3 mg

[一 般 名] ルストロンボパグ

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 12 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤による待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善効果は示され、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、製造販売後調査において、医療実態下における血栓塞栓症の発現や再投与時の安全性及び有効性に関する情報等を収集することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤について、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] 待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

[用法・用量] 通常、成人にはルストロンボパグとして 3 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。

[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 27 年 6 月 23 日

I. 申請品目

[販売名]	マルプレタ錠 3 mg
[一般名]	ルストロンボパグ
[申請者名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中、ルストロンボパグを 3 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	慢性肝疾患における観血的手技前の血小板産生促進
[申請時用法・用量]	通常、成人にはルストロンボパグとして 3 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。

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

ルストロンボパグ（以下、「本薬」）は、塩野義製薬株式会社により開発された経口投与可能な低分子のトロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体作動薬である。本薬は、TPO 受容体を介して、内因性 TPO のシグナル伝達系の一部を活性化することにより、造血幹細胞及び巨核球系前駆細胞から巨核球への増殖及び分化を促進し、その結果として血小板産生を促進すると考えられる。慢性肝疾患では、内因性 TPO の産生低下、骨髄機能の低下及び脾腫等の様々な要因により血小板数の減少が認められる場合が多く、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者では、観血的手技の度に出血予防のための血小板輸血が必要となる可能性がある。本薬は、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者が待機的な観血的手技を受ける際に計画的に血小板を増加させることにより血小板製剤の代替となる医薬品として開発された。

本邦では、20■ 年より塩野義製薬株式会社により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験の成績を主要な根拠として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、海外では、2015 年 5 月現在、本薬が承認されている国又は地域はない。

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～微黄白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、融点、分配係数、比旋光度、異性体及び結晶多形について検討されている。原薬には、エナンチオマーである R 体及び幾何異性体である Z 異性体が存在する。また、結晶多形（■、■、■、■）が確認されているが、実生産における原薬の製造方法では ■

■のみが生成されることが確認されている。

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

2) 製造方法

原薬は

及び

■を出発物質として ■工程により合成され、■工程を経て製造される。step ■及びstep ■が重要工程とされており、重要中間体として、■

■及び
■が管理されている。

また、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の手法により以下の検討がなされている。

- ・ 重要品質特性（CQA）の設定
- ・ 重要工程パラメータ（CPP）の特定

3) 原薬の管理

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

4) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1：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	実生産スケール 3 ロット	30°C	65%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） ^a	18 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

a：遮光下で実施された

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、遮光して室温保存するとき ■カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬を3mg含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニ

トール、結晶セルロース、酸化マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三二酸化鉄及びタルクが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、コーティング及び充てん・表示・包装の工程により製造される。[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程が重要工程とされ、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程及び充てん・表示・包装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（目視）、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、[REDACTED]、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 : 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	パイロットスケール 3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装 ^a	18 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

PTP : Press Through Package、a : [REDACTED]

製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP 包装 ([REDACTED]
[REDACTED]) し、室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] 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と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

①ヒトトロンボポエチン受容体発現細胞における増殖作用（添付資料 4.2.1.1-01、11）

マウスインターロイキン-3（以下、「IL-3」）依存性 ProB 細胞株である Ba/F3 細胞にヒトトロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体を発現させた細胞（以下、「Ba/F3-hMpl 細胞」）又はヒト TPO 受容体を発現していない Ba/F3 細胞を、ルストロンボパグ（以下、「本薬」）4.88～5000 nM 及び遺伝子組換えヒト TPO（以下、「rhTPO」）0.00488～5 nM を添加した培

地中、37°Cで3日間培養し、増殖活性を検討した（n=6）。rhTPO 添加群の最大増殖活性の平均値を100%とし、相対増殖活性が50%に達する濃度をEC₅₀と定義したとき、本薬のEC₅₀値は84.0 nM、rhTPOのEC₅₀値は0.08 nMであった。ヒトTPO受容体を発現していないBa/F3細胞に対しては、本薬及びrhTPOは増殖活性を示さなかった。同様に、Ba/F3-hMpl細胞を、本薬の血漿中代謝物であるルストロンボパグ-脱ヘキシル体244～250000 nM、ルストロンボパグ-5-ケト体61～62500 nM及びrhTPO 0.00488～5 nMを添加した培地中で培養し、増殖活性を検討したところ、それぞれのEC₅₀値は、34861.0、555.7及び0.14 nMであった（n=6）。

②各種サイトカイン依存性細胞株に対する増殖作用（添付資料4.2.1.1-02）

ヒトエリスロポエチン（以下、「EPO」）受容体を発現させたBa/F3細胞（Ba/F3-hEPOR細胞）、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）依存性細胞株であるNOMO-1細胞、並びにヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）及びヒトIL-3依存性細胞株であるTF-1細胞を、本薬0.0003～3 μMを添加した培地中、37°Cで3～4日間培養し、増殖活性を検討した（n=6）。いずれの細胞に対しても本薬は増殖活性を示さなかった。

③ウエスタンブロッティング法によるシグナル伝達経路の解析（添付資料4.2.1.1-03）

Ba/F3-hMpl細胞を本薬3 μM又はrhTPO 1 nMを添加した培地中、37°Cで15分間培養した後、ヤヌスキナーゼ（以下、「JAK」）2、シグナル伝達性転写因子（以下、「STAT」）3、STAT5及びp44/42マイトジエン活性化プロテインキナーゼ（以下、「MAPK」）のリン酸化をウエスタンブロッティング法により測定した結果、本薬はrhTPOと同様にJAK2、STAT3、STAT5及びp44/42MAPKのリン酸化を促進した。

④ヒト造血細胞に対する作用（添付資料4.2.1.1-04～05）

ヒト骨髓由来CD34陽性細胞を、本薬及び光学異性体である（+）-ルストロンボパグ0.0923～9.23 μM並びにrhTPO 1.846 nMを添加した培地中、37°Cで12日間培養し、巨核球コロニー形成能を検討した（n=6）。巨核球コロニー形成細胞数が、rhTPO添加群における巨核球コロニー形成細胞数の平均値の半分に達する濃度をEC₅₀と定義したとき、本薬及び（+）-ルストロンボパグのEC₅₀値は、それぞれ0.31及び0.19 μMであった。ただし、原薬中に含まれる（+）-ルストロンボパグは微量であり、また、生体内では本薬から（+）-ルストロンボパグへのキラル反転は生じない。同様の方法で、エルトロンボパグのヒト骨髓由来CD34陽性細胞に対する巨核球コロニー形成能を検討したところ、EC₅₀値は0.86 μMであった。

2) *In vivo* 試験

マウスTPO受容体の膜貫通部位をヒト型に改変したキメラTPO受容体遺伝子をノックインしたマウス（以下、「TPOR-Ki/Shiマウス」）を用いて、本薬の血小板造血作用、それを裏付ける骨髄での巨核球産生亢進及び付随するその他の変化の有無を検討した。

①血小板造血作用（添付資料4.2.1.1-06～08）

雌TPOR-Ki/Shiマウス（12週齢）に、本薬0.3、1、3及び10 mg/kg/日、エルトロンボパ

グ 2、10、50 mg/kg/日あるいは媒体（0.5%メチルセルロース（以下、「MC」）水溶液）を1日1回21日間反復経口投与し、眼窩静脈より採血し、血小板数を測定した（n=8）。0.3 mg/kg/日以上の本薬及び10 mg/kg/日以上のエルトロンボパグ群では、8日目から用量依存的に媒体群に比べ有意な血小板数の増加が惹起され、血小板数は22日目まで経日的に增加了。また、TPOR-Ki/Shi マウス（10週齢）に本薬0.3、1及び3 mg/kg/日又は媒体（0.5%MC 水溶液）を6週間反復経口投与したとき、0.3 mg/kg/日の用量では8日目以降、1及び3 mg/kg/日の用量でも29日目以降、血小板数はほぼ一定の値で推移した（n=10）。

②巨核球産生亢進作用とその他の変化（添付資料 4.2.1.1-09）

雌TPOR-Ki/Shi マウス（10～11週齢）に、本薬0.3及び10 mg/kg/日、エルトロンボパグ10及び50 mg/kg/日あるいは媒体（0.5%MC 水溶液）を1日1回21日間反復経口投与し、最終投与翌日（22日目）に腹部大静脈より採血した（n=12）。媒体群に比べ、本薬10 mg/kg/日群及びエルトロンボパグ50 mg/kg/日群では、有意な血小板数の増加、赤血球数（以下、「RBC」）、ヘモグロビン（以下、「Hb」）量及びヘマトクリット（以下、「Ht」）値の有意な減少が認められた（表3）。また、これらの群では、骨髄の巨核球数の計測（n=9～10）において骨髄中の巨核球数の有意な増加、病理組織学的検査（n=9～10）において本薬群では肺や肝臓に、エルトロンボパグ群では肺に、巨核球の増加も認められた。血液化学的検査（n=3～4）では乳酸脱水素酵素（LDH）活性の軽度な上昇傾向がみられた。血液凝固系検査（n=4）では、いずれの投与群でも媒体群と比べて特記すべき変化は認められなかった。

表3：血小板造血作用及び赤血球系パラメータの変動

投与群	血小板数（×10 ⁴ /μL）	RBC（×10 ⁶ /μL）	Hb（g/dL）	Ht（%）
媒体	167.7±8.5	9.51±0.52	14.8±0.9	44.0±2.6
本薬 0.3 mg/kg/日	186.4±4.1	9.02±0.08	14.0±0.2	41.9±1.0
本薬 10 mg/kg/日	458.3±31.5**	8.64±0.28*	13.4±0.5*	39.9±1.6*
エルトロンボパグ 10 mg/kg/日	213.7±16.9	9.13±0.22	14.2±0.3	42.5±0.6
エルトロンボパグ 50 mg/kg/日	496.9±63.9**	8.75±0.26*	13.9±0.3	40.9±0.6*

平均値±標準偏差（n=4）

** : p <0.01（媒体群との Dunnett's test による比較）、* : p<0.05（媒体群との Dunnett's test による比較）

3) TPOR-Ki/Shi マウスを用いた薬物動態/薬力学解析（添付資料 4.2.1.1-10）

TPOR-Ki/Shi マウスに本薬0.3、1、3及び10 mg/kg/日を21日間反復経口投与したときの血小板数のデータ並びに本薬0.3、3及び10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度のデータを用いて、8、15又は22日目の血小板増加率（8、15又は22日目の血小板数/0日目の血小板数）と血漿中本薬濃度との関係を最大薬理活性（E_{max}）モデルにて検討した。血小板増加率は、時間0から無限大までの血漿中薬物濃度一時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-inf}」）及び最高血漿中薬物濃度（以下、「C_{max}」）と相関した。また、血小板増加率が1.5であったときのAUC_{0-inf}及びC_{max}は、0.664、0.639及び0.529 μg·hr/mL（8、15及び22日目、以下同順）並びに0.0662、0.0642及び0.0555 μg/mLであった。

(2) 副次的薬理試験

1) 造血系コロニー形成能に与える影響（添付資料 4.2.1.2-01）

ヒト骨髓由来 CD34 陽性細胞に、本薬（0.25 及び 1 μM ）と遺伝子組換えヒト EPO（以下、「rhEPO」）（0.05 及び 3 U/mL）又は遺伝子組換えヒト G-CSF（以下、「rhG-CSF」）（1 及び 10 ng/mL）を添加後、37°Cで 14 日間培養し、形成されるコロニー数により、本薬がヒト EPO 及びヒト G-CSF の造血系コロニー形成に与える影響を検討した（n=6）。本薬は、いずれの濃度においても赤血球系コロニー及び顆粒球・マクロファージ系コロニーを形成させなかった。また、本薬を rhEPO 又は rhG-CSF と併用したとき、rhEPO 単独で形成される赤血球コロニー数又は rhG-CSF 単独で形成される顆粒球・マクロファージ系コロニー数に、本薬の併用による影響は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-01）

雄 Sprague-Dawley 系（以下、「SD」）ラット（6 週齢）に本薬 40、200 及び 1000 mg/kg 又は媒体（Tween 80 を 5%含有するポリエチレングリコール 400（以下、「PEG 400/Tween 80」））を単回経口投与後、行動及び一般症状への影響を機能観察総合評価法にて検討した（n=8）。40 及び 1000 mg/kg 群では、投与 1 又は 2 時間後に媒体群に対して有意な自発運動量の亢進が認められたが、その変化は投与前の自発運動量を下回る、軽度かつ一過性のものであり、200 mg/kg 群では有意な変化は観察されなかった。その他のいずれの一般症状及び行動の観察項目にも、本薬に起因すると考えられる変化は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす作用

① *In vitro* 試験

i) hERG チャネル発現細胞のイオン電流に対する作用（添付資料 4.2.1.3-04）

本薬 0.1、1 及び 10 μM （0.06、0.59 及び 5.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を、human ether-a-go-go-related gene（以下、「hERG」）チャネルを発現させた HEK293 細胞に添加し、遅延整流 K⁺電流を測定した（n=5）。本薬は 0.1、1 及び 10 μM で、テールピーク電流をそれぞれ 17.0、29.0 及び 38.3%と有意に抑制し、推定 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）は 70.04 μM （41.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。

ii) モルモット乳頭筋標本の心筋活動電位に対する作用（添付資料 4.2.1.3-03）

本薬 0.1、1 及び 10 μM （0.06、0.59 及び 5.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を、雄 Hartley 系モルモット（4～5 週齢）から摘出した右心室乳頭筋標本に添加し、0.5 Hz 電気刺激時に観察される活動電位波形から、活動電位振幅、静止膜電位、脱分極最大立ち上がり速度、並びに 30%及び 90%再分極時の活動電位持続時間（以下、「APD₃₀」及び「APD₉₀」）を測定した（n=5）。本薬は、いずれの濃度においても、APD₃₀、APD₉₀、及び APD₉₀ と APD₃₀ の差である APD₃₀₋₉₀ のいずれにも影響を及ぼさなかった。

② *In vivo* 試験

i) 血圧、心拍数及び心電図に対する作用（添付資料 4.2.1.3-02）

雄ビーグルイヌ（体重7.7～9.2kg）に、本薬100、300及び500mg/kg及び媒体（0.5%MC水溶液）を7日間の投与間隔で漸増的に経口投与し、覚醒下でテレメトリー及びホルター心電図測定法にて、投与前と投与1、2、4、8及び24時間後の血圧、心拍数並びに心電図を測定した（n=4）。本薬は、いずれの用量においても、血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響（添付資料4.2.1.3-05）

雄SDラット（6週齢）に本薬40、200及び1000mg/kg又は媒体（PEG400/Tween80）を単回経口投与し、投与前と投与1、2、4及び8時間後における呼吸数、1回換気量及び1分間当たりの換気量を、無拘束下でwhole-body plethysmograph法にて測定した（n=6）。本薬は、いずれの用量においても、いずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。

4) フォローアップ試験：PEG400/Tween80のイヌ心電図に対する影響（添付資料4.2.1.3-07、非GLP）

イヌ1カ月反復経口投与毒性試験（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）における心電図検査において本薬3及び10mg/kg/日群で第2度房室ブロックが観察されたことを踏まえ、雌ビーグルイヌ（6月齢）に0.5%MC水溶液1.5mL/kg/日（対照）、PEG400/Tween80 1.5及び5mL/kg/日を3日間反復経口投与して、各投与時の投与3時間前から投与6時間後までホルター心電図を測定し、媒体であるPEG400/Tween80の心電図への影響を検討した（n=3～4）。対照群では、投与3日間のいずれでも心電図への影響は認められなかつたが、PEG400/Tween80の1.5及び5mL/kg/日群では、投与1日目から全例で第2度房室ブロックが認められた（それぞれ37及び88回）。また、投与2及び3日目においても、全例で第2度房室ブロックが観察された（2日目：42回及び92回、3日目：43回及び129回）。心電図パラメータ（PR間隔、QRS時間、QT間隔及びQTc）の解析の結果、これらはWenckebach型の第2度房室ブロックであった。その他の心電図パラメータに関しては、PEG400/Tween80の影響は認められなかつた。

5) フォローアップ試験：本薬ナトリウム塩の28日間反復経口投与におけるイヌ心電図に対する影響（添付資料4.2.1.3-06）

本薬を本薬ナトリウム塩に、媒体（PEG400/Tween80）を注射用水にそれぞれ変更して、本薬のイヌ心電図に対する影響を検討した。雄ビーグルイヌ（7～8月齢）に媒体又は本薬ナトリウム塩200mg/kg/日を28日間反復経口投与し、投与7日前、投与開始1、7、14及び28日後にホルター心電図を測定した（媒体群n=3、本薬ナトリウム塩群n=6）。先天的に房室ブロックを有していると判断された1個体を除いた本薬ナトリウム塩群5例においては、投与7日後に2例で各1回の第2度房室ブロックが観察されたのみで、その他の時点（投与1、14及び28日後）では観察されず、発現頻度は媒体群の投与前や投与14日後よりも少なかつた。また、各投与日における心電図のPR間隔、QRS時間、QT間隔及びQTcに、媒体群と本薬ナトリウム塩群で有意差は認められなかつた。本試験における28日目の本薬のC_{max}（17.26μg/mL）は、イヌ1カ月反復経口投与毒性試験における29日目の10mg/kg/日群のC_{max}（16.05μg/mL）とほぼ同じであった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

提出されていない。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬理作用の評価に TPOR-Ki/Shi マウスを用いたことの妥当性について

申請者は、本薬の薬理作用の評価方法について以下のように説明した。本薬は *in vitro* でヒト TPO 受容体に作用するがマウス TPO 受容体には反応しないこと、類薬のエルトロンボバグの作用発現には、ヒト TPO 受容体膜貫通領域のアミノ酸配列にある 499 番目のヒスチジン（以下、「H499」）が必須である（Erickson-Miller CL et al. *Blood* 104: 2909a, 2004）こと、本薬と類似構造を持つ butyzamide も、同様の H499 を必要とする作用特異性（Nogami W et al. *Hematologica* 93: 1495-1504, 2008）を有することを踏まえ、マウス TPO 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変したキメラ TPO 遺伝子をノックインした TPOR-Ki/Shi マウスを作製し、*in vivo* で本薬の血小板造血作用を評価した。実際、TPOR-Ki/Shi マウスに本薬を 0.3 mg/kg/日以上の用量で反復経口投与すると、投与 7 日後から用量依存的に媒体群に比べ有意な血小板数の増加が認められ、また、薬物動態/薬力学解析からは、血小板増加率は AUC_{0-inf} 並びに C_{max} と相関していることが示されたことから、本評価系にて本薬のヒトでの薬効を評価できていると考える。

なお、国内反復投与試験（M0613 試験）において、健康成人（0.5 mg 群）で血小板数が 50% 増加したときの C_{max} は 0.0389 μg/mL、AUC_{0-inf} は 0.703 μg·hr/mL であり（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 日本人を対象とした反復経口投与試験」の項参照）、TPOR-Ki/Shi マウスで血小板数が 50% 増加したときの C_{max} は 0.0642 μg/mL、AUC_{0-inf} は 0.639 μg·hr/mL と、近似した数値であったことからも、TPOR-Ki/Shi マウスは臨床成績を予測するモデルとして有用であることが示唆されていると考える。

機構は、TPOR-Ki/Shi マウスを用いて種特異性が高い本薬の TPO 受容体を介した作用を検討したことは妥当であり、当該モデルマウスにおいて本薬の投与により用量依存的な血小板数の増加が認められたことに加え、*in vitro* 試験において本薬はヒト TPO 受容体に特異的に結合し、シグナル伝達を促進することが示唆されていることも踏まえると、本薬はヒトにおいても申請者が想定する機序で血小板数を増加させる可能性は示されているものと考える。

(2) 本薬の心血管系のリスクについて

イヌ 1 カ月反復経口投与毒性試験における本薬 3 及び 10 mg/kg/日群で第 2 度房室ブロックが観察されたことを踏まえ（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 3) イヌ 1 カ月経口投与毒性試験及び追加試験」の項参照）、申請者は、本薬の臨床使用における心血管系のリスクについて以下のように説明した。イヌへの 500 mg/kg までの本薬単回経口投与で、血圧、心拍数及び心電図への影響は認められず、本薬ナトリウム塩 200 mg/kg/日の 28 日間反復経口投与でも、心電図パラメータへの影響は認められなかった。モルモット乳頭筋の心筋活動電位に、本薬は 10 μM (5.92 μg/mL) の濃度まで影響を示さず、hERG 発現細胞でのテールピーク電流抑制率も 10 μM で 38.3% に留まった。一方、イヌに毒性試験での媒体である PEG 400/Tween 80 を 1.5 及び 5 mL/kg/日で 3 日間反復経口投与したところ、投与 1、2、3 日目に全例で第 2 度房室ブロックが認められ

したことから、当該所見は PEG 400/Tween 80 により発現したものであると考える。さらに、慢性肝疾患による血小板減少症患者に本薬 3 mg を反復投与した場合、投与開始 5 日目における本薬の C_{max} は 250 ng/mL であることも踏まえると（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 2) 日本人慢性肝疾患患者を対象とした国内第Ⅱ相試験」の項参照）、本薬の臨床使用において、心血管系に重篤な影響が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。

(3) 安全性薬理試験に用いた動物種の妥当性について

機構は、安全性薬理試験を本薬が薬理学的な反応を示さない動物種で実施したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、類薬のエルトロンボパグと同様、チンパンジー以外の一般的実験動物では TPO 受容体を介した薬理学的作用を示さないことが推測されるが、チンパンジーを使用した安全性薬理試験は、その背景データが乏しいこと、検討方法に限りがあること等を考慮して実施しなかった。一方、非臨床試験で汎用されている SD 系ラット又はビーグルマウスを用いて安全性薬理コアバッテリー試験を実施することにより、本薬の off target 作用を評価することは重要、かつ妥当と判断した。また、TPOR-Ki/Shi マウスによる骨髄線維化ポテンシャルを評価した試験（「(iii) <提出された資料の概略> (6) 3) 遺伝子ノックインマウスにおける骨髄線維化ポテンシャルの検討試験」の項参照）において、本薬 10 mg/kg/日を 8 週間投与しても死亡例は発生せず、一般症状及び体重にも変化は認められなかった。当該試験における投与 56 日目の C_{max} は 2.79 μ g/mL であり、慢性肝疾患による血小板減少患者に本薬 3 mg を反復投与した際の投与開始 5 日目における C_{max} (250 ng/mL) を上回っていることも踏まえると、安全性薬理の観点から、本薬により生命維持機能に重篤な影響が生じる可能性は低いと判断できる。なお、TPO と本薬及びエルトロンボパグでは、TPO 受容体への結合部位が異なるが、ともに受容体に結合後は同様に JAK-STAT 経路及び MAPK 経路を活性化して巨核球系細胞の増殖・分化を促進させ、血小板数を増加させるものと考える。

機構は、申請者の安全性薬理試験の実施可能性に関する説明を踏まえると、当該試験での動物種の選択は妥当なものと判断するが、提出された安全性薬理試験の成績からでは、本薬の on target 作用に起因する安全性薬理は十分に評価できないことから、本薬の on target 作用を介した副作用には臨床で十分注意を払うべきと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬及び本薬の光学異性体である (+)-ルストロンボパグの血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー tandem 質量分析 (LC/MS/MS) 法を用いて測定され、本薬及び (+)-ルストロンボパグの定量下限は 0.5 ng/mL であった。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは、平均値又は平均値±標準偏差を記す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-02、04~05)

雄ラットに本薬 1 及び 2 mg/kg (媒体:ジメチルアセトアミド/ポリエチレングリコール 400 (以下、「PEG 400」)) /生理食塩水 (1:8:1, v:v:v) を非絶食下で単回静脈内投与したときの本薬及び (+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、本薬の全身クリアランス (以下、「CL_t」) は 1.02 ± 0.29 及び 1.03 ± 0.14 mL/min/kg (1 及び 2 mg/kg、以下同順)、本薬の定常状態の分布容積 (以下、「V_{ss}」) は 0.543 ± 0.035 及び 0.486 ± 0.017 L/kg であった。

雄ラットに本薬 1、3 及び 10 mg/kg (媒体:PEG 400) を非絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、本薬の絶対バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) (本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{0-inf} を用いて算出) は、 51.8 ± 15.0 、 48.5 ± 8.6 及び $44.5 \pm 9.8\%$ (1、3 及び 10 mg/kg の順) であった。なお、本薬を絶食下で単回経口投与したときの本薬の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「t_{max}」)、C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、非絶食下と比べて差は認められず、本薬を 0.5%MC に溶解して非絶食下で単回経口投与したときの本薬の絶対 BA は PEG 400 を媒体に用いた場合と比べて約 1/2 に低下した。

雄イヌに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg (媒体:ジメチルアセトアミド/PEG 400/生理食塩水 (1:8:1, v:v:v)) を非絶食下で単回静脈内投与したときの本薬及び (+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、本薬の CL_t は 1.02 ± 0.28 mL/min/kg、V_{ss} は 0.311 ± 0.035 L/kg であった。雄イヌに本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したときの本薬及び (+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、本薬の絶対 BA (¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{0-inf} を用いて算出) は $74.9 \pm 1.2\%$ であった。

雄イヌに本薬 1、3 及び 10 mg/kg (媒体:PEG 400) を非絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。なお、本薬を非絶食下で単回経口投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、絶食下と比べていずれも約 1.7 倍に増加した。

表4：本薬を単回投与したときの本薬及び (+) -ルストロンボバグの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

動物種	投与経路	本薬の投与量 (mg/kg)	性別 [n]	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
本薬の薬物動態パラメータ							
ラット	i.v.	1	雄 [4]	13.5±4.4	-	17.4±4.9	8.5±2.0
		2	雄 [4]	29.0±2.8	-	32.9±4.6	7.3±1.1
	p.o.	1	雄 [4]	0.479±0.074	4.0	9.02±2.61	8.4±1.9
		3	雄 [4]	1.47±0.32	6.0	25.3±4.5	8.5±0.6
		10	雄 [4]	4.98±0.71	4.0	77.3±17.1	8.5±2.2
イヌ	i.v.	1	雄 [3]	12.9±2.7	-	17.2±4.1	4.6±0.5
		3	雄 [3]	3.74±1.12	2.0	38.6±9.0	13±5
	p.o.	1	雄 [4]	0.727±0.286	4.0	9.89±1.99	4.9±0.4
		3	雄 [4]	3.87±0.65	2.0	45.5±7.0	5.3±0.7
		10	雄 [4]	10.2±0.9	4.0	137±25	5.9±0.8
(+)-ルストロンボバグの薬物動態パラメータ							
ラット	i.v.	1	雄 [4]	0.228±0.048	-	0.405±0.150	6.7±2.4
		2	雄 [4]	0.493±0.045	-	0.713±0.054	6.6±1.0
	p.o.	1	雄 [4]	0.00795±0.00121	4.0	0.139±0.036	8.2±1.2
		3	雄 [4]	0.0209±0.0080	5.0	0.326±0.100	8.4±1.0
		10	雄 [4]	0.101±0.004	4.0	1.43±0.26	8.6±1.6
イヌ	i.v.	1	雄 [3]	0.0349±0.0086	-	0.0394±0.0098	5.1±1.0
	p.o.	3	雄 [3]	0.00618±0.00155	2.0	0.0754±0.0214	N.C.

i.v. : 静脈内投与、p.o. : 経口投与、t_{1/2} : 消失半減期

- : 算出せず、N.C. : 算出できず、a) : 中央値

2) 反復投与（添付資料 4.2.2.2-03）

雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を 14 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5：ラットに本薬 3 mg/kg を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

測定時点	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1日目	4	1.13±0.21	4.0	17.4±1.9	7.0±1.4
7日目	4	0.993±0.101	4.0	19.4±4.1	12±4
14日目	4	1.10±0.35	8.0	20.0±2.3	9.4±0.1

a) : 中央値

(2) 分布

1) 単回投与後の組織移行性（添付資料 4.2.2.3-01、03、05（参考資料））

雌雄白色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、4、8、12、24 及び 72 時間後の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィー法により測定した（雌雄各 n=1 時点）。大部分の組織及び血液において投与 8~24 時間後に放射能濃度は最高となり、最高放射能濃度は、肝臓（雄 : 8.52 μg/g、雌 : 12.1 μg/g、以下同順）（本薬換算濃度、以下同様）、副腎皮質（3.48 μg/g、4.73 μg/g）、腎皮質（2.78 μg/g、3.22 μg/g）、副腎髓質（2.72 μg/g、3.85 μg/g）、臍臓（2.38 μg/g、3.05 μg/g）、心筋（2.37 μg/g、2.68 μg/g）、松果体（2.18 μg/g、2.59 μg/g）、褐色

脂肪 ($2.10 \mu\text{g/g}$ 、 $2.28 \mu\text{g/g}$)、ハーダー腺 ($1.88 \mu\text{g/g}$ 、 $4.13 \mu\text{g/g}$)、陰核 ($2.29 \mu\text{g/g}$ (雌のみ)) 及び卵巢 ($2.55 \mu\text{g/g}$ (雌のみ)) では血液 ($1.45 \mu\text{g/g}$ 、 $1.99 \mu\text{g/g}$) と比較して高く、脊髄 ($0.124 \mu\text{g/g}$ 、 $0.293 \mu\text{g/g}$) 及び脳 ($0.086 \mu\text{g/g}$ 、 $0.156 \mu\text{g/g}$) では血液と比較して低かった。投与 72 時間後の放射能濃度は脳、脊髄で定量下限未満であったが、副腎皮質、包皮腺、副腎髄質及び卵巢で比較的高い放射能分布が認められた。

雄有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 8 及び 24 時間並びに 7、14 及び 35 日後の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィー法により測定した ($n=1$ /時点)。大部分の組織及び血液において投与 8~24 時間後に放射能濃度は最高となり、最高放射能濃度は、肝臓 ($8.24 \mu\text{g/g}$)、脾臓 ($2.40 \mu\text{g/g}$)、心筋 ($2.28 \mu\text{g/g}$)、腎皮質 ($2.23 \mu\text{g/g}$)、副腎皮質 ($2.20 \mu\text{g/g}$) 及びハーダー腺 ($1.80 \mu\text{g/g}$) では血液 ($1.68 \mu\text{g/g}$) と比較して高く、脊髄 ($0.108 \mu\text{g/g}$) 及び脳 ($0.133 \mu\text{g/g}$) では血液と比較して低かった。投与 14 日後の放射能濃度は血液、脳、脊髄等の大部分の組織で定量下限未満であったが、副腎皮質では投与 35 日後においても放射能が検出された。

妊娠白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、4、8 及び 24 時間後の母動物及び胎児における放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した ($n=1$ /時点)。母動物の大部分の組織において投与 4~8 時間後に放射能濃度は最高となり、最高放射能濃度は、肝臓 ($11.9 \mu\text{g/g}$)、副腎皮質 ($5.26 \mu\text{g/g}$) では血漿 ($4.10 \mu\text{g/g}$) と比較して高く、小脳 ($0.111 \mu\text{g/g}$) 及び大脳 ($0.097 \mu\text{g/g}$) では血漿と比較して低かった。胎児における大部分の組織において投与 24 時間後に放射能濃度は最高となり、最高放射能濃度は副腎 ($2.29 \mu\text{g/g}$)、褐色脂肪 ($1.13 \mu\text{g/g}$)、肝臓 ($0.962 \mu\text{g/g}$) の順に高かった。

雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 及び 72 時間後の血漿に対する副腎の放射能濃度比は 2.9 及び 23.7 (投与 24 及び 72 時間後、以下同順) であり、副腎からの放射能の消失は血漿より遅いことが示された ($n=15$ /時点)。副腎組織における共有結合率は 0.6 及び 0.4% であった。

2) 反復投与後の組織移行性 (添付資料 4.2.2.3-02)

雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、7 及び 13 回目投与 24 時間後、並びに 14 回目投与 4、12、24、72、168 及び 336 時間後の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した ($n=1$ /時点)。大部分の組織及び血液で、14 回目投与 4~24 時間後に放射能濃度は最高となり、最高放射能濃度は、肝臓 ($12.0 \mu\text{g/g}$) (本薬換算濃度、以下同様)、副腎皮質 ($8.13 \mu\text{g/g}$)、包皮腺 ($4.34 \mu\text{g/g}$)、副腎髄質 ($4.27 \mu\text{g/g}$) 及びハーダー腺 ($3.23 \mu\text{g/g}$) では、血漿 ($2.16 \mu\text{g/g}$) と比較して高かった。単回投与時と比較して、大部分の組織で放射能の消失遅延が認められ、14 回目投与 336 時間後でも、副腎皮質 ($4.24 \mu\text{g/g}$)、副腎髄質 ($1.89 \mu\text{g/g}$)、肝臓 ($0.21 \mu\text{g/g}$) 等で放射能が検出された。

3) 血漿たん白結合及び血球移行性 (添付資料 5.3.2.1-01、02、4.2.2.2-01、04)

雄マウス、雌マウス、雄ラット、雌ウサギ及び雄イヌの血漿に本薬 $5 \sim 50 \mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したとき、本薬の血漿たん白結合率は、99.953~99.999% であった。

雄マウス、雌マウス、雄ラット、雌ウサギ及び雄イヌ血液に本薬の ^{14}C -標識体 $0.5 \sim 50 \mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したとき、本薬の血球移行率は 0、0、1.53~1.80、0 及び 1.72~2.86% で

あつた。

雄ラット又は雄イヌに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したとき、放射能の血球移行率は、雄ラットでは投与2~48時間後に1.4~6.1%、雄イヌでは投与15分~96時間後に0~4.4%であった（ラット：n=4、イヌ：n=3）。

（3）代謝（添付資料4.2.2.4-01~03、05、06）

雄ラットに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与4、8及び24時間後の血漿中代謝物を検討した（n=1/時点）。血漿中総放射能に対する本薬、M4（本薬のβ酸化カルボン酸）及びM3（本薬の5-ケト体）の割合はそれぞれ73.9~78.2%、検出限界未満~1.1%及び1.8~5.0%であった。また、胆管カニューレを施した雄ラットに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の尿中、糞中及び胆汁中代謝物を検討した（糞中、胆汁中及び尿中：n=1）。投与48時間後までの糞中に、主に本薬、M4及びM3が検出され、それぞれ投与放射能の22.8、22.7及び2.4%であった。投与48時間後までの胆汁中に、主に本薬、M4及びM2（M4のタウリン抱合体）が検出され、それぞれ投与放射能の0.1、1.5及び9.4%であった。投与48時間後までの尿中に、本薬、M4、M3及びM2は検出されなかった。

雄イヌに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与2、6及び24時間後の血漿中代謝物を検討した（n=1/時点）。血漿中総放射能に対する本薬、M4及びM3の割合はそれぞれ50.0~83.9%、0.4~1.6%及び3.7~5.8%であった。また、胆管カニューレを施した雄イヌに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の糞中、胆汁中及び尿中の代謝物を検討した（糞中、胆汁中及び尿中：n=1）。投与48時間後までの糞中に、主に本薬、M4及びM3が検出され、それぞれ投与放射能の40.5、4.1及び4.6%であった。投与48時間後までの胆汁中に、主に本薬、M4、M3及びM5（本薬の脱ヘキシル体）が検出され、それぞれ投与放射能の0.8、1.5、0.4及び4.6%であった。投与48時間後までの尿中に、主に本薬が検出され、投与放射能の0.05%未満であった。

雄マウスに本薬の¹⁴C-標識体10mg/kgを単回経口投与したときの投与2及び6時間後の血漿中代謝物を検討した（n=15/時点）。血漿中総放射能に対する本薬の割合は67.0~79.1%、M5の割合は1.8~2.0%、M3の割合は1.7~1.8%、M1（本薬のアシルグルクロナイト）の割合は7.7~15.9%であった。

雌TPOR-Ki/Shiマウスに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与2、6及び24時間後の血漿中代謝物を検討した（n=5~15/時点）。血漿中総放射能に対する本薬の割合は36.9~79.5%、M3の割合は1.5~3.8%であった。

雌ウサギに本薬の¹⁴C-標識体10mg/kgを単回経口投与したときの投与2及び6時間後の血漿中代謝物を検討した（n=1）。血漿中総放射能に対する本薬の割合は88.5~90.4%、M5の割合は0.4~0.6%、M4の割合は0.2~0.3%、M3の割合は1.8~3.5%であった。

（4）排泄

1) 尿糞中排泄（添付資料4.2.2.5-01、03、4.2.2.2-04）

雄ラットに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与したとき、投与96時間後までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の0.5及び98.0%が排泄された（n=4）。

雄ラットに本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを14日間反復経口投与したとき、最終投与168時間

後までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 0.4 及び 98.2%が排泄された (n=4)。

雄イヌに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 0.4 及び 97.6%が排泄された (n=3)。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環（添付資料 4.2.2.5-01、02、4.2.2.2-04）

胆管カニューレを施した雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに、胆汁、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 23.7、0.2 及び 70.6%が排泄された (n=4)。

胆管カニューレを施した雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与して採取した胆汁を、レシピエントラットの十二指腸内に投与したとき、投与 48 時間後までに、胆汁、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 4.4、0.1 及び 13.2%が排泄された (n=3)。

胆管カニューレを施した雄イヌに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに、胆汁、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 20.6、0.3 及び 75.5%が排泄された (n=3)。

3) 乳汁移行性（添付資料 4.2.2.5-04）

分娩後の哺乳ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物の血漿中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ投与 4 及び投与 12 時間後に最高となり、血漿中に対する乳汁中の放射能濃度の比は、投与 2、4、8、12、24 及び 48 時間後でそれぞれ 0.558、1.13、2.00、2.73、4.24 及び 6.74 であった (n=5)。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 酵素誘導（添付資料 4.2.2.6-01、02）

本薬 0 (媒体) ~1000 mg/kg を 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与した雌雄ラットの肝ミクロソームを用いて、シトクロム P450 (以下、「CYP」) 1A、2B1、2C11 及び 3A に対する本薬の誘導作用を検討した。雌雄ラットにおいて、媒体投与群と比べて本薬 200 mg/kg 投与群でテストステロン 16 β 水酸化 (CYP2B1) 活性及びエトキシレゾルフィン O-脱エチル化 (CYP1A) 活性の上昇が認められ、雌ラットにおいて、媒体投与群と比べて本薬 200 mg/kg 投与群でテストステロン 6 β 水酸化 (CYP3A) 活性の上昇が認められた。

本薬 0 (媒体) ~300 mg/kg を 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与した雌雄イヌの肝ミクロソームを用いて、CYP1A、2B11、2C21 及び 3A12 に対する本薬の誘導作用を検討した。雄イヌにおいて、媒体投与群と比べて本薬 300 mg/kg 投与群でテストステロン 16 α 水酸化 (CYP2B11 及び 2C21) 活性の上昇が認められ、雌イヌにおいて、媒体投与群と比べて本薬 300 mg/kg 投与群でテストステロン 6 β 水酸化 (CYP3A12) 活性の低下が認められた。

2) トランスポーターに関する検討

①P 糖たん白及び乳癌耐性たん白への影響（添付資料 5.3.2.2-05、06）

Caco-2 細胞を本薬の ^{14}C -標識体 10 μM (最終濃度) を添加した培地中で、基底 (以下、「B」) 側又は表層 (以下、「A」) 側への輸送を検討したとき、本薬の A 側から B 側への見かけの膜透過係数 (以下、「 P_{app} 」) に対する B 側から A 側への P_{app} の比 (以下、「 P_{app}

比」)は2.6であった。P糖たん白(以下、「P-gp」)の阻害薬であるベラパミル又はシクロスボリン存在下での P_{app} 比は3.0、1.6であった。

乳癌耐性たん白(以下、「BCRP」)を発現させたLLC-PK1細胞及び非発現LLC-PK1細胞を本薬の¹⁴C-標識体2μM(最終濃度)を添加した培地中で培養したとき、補正された P_{app} 比(BCRP発現LLC-PK1細胞の P_{app} 比/非発現LLC-PK1細胞の P_{app} 比)は5.3、BCRPの阻害薬であるKo143存在下では0.8であった。

②有機アニオン輸送ポリペプチド1B1、1B3及び有機カチオントransporter-1への影響 (添付資料5.3.2.2-06)

有機アニオン輸送ポリペプチド(以下、「OATP」)1B1若しくは1B3又は有機カチオントransporter(以下、「OCT」)1発現HEK293細胞、及び非発現HEK293細胞に本薬の¹⁴C-標識体2μM(最終濃度)を添加した培地中で培養したとき、OATP1B1、1B3又はOCT1発現HEK293細胞内への本薬の取り込みクリアランスは非発現HEK293細胞と同程度であり、各トランスポーターの阻害薬(OATP1B1及び1B3:リファンピシン、OCT1:キニジン)により阻害されなかった。

③P-gp及びBCRPに対する阻害作用の検討(添付資料5.3.2.2-05)

Caco-2細胞をP-gpの基質であるジゴキシンの³H-標識体1.0μMを添加した培地中で、本薬(0~100μM)のP-gp阻害作用について検討したとき、本薬0、50及び100μMでのジゴキシンの P_{app} 比は6.3、4.7及び2.8であり、濃度依存的にジゴキシンの P_{app} 比は低下した。

BCRPを発現させたLLC-PK1細胞及び非発現LLC-PK1細胞をBCRPの基質であるプラゾシンの³H-標識体0.01μMを添加した培地中で培養し、本薬(0~30μM)のBCRP阻害作用について検討したとき、IC₅₀は4.04μMであった。

④OATP1B1及び1B3に対する阻害作用の検討(添付資料5.3.2.2-07)

OATP1B1又は1B3を発現させたHEK293細胞及び非発現HEK293細胞をOATP1B1及び1B3の基質(³H-エストラジオール-17β-D-グルクロニド0.05μM)を添加した培地中で、本薬(1~100μM)のOATP1B1及び1B3阻害作用について検討したとき、OATP1B1及び1B3に対するIC₅₀は2.63及び9.58μMであった。

<審査の概略>

機構は、ラットへの本薬反復投与後の組織移行性を確認した試験において、肝臓、副腎皮質及び副腎髄質に高い放射能分布及び消失遅延が認められたことに関して、肝臓、副腎皮質及び副腎髄質への本薬又は本薬の代謝物の分布及び消失遅延が安全性上問題となる可能性がないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝臓について、ラット1カ月反復投与毒性試験では、200mg/kg/日以上の投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)活性の上昇が認められ、200mg/kg/日投与群の雌において肝臓の重量増加が認められたが、病理組織学的検査で変化は認められなかった。ラット6カ月反復投与毒性試験では、最高用量の100mg/kg/日投与群において、血液化学的検査及び病理

組織学的検査で肝臓への影響は認められなかった。イヌ1カ月及び3カ月反復投与毒性試験では、AST 及び ALT 活性の上昇が認められたが、病理組織学的検査では肝臓に変化は認められなかった。イヌ9カ月反復投与毒性試験では、最高用量の 100 mg/kg/日投与群で ALT 活性がわずかに上昇したのみで、病理組織学的検査で肝臓への影響は認められなかった。

ラット6カ月及びイヌ9カ月反復投与毒性試験において肝臓への影響がないと判断された 100 mg/kg/日の曝露量 (AUC₀₋₂₄) は、それぞれ 483 及び 97.3 µg·hr/mL であり、これらの曝露量は、慢性肝疾患による血小板減少患者に臨床用量 3 mg を投与したときの曝露量 (AUC_{0-t}: 4.799 µg·hr/mL) のそれぞれ約 100 倍及び約 20 倍であった。マスバランス試験 (M619 試験) で認められた本薬の代謝物はラット及びイヌでも認められていることから、反復投与毒性試験において代謝物を含めた安全性は評価できていると考えられる。

臨床試験では、肝胆道系障害の有害事象の発現割合が 0.25~4 mg の用量間で用量増加に伴って高くなる傾向は認められず、プラセボ群との間で大きな差が認められなかった。

以上のことから、反復投与毒性試験において本薬の投与により AST 及び ALT 活性の上昇が認められたが、肝臓の病理組織学的变化は認められない程度の変化であり、ヒトに臨床用量を投与したときの曝露量と比較しても十分な安全域があること、並びに臨床試験における肝胆道系の検査値や有害事象に関して、用量相関性やプラセボ群との間での大きな差が認められなかつたことを踏まえ、本薬又は本薬の代謝物が肝障害を起こす可能性は低いと判断した。

副腎について、副腎皮質ではラット1カ月反復投与毒性試験では 40 mg/kg/日以上の投与群で副腎皮質束状帯の肥大及び単細胞壊死、ラット6カ月反復投与毒性試験では 20 mg/kg/日以上の投与群で副腎皮質球状帯の萎縮及び副腎皮質束状帯細胞の脂肪滴減少が認められた。イヌ1カ月反復投与毒性試験では 10 mg/kg/日以上の投与群で副腎皮質束状帯細胞の軽度な萎縮、イヌ3カ月反復投与毒性試験では 80 mg/kg/日以上の投与量で副腎皮質に軽度から中等度の脂肪滴減少、イヌ9カ月反復投与毒性試験では 100 mg/kg/日投与群で極軽度の副腎皮質の脂肪滴減少が認められた。しかし、副腎皮質で認められたこれらの病理組織学的变化はいずれも軽度であり、良好な回復性を示した。ラット6カ月及びイヌ9カ月反復投与毒性試験で認められた変化は極軽度の所見であり、細胞障害性を示唆するものではなく、反復投与の投与期間延長による増悪は認められなかった。副腎皮質における脂肪滴減少はグルココルチコイドの合成亢進を示唆するものと考え、安全性上の懸念は低いと判断した。なお、副腎髓質には、ラット1カ月及びラット6カ月反復投与毒性試験で本薬に起因した毒性を示唆する病理組織学的变化は認められなかつた。

ラット6カ月反復投与毒性試験及びイヌ9カ月反復投与毒性試験で副腎に影響が認められなかつた投与量は、それぞれ 2 mg/kg/日 (AUC₀₋₂₄ : 35.7 µg·hr/mL) 及び 10 mg/kg/日 (AUC₀₋₂₄ : 14.2 µg·hr/mL) であり、これらの投与量での曝露量は、慢性肝疾患による血小板減少患者に臨床用量 3 mg を投与したときの曝露量 (4.799 µg·hr/mL) のそれぞれ 7.4 及び 3 倍であった。また、単回投与によるラット組織移行性試験において副腎へ移行した放射能は、血液やその他の組織に比べて消失が極めて遅く、単回投与に比べ反復投与で顕著に消失が遅延したが、放射能の共有結合率は 1% 以下であったことから、放射能の残留形態は組織への共有結合ではないことが示された。

国内反復投与試験 (M0613 試験) で、内分泌検査 (測定項目：血漿中副腎皮質刺激ホルモン (以下、「ACTH」) 、血漿中アルドステロン、血漿中コルチゾール、尿中コルチゾール、尿中 17-ヒドロキシコルチコステロイド及び 17-ケトステロイド) を投与開始 1、8、15、21、28 日後に実施したところ、大部分の検査項目の平均値の推移に、各用量 (0.25~2 mg) 間での大きな差はみられ

なかつた。0.5 mg 群の 1 例において、投与開始 28 日後に血漿中の ACTH 濃度上昇の副作用が認められたが、その他の内分泌検査異常は血漿中コルチゾール値の軽度上昇のみであり、他の内分泌検査項目には変動は認められなかつた。

以上のように、非臨床試験において、本薬が共有結合により組織残留性を示すものではないこと、副腎での変化は副腎皮質ホルモンの変動を示唆する程度の軽度な変化で回復性を示すこと、及び国内反復投与試験 (M0613 試験) の内分泌検査において、本薬に関連した変動は認められかつたことから、本薬又は本薬の代謝物がヒトにおいて副腎に影響を与える可能性は低いと判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の反復投与後の本薬又はその代謝物の肝臓、副腎皮質及び副腎髓質への残留が安全性上問題になる可能性は低いものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験の成績が提出された。なお、本薬はチンパンジー以外の動物種では薬理作用 (TPO 受容体の活性化作用) を示さないが、毒性試験にチンパンジーは通常使用できないため、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた毒性評価が行われた。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-01、02）

単回投与毒性試験として、ラット及びイヌにおける経口投与毒性試験が実施された。本薬投与による死亡は認められず、申請者は概略の致死量は、ラット及びイヌでともに 2000 mg/kg 超と判断した。本薬投与後の症状は、ラットでは認められず、イヌでは軟便、水様便、嘔吐が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（最長 6 カ月）及びイヌ（最長 9 カ月）を用いた経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見として、副腎皮質束状帯肥大又は副腎皮質の脂肪滴減少等の副腎への影響（ラット、イヌ）、プロトロンビン時間（以下、「PT」）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長（ラット）、胆嚢粘膜固有層の水腫、粘膜上皮の空胞化等の胆嚢への影響（イヌ）が認められた。ラット 6 カ月経口投与毒性試験の無毒性量(2 mg/kg/日) 又はイヌ 9 カ月経口投与毒性試験の無毒性量（雄 3 mg/kg/日、雌 10 mg/kg/日）における曝露量は、臨床推定曝露量（3 mg 投与時の曝露量）と比較して、AUC はラットで 7.4 倍、イヌで雄 0.9 倍、雌 3.0 倍であった。

1) ラット 1 カ月経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-01）

雌雄 SD ラットに、本薬 0 (媒体対照 : PEG 400/Tween80) 、8、40、200 又は 1000 mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与した（雌雄各 n=12/群）。その結果、40 mg/kg/日群の雌 1 例、200 mg/kg/日群の雄 1 例で死亡が認められ投与過誤と判断された。40 mg/kg/日以上の群の雄で PT 又は APTT の延長、雌で副腎の腫大、副腎皮質束状帯の肥大、皮膚の過角化及び表皮の肥厚、前胃の過角化、胸腺における皮質リンパ球の減少、200 mg/kg/日以上の群の雌雄で AST、ALT、ア

ルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）活性の上昇、血中総たん白質の減少、脾臓の髓外造血、雄で副腎の腫大、副腎皮質束状帯の肥大、皮膚の過角化及び表皮の肥厚、前胃の過角化、胸腺における皮質リンパ球の減少、雌で落屑、被毛粗剛、立毛、腹部膨満等一般状態の変化、PT 又は APTT の延長、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低値、肝臓、腎臓及び副腎重量の増加、胸腺重量の減少、腎臓尿細管の壊死、硝子円柱、尿細管拡張及び再生、糸球体及びボウマン嚢の上皮空胞化、副腎皮質束状帯での単細胞壊死が認められた。200 mg/kg/日群の雌 1 例で、腹部膨満、胸水、腹水の剖検所見を示し、盲腸粘膜及び漿膜の中等度の炎症性細胞浸潤や水腫、脾臓のうっ血、大腿骨髄の巨核球過形成、肝臓の巢状壊死と鉱質化、空腸粘膜上皮の空胞化、胰臓や唾液腺の間質水腫、小脳白質空胞化、上皮小体の主細胞肥大等が認められたが、これらの変化は当該個体にのみ認められた盲腸の炎症性病変に起因する所見であり本薬に直接起因した毒性ではないと考察された。なお、1 カ月の回復期間後に、落屑、被毛粗剛、PT の延長、皮膚の過角化及び表皮の肥厚、副腎皮質束状体の肥大については回復性が認められた。曝露量は、200 mg/kg/日まで用量の増加に伴い増大したが、1000 mg/kg/日群では 200 mg/kg/日群より低かった。以上より、申請者は、無毒性量は 8 mg/kg/日と判断した。

2) ラット 6 カ月経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-02）

雌雄 SD ラットに、本薬 0 (媒体対照 : PEG 400/Tween80) 、2、20 又は 100 mg/kg/日を 6 カ月間反復経口投与した（雌雄各 n=12/群）。その結果、2 mg/kg/日群の雄 1 例で死亡が認められ投与過誤と判断された。20 mg/kg/日以上の群の雌雄で尿たん白質の陽性頻度の増加、副腎皮質球状帯の萎縮、副腎皮質束状帯細胞の脂肪滴減少、腎糸球体の空胞化及び鉱質沈着、雄で PT 又は APTT の延長、血中 Na、Cl の増加、雌で肝臓重量の増加及び卵巣の褐色化、100 mg/kg/日群の雌雄で副腎の褐色化、雄で肝臓の腫大、雌で血中 Na の増加、腎臓重量の増加、卵巣重量の減少、卵巣の黄体減少、囊胞化卵胞及び腔粘膜上皮の粘液変性が認められた。なお、いずれの所見も 1 カ月の回復期間後に回復性が認められた。曝露量は 20 mg/kg/日まで用量の増加に伴い増大したが、20 及び 100 mg/kg/日群での増加比は用量比以下であった。以上より、申請者は、無毒性量は 2 mg/kg/日と判断した。

3) イヌ 1 カ月経口投与毒性試験及び追加試験（添付資料 4.2.3.2-03、04、09）

雌雄ビーグルイヌに、本薬 0 (媒体対照 : PEG 400/Tween 80) 、3、10、30 又は 300 mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与した（雌雄各 n=3/群）。10 mg/kg/日以上の群の雌雄で泥状便及び水様便、胆囊壁の水腫様変性、胆囊粘膜固有層のリンパ球浸潤及び水腫、副腎重量の減少及び副腎皮質束状帯細胞の萎縮、30 mg/kg/日以上の群の雌雄で AST 及び ALT の増加、300 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加が認められた。いずれの所見も 1 カ月の回復期間後に回復性が認められた。なお、3 mg/kg/日群の雄で第 2 度房室ブロック、PR 延長が各 1 例に認められたが、用量依存性を示さず対照群においても認められた変化であることから媒体に起因すると考察された。曝露量は 30 mg/kg/日まで用量の増加に伴い増大したが、30 mg/kg/日群及び 300 mg/kg/日群では曝露量に差がなかった。以上より、申請者は、無毒性量は 3 mg/kg/日と判断した。

4) イヌ 3 カ月経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-05）

雌雄ビーグルイヌに、本薬 0 (媒体対照 : 0.5%MC) 、10、80 又は 600 mg/kg/日を 3 カ月間

反復経口投与した（雌雄各 n=4/群）。80 mg/kg/日以上の群の雄で副腎皮質の脂肪滴減少、十二指腸、空腸の粘膜固有層に脂肪様空胞、600 mg/kg/日群の雌雄で血小板数の増加、APTT の短縮、AST、ALT、クレアチニナーゼの増加、総コレステロールの増加、肝臓重量の増加、副腎の褐色化、雌で副腎皮質の脂肪的減少、十二指腸及び空腸の粘膜固有層に脂肪様空胞が認められた。なお、いずれの所見も 1 カ月の回復期間後に回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 80 mg/kg/日と判断した。

5) イヌ 9 カ月経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-06、07）

雌雄ビーグルイヌに、本薬 0（媒体対照：0.5%MC）、3、10 又は 100 mg/kg/日を 9 カ月間反復経口投与した（雌雄各 n=4/群）。10 mg/kg/日以上の群の雄で胆囊粘膜上皮の空胞化、雌で ALT の増加、100 mg/kg/日群の雌雄で副腎皮質の脂肪滴減少、雌で胆囊粘膜上皮の空胞化が認められた。なお、いずれの所見も 1 カ月の回復期間後に回復性が認められ、追加検討の結果、胆囊粘膜上皮の空胞化は、脂肪の蓄積であることが示唆された。以上より、申請者は、無毒性量は雄で 3 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3-01～03）

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞（チャイニーズハムスター由来細胞株（CHL/IU））を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された。マウス及びラットを用いた試験において、がん原性が問題となる増殖性の変化及び腫瘍性の変化は認められなかつた。

1) マウスがん原性試験（添付資料 4.2.3.4-01）

雌雄 CD-1 マウスに、本薬 0（水）、0（媒体対照：PEG 400）、2、6 又は 20 mg/kg/日を 104 週間経口投与した（雌雄各 n=60/群）。本薬投与に関連した腫瘍性病変は認められなかつた。

2) ラットがん原性試験（添付資料 4.2.3.4-02）

雌雄 SD ラットの雄に、本薬 0（水）、0（媒体対照：PEG 400）、2、6 又は 20 mg/kg/日、雌に本薬 0（水）、0（媒体対照：PEG 400）、0.5、1 又は 2 mg/kg/日を 104 週間経口投与した（雌雄各 n=65/群）。本薬投与に関連した腫瘍性病変は認められなかつた。非腫瘍性病変として、副腎の暗色化、卵巣の顆粒膜細胞過形成が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び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、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。本薬投与に関連する主な所見として、母動物では妊娠期間の延長、胎児では発育抑制、胸腰部又は頸部短小過剰肋骨、胸骨分節骨化数の低下、新生児では生存

率の低下、発育抑制（体重低下、受胎率の低下等）がいずれもラットで認められており、無毒性量におけるヒト臨床用量との曝露量比は82倍であった。なお、本薬は胎盤通過性及び乳汁移行性を有することが示唆されている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(2) 分布及び(4) 排泄」の項参照）。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5-01）

雌雄SDラットに、本薬0（媒体対照：PEG400/Tween80）、4、20又は100mg/kg/日を、雄では交配前28日間から交配期間終了後まで、雌では交配前14日間から妊娠7日目まで経口投与した（雌雄各n=20/群）。その結果、20mg/kg/日以上の群の雌で四肢に落屑、100mg/kg/日群の雄で四肢に落屑が認められたが、交配、受胎能、着床への影響は認められなかった。以上より、申請者は、親動物の一般毒性に対する無毒性量は、雄で20mg/kg/日、雌で4mg/kg/日、生殖毒性及び胚発生に対する無毒性量は100mg/kg/日と判断した。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5-02）

妊娠SDラットに、本薬0（媒体対照：PEG400/Tween80）、4、12.5、40及び80mg/kg/日を妊娠7日から17日目まで経口投与した（n=19～20/群）。母動物への影響として、40mg/kg/日以上の群で四肢の落屑、体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。胎児への影響として、12.5mg/kg/日以上の群で胸腰部短小過剰肋骨、40mg/kg/日以上の群で頸部短小過剰肋骨、80mg/kg/日以上の群で胎児体重の低下と胸骨分節骨化数の低下が認められた。以上より、申請者は、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して12.5mg/kg/日、胚・胎児の発生毒性に対して4mg/kg/日と判断した。なお、用量設定試験（添付資料4.2.3.5-05）において、1000mg/kg/日群で口蓋裂が認められており、高用量の媒体投与による一般状態の悪化に起因する二次的な影響の可能性はあるが、本薬1000mg/kg/日群と同等の吸収及び曝露が想定される投与量として80mg/kg/日を最高投与量として設定した本試験において口蓋裂は認められなかったことから、本薬投与との直接的な関連性はないと申請者は判断した。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5-03）

妊娠日本白色種ウサギに、本薬0（媒体対照：0.5%MC/Tween80）、100、300及び1000mg/kg/日を妊娠6日目から18日目まで経口投与した（n=17～19/群）。母動物及び胎児への影響は認められなかった。曝露量は300mg/kg/日まで用量の増加に伴い増大したが、300及び1000mg/kg/日の曝露量は同程度であった。以上より、申請者は、無毒性量は、母動物の一般毒性、胚・胎児の発生毒性に対していずれも1000mg/kg/日と判断した。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5-04）

妊娠SDラットに、本薬0（媒体対照：PEG400/Tween80）、1、4、12.5及び40mg/kg/日を妊娠7日目から分娩後20日目まで経口投与した（n=22～23/群）。その結果、40mg/kg/日群で1例に分娩困難による死亡が認められた。母動物への影響として、40mg/kg/日群で四肢の落屑、粗毛、体重の低値、体重増加量及び摂餌量の低値、妊娠期間の延長が認められた。出生児への影響として、12.5mg/kg/日以上の群で胸腰部短小過剰肋骨、40mg/kg/日群で生後4日生存率の低下、離乳前児体重の低値、背地走性スコアの低値、眼瞼開裂完了率の低値、離乳後の死亡、

尾部に帶状狭窄変化、雌で受胎率の低値が認められた。離乳後の死亡については発育遅延に起因すると考察された。胸腰部短小過剰肋骨については、哺育初期に認められ、F1 成熟動物では認められなかったことから、成長に伴い消失する変化であると考察された。F2 胚への影響として、40 mg/kg/日群で黄体数及び着床数の低値、着床前死亡率の高値が認められた。以上より、申請者は、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 12.5 mg/kg/日、次世代の発生毒性に対して 4 mg/kg/日と判断した。

(6) その他の毒性試験

1) 皮膚光毒性試験（添付資料 4.2.3.7-01）

雌 HR-1 系ヘアレスマウスに、本薬 0 (媒体対照 : PEG 400/Tween 80) 、50 及び 500 mg/kg を単回経口投与し、本薬投与 4 時間後から 1 時間、紫外線を 10 J/cm²で照射した (n=5 又は 10/群)。2 日間の観察期間中、本薬投与による影響は認められず、申請者は本薬に皮膚光毒性はないと判断した。

2) PT 及び APTT 延長に対するビタミン K の影響（添付資料 4.2.3.7-02）

雄 SD ラットに、本薬/ビタミン K (ビタミン K₁ (以下、「K₁」) 又はビタミン K₃ (以下、「K₃」)) を 0/0 (媒体対照 : PEG 400/Tween 80) 、200/0、200/0.1 (K₁) 、200/0.3 (K₁) 、200/0.1 (K₃) 及び 200/0.3 (K₃) mg/kg/日の用量で 1 カ月間経口併用投与した (n=6/群)。200/0 群では PT 及び APTT の延長、ビタミン K 依存性凝固因子である第 II、VII、IX 及び X 因子活性の低下が確認されたが、ビタミン K との併用投与群においては PT 及び APTT の延長及び血液凝固因子活性の異常は認められず、本薬による PT 及び APTT の延長はビタミン K との併用により回避できると申請者は説明した。

3) 遺伝子ノックインマウスにおける骨髄線維化ポテンシャルの検討試験（添付資料 4.2.3.7-03（参考資料））

雌 TPOR-Ki/Shi マウスに、本薬 0 (媒体対照 : 0.5% MC) 、0.3 又は 10 mg/kg/日、若しくはエルトロンパグ 10 又は 40 mg/kg/日を 8 週間経口投与した (n=5/群)。その結果、本薬 10 mg/kg/日以上の群で、骨髄の蒼白化、脾臓の重量増加及び腫大、骨髄及び脾臓における細網線維の沈着、骨髄の壊死、脂肪髄、コラーゲン纖維の沈着、線維芽細胞増加、骨芽細胞活性化、骨梁増加、巨核球造血亢進が認められた。エルトロンパグ 40 mg/kg/日群でも同様の変化が認められたが、いずれの変化も 1 カ月の回復期間後に回復性が認められた。

<審査の概略>

(1) 本薬の毒性評価について

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

申請者は、以下のように回答した。TPOR-Ki/Shi マウスに本薬及びエルトロンボパグを反復投与したとき、血小板数の増加、並びに骨髄及び脾臓で細網線維が認められており（添付資料

4.2.3.7-03)、TPO 受容体作動薬のロミプロスチム(遺伝子組換え)ではラット及びサルを用いた非臨床安全性試験において赤血球系パラメータの変化、脾臓の髄外造血、骨髓における巨核球増加、大腿骨及び胸骨の過骨症及び骨髓線維化等が認められたとロミプレート皮下注 インタビューフォーム(第2版 2014年9月改訂)に記載されている。また、類薬であるレボレード錠及びロミプレート皮下注の添付文書には、骨髓にレクチリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性、既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性、投与終了後の一過性の血小板減少及びそれに伴う出血が生じることがある旨記載されている。以上の TPO 受容体作動薬で想定される毒性は、本薬を用いた慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験においては、認められなかった。また、TPO 受容体の発現可能性のある組織として脳、肝臓、乳房、肺及び卵巣等が考えられるが(Columbyova L et al. *Cancer Res* 55: 3509-3512, 1995、Erickson-Miller C et al. *BMC Cancer* 12: 405, 2012)、本薬投与群においてこれらの組織で発現割合が高かつた有害事象として、処置による疼痛、処置による高血圧、処置による嘔吐、AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン增加が認められている。いずれも用量相関性に乏しく、検査値の観測時点の要約統計量は各用量群とプラセボ群との間で大きな違いではなく、多くの事象が観血的手技後に認められた事象であることから、TPO 受容体の発現可能性のある組織においても本薬の TPO 受容体活性化作用に起因する事が否定できない事象は認められなかつたと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の **on target** 作用を評価できるチンパンジーを用いて毒性試験が実施できないことから、当該作用に関する毒性評価が十分とはいえないことはやむを得ないと考えるが、添付文書に、毒性試験では本薬の **on target** 作用に起因する毒性を検討できていない旨を記載するとともに、本薬の安全性については、今後も製造販売後の情報収集及び TPO 受容体の機能等に関する最新の知見を確認しつつ、継続的に評価・対応する必要がある。

(2) PT 及び APTT の延長について

ラット1カ月及び6カ月反復経口投与毒性試験において PT 及び APTT の延長が認められており、その他の試験(添付資料 4.2.3.7-02 : PT 及び APTT 延長に対するビタミン K の影響)において PT 及び APTT の延長に起因する変化としてビタミン K 依存性凝固因子の低下が認められることから、機構は、本薬がビタミン K 依存性凝固因子活性に影響を与える発現機序及びヒトにおける安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のビタミン K 依存性血液凝固因子活性に影響を与える機序については明らかではないが、本薬はラットにおいて CYP2B1 及び CYP1A の誘導能を有することが示唆されており(「(ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的薬物相互作用」の項参照)、この CYP2B1 の誘導による代謝・排泄の亢進により生じた可能性があると考える。ビタミン K の代謝には CYP2B が関与していることが示唆されており(Bouwman CA et al. *Toxicology* 75: 109-120, 1992)、ラットに CYP2B の誘導剤を投与することにより血液凝固時間が延長すること及びその延長はビタミン K の併用投与によって回復することが報告されている(Mochizuki et al. *J Toxicol Sci* 33: 307-314, 2008)。ラットにおける所見の安全域は 80 倍の安全域を有していること、本薬によるビタミン K 依存性血液凝固因子活性の低下は K₁ や K₃ の併用投与により回復することが示されており、ヒトにおいてはラットと異なりビタミン K 不足に陥る可能性は低いこと等から、本薬投与によりヒトにおいて上述の血液凝固時間の延長とそれに伴う

出血傾向が生じる可能性は低いものと考える。

機構は、申請者の回答を妥当と判断した。

(3) 胆嚢への影響について

胆嚢への影響として、イヌ反復経口投与毒性試験において、胆嚢粘膜上皮の空胞化（9カ月反復経口投与試験、無毒性量における曝露量はヒトの臨床推定曝露量の0.9～3倍）が認められしたことから、機構は当該所見に係るヒトでの安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。胆嚢で認められた変化について、イヌ9カ月反復経口投与毒性試験で認められた粘膜上皮の空胞化において特殊染色を実施し、病理組織学的に精査した結果、胆嚢粘膜上皮で認められた空胞は蓄積した脂肪であった。また、電子顕微鏡下での観察においてもリン脂質症を示唆する所見は認められなかった。本薬投与により胆嚢において脂質の取り込みが亢進した可能性があるが、これらの所見は反復投与によって増悪する傾向は認められていないこと、これらの所見に伴い胆道系への影響を示唆する血漿中ビリルビン濃度やALP活性の上昇を伴わないこと、細胞障害性を示す炎症性細胞浸潤や壊死性の変化等の病理組織学的変化は認められていないこと、対照群においても散在性の脂肪滴は高頻度に認められており生理的変化と考えられること、リン脂質症を疑う変化も認められていないことから、毒性学的意義は小さい変化であると判断した。また、臨床試験における本薬投与時のビリルビン濃度や胆道系酵素の活性等に影響はみられなかったことから本薬が胆嚢で毒性を発現する可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験結果においては胆嚢で認められた所見の発現は胆道系酵素の異常を伴っていないことから、これらを指標とした臨床試験成績に基づく考察からヒトで発現する可能性が低いとまではいえないと考えるものの、臨床試験においては本薬により胆嚢への影響を示唆する結果は得られていないこと、本申請での本薬の投与期間が短期間であることを踏まえ、胆嚢で認められた所見は、ヒトにおいて安全性上問題となる毒性ではないと判断した。

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>

国内第III相試験（M0631試験）では申請製剤と同一処方の3mg錠が用いられ、国内第II相試験（M0626試験）では申請製剤と処方が異なる1mg錠、食事の影響試験（M061A試験）では申請製剤と成分比が同一の製剤である4mg錠が用いられた。食事の影響試験で用いられた4mg錠については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成12年2月14日付 医薬審第64号、平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号により一部改正）に則った溶出試験（添付資料3.2.P.2.2）により、申請製剤との生物学的同等性（以下、「BE」）が示された。

ルストロンボバグ（以下、「本薬」）及び本薬の光学異性体である(+)-ルストロンボバグの血漿中及び尿中濃度は高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定され、定量下限はそれぞれ0.1～1ng/mLであった。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

(1) 1 mg 錠と 4 mg 錠の生物学的同等性及び食事の影響（M061A 試験、添付資料 5.3.1.2-01）

日本人健康成人男性 15 例を対象に、本薬 1 mg 錠 4 錠を空腹時に単回投与する期間、4 mg 錠 1 錠を高脂肪食の食後に単回投与する期間、及び 4 mg 錠 1 錠を空腹時に単回投与する期間を設けた 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：12 日間）。

1 mg 錠投与時に対する 4 mg 錠投与時の本薬の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び時間 0 から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.920 [0.845～1.002] 及び 0.914 [0.861～0.971] であった。

空腹時投与時に対する食後投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.917 [0.842～0.999] 及び 0.908 [0.855～0.964] であった。

(2) 食事及びカルシウムの影響（M061B 試験、添付資料 5.3.1.1-02）

外国人健康成人 15 例を対象に、本薬 0.25 mg 錠 3 錠を空腹時に単回投与する期間、0.25 mg 錠 3 錠を高脂肪食の食後に単回投与する期間、及び 0.25 mg 錠 3 錠を空腹時に炭酸カルシウム 4 g と単回併用投与する期間を設けた 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：11 日間）。

空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-inf} 」）の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.9715 [0.8640～1.0924] 及び 1.0230 [0.9447～1.1077] であった。

空腹時投与に対する炭酸カルシウム併用投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.0785 [0.9591～1.2126] 及び 0.9885 [0.9129～1.0704] であった。

＜審査の概略＞

機構は、申請製剤での食事の影響について以下のように考える。食事の影響試験で用いられた 4 mg 錠は申請製剤と含量が異なる製剤であることから、本来であれば、申請製剤 3 mg 錠を用いて食事の影響を検討すべきと考える。しかしながら、1～50 mg の範囲において用量の増加に伴って、本薬の C_{max} 及び AUC が増加することが示されていること、申請製剤と 4 mg 錠は BE が示されていることから、4 mg 錠を用いて食事の影響を検討した試験の成績から申請製剤投与時の食事の影響を予測することは可能であり、4 mg 錠投与時に本薬の薬物動態は食事の影響を受けなかつたことから、申請製剤投与時においても本薬の薬物動態が食事の影響を受ける可能性は低いと判断した。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値（変動係数%）で示す。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿たん白結合及び血球移行性（添付資料 5.3.2.1-01～03）

ヒト血漿に本薬 5、20 及び 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （最終濃度、以下同様）を添加したとき、本薬の血漿たん白結合率は 99.996～99.998% であった。

ヒト血清アルブミン（0.1%）に本薬の¹⁴C-標識体 5 μg/mL とジアゼパム、ワルファリン又はジギトキシン（0～169 μM）を添加したとき、ワルファリン、ジアゼパム又はジギトキシン非存在下の本薬のたん白結合率は 99.8324%であり、ワルファリン、ジアゼパム又はジギトキシン存在下の本薬のたん白結合率は、99.7055～99.8233%であった。

ヒト血清アルブミン（4%）に本薬の¹⁴C-標識体 1 又は 5 μg/mL とジアゼパム又はワルファリン（0～10 μM）を添加したとき、ジアゼパム及びワルファリンは本薬のたん白結合率に影響を与えたなかった。

ヒト血液に本薬の¹⁴C-標識体 0.5～50 μg/mL を添加したとき、本薬の血球移行率は 0.0697～0.353%であった。

2) *in vitro* 代謝

①本薬の代謝（添付資料 5.3.2.2-01）

ヒト肝細胞を本薬の¹⁴C-標識体 10 又は 50 μM を添加した培地中で培養したとき（各 n=2）、主に本薬及び M1（本薬のアシルグルクロナイト）が検出され、総放射能に対する割合は本薬 10 μM 添加時ではそれぞれ 83.3、77.4%及び 6.7、15.3%、50 μM 添加時ではそれぞれ 88.0、90.0%及び 6.0、6.8%であった。その他の代謝物として、M4（本薬のβ酸化カルボン酸）、M3（本薬の 5-ケト体）、M5（本薬の脱ヘキシル体）及び本薬のヘキシル側鎖の水酸化体が検出された。

②酵素阻害（添付資料 5.3.2.2-03）

ヒト肝ミクロソーム及び各チトクロム P450（以下、「CYP」）分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 又は 4A11）の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬 1～75 μM の阻害作用を検討した。本薬は、フェナセチン O-脱エチル化（CYP1A2）活性、クマリン 7-水酸化（CYP2A6）活性、ブプロピオニン水酸化（CYP2B6）活性、パクリタキセル 6α-水酸化（CYP2C8）活性、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）活性、S-メフェニトイイン 4'-水酸化（CYP2C19）活性、デキストロメトルファン O-脱メチル化（CYP2D6）活性、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A）活性、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A）活性、ニフェジピン酸化（CYP3A）活性、アトルバスタチン o-水酸化（CYP3A）活性及びラウリル酸 12-水酸化（CYP4A11）活性に対する阻害作用を示し、50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）はそれぞれ 34、9.8、13、5.0、7.2、27、26、30、8.8、14、11 及び 22 μM であったが、クロルゾキサゾン 6-水酸化（CYP2E1）活性に対しては阻害作用を示さなかつた（IC₅₀ : 75 μM 超）。また、本薬（1～75 μM）は、ヒト肝ミクロソームと 30 分間プレインキュベーションしたとき、フェナセチン O-脱エチル化（CYP1A2）活性、クマリン 7-水酸化（CYP2A6）活性、ブプロピオニン水酸化（CYP2B6）活性、パクリタキセル 6α-水酸化（CYP2C8）活性、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）活性、S-メフェニトイイン 4'-水酸化（CYP2C19）活性、デキストロメトルファン O-脱メチル化（CYP2D6）活性、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A）活性、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A）活性、ニフェジピン酸化（CYP3A）活性、アトルバスタチン o-水酸化（CYP3A）活性及びラウリル酸 12-水酸化（CYP4A11）活性に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 12、2.3、6.7、4.8、8.6、12、12、14、5.0、11、8.9 及び 23 μM であったが、クロルゾキサゾン 6-水酸化（CYP2E1）活性に対しては阻害作用を示さなかつた。

た (IC_{50} : 75 μ M 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP2C8、2C9 又は 3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬 (CYP2C8 : 1.3~50 μ M、CYP2C9 : 1.8~72 μ M、CYP3A : 2.2~75 μ M) の阻害作用を検討した。本薬は、パクリタキセル 6 α -水酸化 (CYP2C8) 活性、ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9) 活性及びミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A) 活性に対する阻害作用を示し、阻害定数はそれぞれ 3.5、5.3 及び 4.5 μ M であった。

③酵素誘導（添付資料 5.3.2.2-04）

ヒト肝細胞を本薬 1~10 μ M (最終濃度) を添加した培地で培養したときの各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A) 及び各ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 分子種 (UGT1A2、UGT1A6 及び UGT2B7) の誘導作用を検討した。本薬は、いずれの CYP 分子種及び UGT 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人を対象とした単回経口投与試験（M0611 試験、添付資料 5.3.3.1-01）

日本人健康成人男性 36 例に、本薬 1、2、4、10、25 及び 50 mg を単回経口投与したときの本薬及び (+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。なお、本薬及び (+)-ルストロンボパグの尿中濃度は、すべての投与群で定量下限未満であった。

表 6：本薬を単回投与したときの本薬及び (+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg)	n	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-last} (μ g·hr/mL)	AUC _{0-inf} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
本薬の薬物動態パラメータ							
1	6	4.0	0.0449 (29.1)	1.18 (21.1)	1.34 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2	6	3.8	0.0897 (15.8)	2.04 (15.4)	2.21 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4	6	3.8	0.213 (5.7)	4.84 (7.9)	5.29 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)
10	6	3.5	0.593 (16.0)	13.8 (16.2)	15.2 (17.1)	21.2 (9.1)	0.657 (17.1)
25	6	4.0	1.23 (22.5)	26.4 (22.9)	28.3 (24.1)	19.3 (7.9)	0.883 (24.1)
50	6	4.0	2.14 (16.3)	48.7 (17.8)	53.5 (19.5)	21.1 (19.4)	0.934 (19.4)
(+)-ルストロンボパグの薬物動態パラメータ							
1	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
2	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
4	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
10	6	3.3	0.00320 (11.8)	0.0186 (15.3)	0.0317 (16.7)	7.04 (36.1)	-
25	6	2.5	0.00691 (31.1)	0.0500 (29.2)	0.0599 (26.6)	5.17 (9.2)	-
50	6	3.8	0.0123 (10.9)	0.111 (12.2)	0.134 (14.5)	9.69 (27.5)	-

幾何平均値 (%変動係数)

a) : 中央値、N.D. : 定量下限未満、- : 算出せず、CL/F : みかけの全身クリアランス

2) 日本人を対象とした反復経口投与試験（M0613 試験、添付資料 5.3.3.1-02）

日本人健康成人男性 18 例に、本薬 0.25、0.5 及び 2 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。 (+)-ルストロンボパグの血漿中濃度、並びに本薬及び (+)-ルストロンボパグの尿中濃度はいずれの投与群でも定量下限未満であった。

表7：本薬を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg)	測定 時点	n	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	R _{C_{max}} ^{b)}	R _{AUC} ^{b)}
0.25	1日目	6	8.0	0.00848 (6.8)	0.135 (8.1)	-	-	-
	7日目	6	8.0	0.0197 (5.3)	0.333 (11.9)	-	2.32 (6.3)	2.47 (7.0)
	14日目	6	6.5	0.0180 (11.7)	0.317 (13.0)	27.8 (6.5)	2.12 (10.4)	2.34 (8.7)
0.5	1日目	5	8.0	0.0192 (9.6)	0.327 (7.1)	-	-	-
	7日目	5	8.0	0.0349 (13.6)	0.657 (12.8)	-	1.81 (10.1)	2.01 (7.3)
	14日目	5	6.0	0.0389 (13.7)	0.703 (10.4)	32.0 (10.2)	2.03 (13.5)	2.15 (7.2)
2	1日目	6	4.0	0.0783 (16.7)	1.28 (12.3)	-	-	-
	7日目	6	4.0	0.159 (16.6)	2.67 (12.6)	-	2.03 (7.1)	2.09 (5.7)
	14日目	5	4.0	0.156 (5.7)	2.63 (8.1)	30.1 (11.7)	2.11 (7.5)	2.13 (11.0)

幾何平均値 (%変動係数)

a)：中央値、b)：C_{max} 又は AUC_{0-τ} の 1 日目に対する比、-：算出せず

3) 白人を対象とした単回経口投与試験（M0614 試験、添付資料 5.3.3.1-03）

白人健康成人男性 8 例に、本薬 2 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであり、(+)-ルストロンボパグの血漿中濃度は定量下限未満であった。白人健康成人男性 10 例に、本薬 0.1 及び 0.25 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。なお、0.1 及び 0.25 mg を投与したときの (+)-ルストロンボパグの血漿中濃度は測定されなかった。

表8：本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg)	n	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·hr/mL)	AUC _{0-inf} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	MRT (hr)
0.1	10	5.0	0.00219 (19.3)	0.0594 (21.6)	0.0646 (20.7)	24.8 (15.4)	1.55 (20.6)	34.6 (14.5)
0.25	10	5.5	0.00660 (12.5)	0.194 (17.6)	0.201 (17.7)	29.5 (25.2)	1.24 (17.6)	36.6 (12.8)
2	8	5.0	0.0850 (12.9)	2.20 (13.2)	2.26 (13.7)	29.1 (20.0)	0.886 (13.9)	33.2 (14.5)

幾何平均値 (%変動係数)

a)：中央値、MRT：平均滞留時間

4) 外国人を対象とした反復経口投与試験（M0615 試験、添付資料 5.3.3.1-04（参考資料））

外国人健康成人男性 24 例に、本薬 0.25、0.5、0.75 及び 1 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであり、本薬の尿中濃度はいずれの投与群でも定量下限未満であった。

表9：本薬を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg)	測定 時点	n	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	R _{Cmax} ^b	R _{AUC} ^b
0.25	1日目	6	5.00	6.73 (20.0)	94.8 (19.8)	-	-	-
	7日目	6	4.50	12.2 (27.7)	194 (29.9)	-	1.81 (11.0)	2.05 (12.8)
	14日目	6	5.00	11.5 (20.9)	190 (20.3)	29.4 (5.9)	1.71 (13.8)	2.00 (7.0)
0.5	1日目	6	5.00	12.5 (14.7)	182 (14.2)	-	-	-
	7日目	6	5.00	22.4 (14.6)	370 (14.6)	-	1.79 (4.6)	2.04 (11.6)
	14日目	5	5.00	21.8 (16.6)	347 (17.6)	28.3 (10.3)	1.81 (5.4)	1.96 (6.1)
0.75	1日目	6	5.00	22.8 (14.6)	287 (16.5)	-	-	-
	7日目	6	5.00	37.0 (23.1)	564 (22.6)	-	1.62 (10.3)	1.93 (11.2)
	14日目	4	4.50	35.5 (18.6)	528 (24.3)	27.0 (12.2)	1.58 (9.6)	1.82 (6.6)
1	1日目	6	5.00	29.0 (15.0)	423 (20.6)	-	-	-
	7日目	6	4.50	52.8 (20.1)	833 (19.8)	-	1.82 (9.5)	1.97 (11.8)
	14日目	2	4.00	50.9 (9.2)	769 (2.7)	27.6 (15.8)	1.82 (8.5)	1.94 (23.7)

幾何平均値 (%変動係数)

a)：中央値、b : C_{max} 又は AUC_{0-τ} の 1 日目に対する比、- : 算出せず

5) マスバランス試験 (M0619 試験、添付資料 5.3.3.1-05)

外国人健康成人 7 例に本薬の ¹⁴C-標識体 2 mg を単回経口投与したとき、血漿中及び血中放射能の t_{max} の中央値はそれぞれ 5.00 及び 5.00 時間、C_{max} はそれぞれ 82.8(22.6) 及び 44.1(23.3) ng Eq/g、AUC_{0-inf} はそれぞれ 3370 (24.7) 及び 1950 (23.9) ng Eq·hr/g、t_{1/2} はそれぞれ 70.7 (20.2) 及び 111 (14.9) 時間であった。本薬の血漿中濃度の t_{max} の中央値は 5.00 時間、C_{max} は 66.2 (25.6) ng/mL、AUC_{0-inf} は 1880 (30.1) ng·hr/mL、t_{1/2} は 25.7 (6.9) 時間であった。

投与された放射能は、投与 336 時間後までに糞中に 83.13%、尿中に 1.06% 排泄された。糞中には、本薬が 16.22% (投与放射能量に対する割合、以下同様)、M5 及び M6 (本薬の O-プロパンオール代謝物又は本薬の O-酢酸代謝物) が計 17.93% (M5 は約 2%、M6 は約 16% と推定されている)、M7 (本薬の O-エタン-1,2-ジオール代謝物) が 16.86%、M4 が 1.53%、M2 (M4 のタウリン抱合体) が 0.66%認められた。尿中では、回収された放射能量が少なく、本薬及び本薬の代謝物について定量的な検討はできなかった。

(3) 患者における検討

1) 日本人慢性肝疾患患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (M0623 試験、添付資料 5.3.5.1-01)

日本人慢性肝疾患患者 34 例に、本薬 0.25、0.5、1.0、1.5 及び 2.0 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの 7 日間投与後の本薬の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表10：本薬を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg)	n	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	λz (1/hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
0.25	5	8.0	14.3 (32.6)	266.6 (33.7)	0.0158 (22.1)	43.9 (22.1)	0.938 (33.7)
0.5	6	8.0	27.2 (20.6)	548.0 (23.6)	0.0217 (11.8)	31.9 (11.8)	0.912 (23.6)
1	5	8.0	72.6 (39.5)	1352 (36.6)	0.0193 (25.9)	36.0 (25.9)	0.740 (36.6)
1.5	6	7.0	99.6 (40.7)	1843 (30.2)	0.0180 (22.8)	38.5 (22.8)	0.814 (30.2)
2	9	6.0	115 (53.2)	2146 (52.1)	0.0175 (23.5)	39.5 (23.5)	0.932 (52.1)

幾何平均値 (%変動係数)

a)：中央値、λz：終末相消失速度定数

2) 日本人慢性肝疾患患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (M0625 試験、添付資料 5.3.5.1-02)

日本人慢性肝疾患患者 21 例に、本薬 2.5、3 及び 4 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの 5 日間投与後の本薬の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11：本薬を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg)	n	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)
2.5	6	7.0	182 (25.0)	3540 (24.5)	0.706 (24.5)
3	7	6.0	250 (32.0)	4799 (32.9)	0.625 (32.9)
4	6	6.0	342 (27.1)	6264 (34.7)	0.639 (34.7)

幾何平均値 (%変動係数)

a)：中央値

3) 日本人慢性肝疾患患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (M0626 試験、添付資料 5.3.5.1-03)

日本人慢性肝疾患患者 46 例を対象に、本薬 2、3 及び 4 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの本薬投与 5 日目の投与直前及び投与 6~8 時間後、並びに最終投与 24、48、72、120 及び 168 時間後の本薬の血漿中濃度は、用量の増加に伴って増加した。本薬 2、3 及び 4 mg 群の t_{1/2} は、35.5 (17.6)、38.3 (18.7) 及び 36.5 (20.8) 時間であった。

4) 血小板機能試験 (M061B 試験、添付資料 5.3.4.2-01)

日本人慢性肝疾患患者 8 例に、本薬 3 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの投与開始 9 ~14 日目の血小板凝集能 (アデノシン 2 リン酸 (以下、「ADP」) 1 及び 10 μM、並びにコラーゲン 2 及び 5 μg/mL 添加による最大凝集率と 2 次凝集の有無)、血小板放出能 (ADP の非存在下又は存在下の P-セレクチンの発現率)、及び血小板の形態学的異常の有無 (末梢血塗沫標本) を検討した。血小板凝集能について、いずれの惹起物質によっても本薬投与後の血小板の凝集能に異常は認められず、最大凝集率は本薬投与前と比較して大きく変動する傾向は認められなかった。血小板放出能について、本薬投与後の P-セレクチンの発現率は惹起物質により誘発され、その程度は本薬投与前と比較して大きな変化は認められなかった。血小板の形態について、本薬投与後に形態学的な異常が増える傾向は認められなかった。血小板数は、本薬投与開始 5~14 日目に増加が認められ、投与開始 14 日目に最高値を示した。

5) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.5-01)

慢性肝疾患患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験 (M0623、M0625 及び M0626 試験) の対象患者 101 例から得られた 796 点、及び国内臨床薬理試験 (M0611、M0612、M0613 及び M061A 試験) の対象被験者 95 例から得られた 3217 点の血漿中本薬濃度のデータを用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。

PPK モデルは 2 段階で構築された。第 1 段階では、国内臨床薬理試験 (M0611、M0612、M0613 及び M061A 試験) のデータを用いて、製剤の違いや食事の影響を検討した PPK モデルが構築された。第 2 段階では、第 1 段階で用いられたデータセットに慢性肝疾患患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験 (M0623、M0625 及び M0626 試験) のデータを加え、第 1 段階で構築された PPK モデルについて改めて共変量が検討され、最終 PPK モデルが構築された。

本薬の薬物動態は、1次吸収過程を伴う3-コンパートメントモデルで記述された。第2段階での薬物動態パラメータの共変量の候補は、年齢（51.5 [20.0～84.0] 歳（中央値 [最小値～最大値]、以下同様））、体重（62.5 [37.0～96.7] kg）、クレアチニンクリアランス（109.93 [31.82～195.87] mL/min）、性別（男性155例、女性41例）、及びChild Pugh分類（正常95例、分類A55例、分類B46例）とされた。有意な影響を及ぼす共変量として、CL/Fに対して体重、性別及びChild Pugh分類が、みかけの中央コンパートメントの分布容積（以下、「V2/F」）に対して年齢及び体重が選択された。

最終PPKモデルの母集団平均パラメータは、CL/Fが0.725 L/hr、V2/Fが17.6 Lであり、CL/F、V2/F及び一次吸収速度定数（KA）の個体間変動は21.8、11.8及び34.4%であった。

6) 母集団薬物動態解析/薬力学解析（添付資料5.3.4.2-02）

慢性肝疾患患者を対象に国内で実施された国内第II相試験3試験（M0623、M0625及びM0626試験）の対象患者101例から得られた1096点の血小板数のデータを用いて、血漿中本薬濃度と血小板数との関係を検討するためのPPK/薬力学（以下、「PD」）解析が実施された。PPK/PDモデルでは、薬物動態パラメータは最終PPKモデルと国内第II相試験3試験（M0623、M0625及びM0626試験）から得られた血漿中本薬濃度データを用いた経験ベイズ法により推定された値を用い、国内第II相試験3試験から得られた血小板数のデータを血小板の成熟過程を考慮した5-コンパートメントモデルに当てはめて記述された。

効果-濃度の傾きを表す薬効パラメータ（SLOP）に対する共変量として年齢、体重、性別及びChild Pugh分類が検討されたが、統計学的に有意な共変量は認められなかった。PPK/PDモデルにおける血漿中本薬濃度と血小板数との関係の傾き（%相対標準誤差）は、9.33（13.8）mL/ μ gであった。

本薬3mgを1日1回7日間反復投与したとき、体重別の集団（50kg未満、50kg以上70kg未満及び70kg以上）で血小板数が治療期間中に20万/ μ Lを超える確率は0.60、0.20及び0.00%（50kg未満、50kg以上70kg未満及び70kg以上、以下同順）、9～14日目に5万/ μ Lを超える確率は88.4、83.4及び79.2%であった。

（4）内因性要因の検討

1) 肝機能障害被験者を対象とした試験（M0616試験、添付資料5.3.3.3-01）

外国人の肝機能の正常な被験者、並びに軽度肝機能障害（Child Pugh分類A）及び中等度肝機能障害（Child Pugh分類B）を有する被験者各8例に、本薬0.75mgを単回経口投与したとき、肝機能の正常な被験者に対する軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者での本薬のC_{max}の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、1.03 [0.80～1.33]及び1.00 [0.77～1.29]、AUC_{0-inf}の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、1.05 [0.85～1.30]及び1.20 [0.97～1.49]であった。

（5）薬物相互作用の検討

1) ミダゾラム（M0617試験、添付資料5.3.3.4-01）

外国人健康成人男女15例を対象として、1日目にミダゾラム5mgを単独経口投与、2日目に本薬1.5mgを単回経口投与後、3日目から本薬0.75mgを1日1回6日間反復経口投与し、8日目にミダゾラム5mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影

響を検討した。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.01 [0.908~1.13] 及び 1.04 [0.967~1.11] であった。

(6) Thorough QT 試験 (M061D 試験、添付資料 5.3.4.1-01)

日本人健康成人男女 60 例を対象に、本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 6 mg を単回投与する期間、本薬 24 mg を単回投与する期間、モキシフロキサシン 400 mg を単回投与する期間及びプラセボを単回投与する期間を設けた、4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：28 日間）。

本薬の t_{max} の中央値は 4.0 及び 4.0 時間（本薬 6 及び 24 mg 投与時、以下同順）、 C_{max} は 232 (16.5) 及び 1030 (18.0) ng/mL、 AUC_{0-last} は 3504 (14.7) 及び 15170 (17.0) ng·hr/mL であった。

Fridericia 法により補正した QTc 間隔（以下、「QTcF」）をベースラインで調整してプラセボ補正した QTcF（以下、「 $\Delta\Delta QTcF$ 」）について、 $\Delta\Delta QTcF$ の最小二乗平均の両側 90% 信頼区間の上限は、本薬 6 及び 24 mg 投与後で最大 3.85 及び 4.36 ms であった。なお、モキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta QTcF$ の最小二乗平均の推定値は、7.68~15.06 ms の範囲であった。以上より、本薬は QT 間隔に対して臨床上有意な影響を及ぼさないことが示された。

<審査の概略>

(1) CYP3A 阻害薬又は誘導薬との相互作用について

機構は、*in vitro* 試験で本薬が CYP3A で代謝される結果が得られていることを踏まえ、申請者が非臨床試験、マスバランス試験等の成績に基づき、本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬の影響が小さいと判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトマスバランス試験において、投与放射能に対する糞中排泄率は約 83%、尿中排泄率は約 1% であった。主排泄経路である糞中の代謝物は、本薬が約 16%（投与放射能に対する割合、以下同様）、M5 が約 2%、M3 が約 2%、M1 が約 2%、β 酸化関連代謝物（本薬の O-ヘキシル側鎖の 6 位水酸化（ ω 酸化）及び β 酸化代謝により生成される代謝物）と考えられる 4 種の代謝物（M6、M7、M4 及び M2）が約 35% であり、M1 を除く代謝物は酸化的代謝により生成されたもの、又は更なる代謝（酸化的代謝、抱合）により生成されたものと考えた。また、ヒト肝細胞を用いた CYP3A 阻害（ケトコナゾールによる阻害）試験において、6 位水酸化体を含む酸化的代謝の阻害率は約 20% であった。したがって、酸化的代謝に関わる代謝物の合計を約 65%（糞中に回収された総放射能量（約 83%）から、本薬（約 16%）及び M1（約 2%）を除いた代謝物の割合）と考えた場合、本薬の消失に対する CYP3A の代謝寄与率は最大で約 13% となる。なお、代謝寄与率と AUC の変動に関する報告 (Brian W et al. *Drug-Drug Interactions Second Edition*: 231-358, 2008) からは、CYP3A の代謝寄与率が 13% 程度の場合に CYP3A を阻害したときの AUC の上昇率は最大 1.1 倍程度と推定された。

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (M0623、M0625、M0626 及び M0631 試験) の患者 149 例において、33 例で CYP3A 阻害薬が、42 例で CYP3A 誘導薬が併用されており、強い又は中等度の CYP3A 阻害薬、及び強い又は中等度の CYP3A 誘導薬が併用されていた患者は限られていたものの、CYP3A 阻害薬又は誘導薬併用患者の血漿中本薬濃度は、非併用患者と比較して大きな差はなく、非併用患者の血漿中濃度分布の範囲内であり、当該結果は上記推定値と概ね一致すると考えた。

以上より、本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬の影響は小さいと判断した。

機構は、申請者の本薬の代謝における CYP3A の寄与は小さく、本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬の影響は小さいとの説明は妥当と判断した。

(2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、中等度肝機能障害（Child Pugh 分類 B）患者での本薬の薬物動態に関して、肝機能障害を有する被験者を対象とした海外臨床薬理試験（M0616 試験）で健康成人と比較して $AUC_{0-\infty}$ が 20% 大きかったことや、PPK 解析で健康成人及び軽度肝機能障害（Child Pugh 分類 A）患者と比較して CL/F が 12.8% 低かったことを踏まえ、申請者が本薬の薬物動態に及ぼす中等度肝機能障害の影響の程度は小さいと判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。M0616 試験において、健康成人に対する中等度肝機能障害被験者の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 1.20 であったが、その 90% 信頼区間が 1 を含んでいたこと、及び PPK 解析において、中等度肝機能障害被験者とそれ以外の被験者の CL/F の推定値 [95% 信頼区間] の比は 0.872 [0.798～0.946] であり、95% 信頼区間の上限は 1 を下回ったもののほぼ 1 に近く、下限も約 0.8 であったことから、本薬の薬物動態に及ぼす中等度肝機能障害の影響は小さいと判断した。また、PPK/PD モデル及び M0623、M0625 及び M0626 試験の対象患者 101 例の背景データ（体重、年齢、性別及び Child Pugh 分類）を用いて、慢性肝疾患患者での本薬 3 mg 反復投与時の血小板数をシミュレートしたところ、血小板数の推移は軽度肝機能障害患者と中等度肝機能障害患者との間で大きな違いは認められなかった。さらに、最大血小板数、血小板数が治療期間中（投与開始 30 日目まで）に 20 万/ μ L を超える確率、及び 9～14 日目で 5 万/ μ L を超える確率も軽度肝機能障害患者と中等度肝機能障害患者で同様と推定された。

以上、PPK/PD モデルと M0623、M0625 及び M0626 試験の背景データを用いたシミュレーションの結果から、本薬の薬物動態に及ぼす中等度肝機能障害の影響は用量調整を要するほど大きなものではなく、その臨床的影響は小さいと考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、健康成人と比べて $AUC_{0-\infty}$ が 1.2 倍に増加する中等度肝機能障害患者において、健康成人に対する曝露量の増加の程度がわずかであった軽度肝機能障害患者と同様な血小板数推移を示すと推定できることから、薬物動態や血小板数の推移に及ぼす中等度肝機能障害の影響は小さいとの申請者の主張は理解できるが、本薬の $AUC_{0-\infty}$ の増加が臨床的に与える影響は明らかではないことから、最終的な注意喚起の必要性等については臨床試験での安全性等の成績も踏まえて判断する必要がある（「(iii) <審査の概略> (5) 3) ①Child Pugh 分類 A 及び B 別の安全性について」の項参照）。

また、本薬の薬物動態や血小板数の推移に及ぼす重度肝機能障害（Child Pugh 分類 C）の影響については、臨床試験で投与経験がなく不明であり、M0616 試験において、中等度肝機能障害被験者では健康成人と比較して $AUC_{0-\infty}$ が 1.2 倍に増加したことを踏まえると、重度肝機能障害患者で、さらに $AUC_{0-\infty}$ が増加する可能性は否定できない。重度肝機能障害患者に対する投与の可否及び注意喚起の必要性については、当該患者における臨床上の有用性等を検討した上で慎重に判断する必要がある。重度肝機能障害患者に対する投与については、「(iii) <審査の概略> (5)

3) ②重度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) 患者への本薬の投与について」の項で引き続き検討する。

(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>

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 5 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 1 試験の成績、海外で実施された第 I 相試験 4 試験の成績が提出された (BE 並びに薬物動態及び PD については、「(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)。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

1) 国内単回投与試験 (治験実施計画書番号 : M0611、添付資料 5.3.3.1-01 <20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>)

本薬単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 47 例 (本薬群各 6 例、プラセボ群 11 例) を対象に、本薬 1、2、4、10、25、50 mg 又はプラセボ (いずれも液剤) を空腹時単回経口投与する無作為化二重盲検試験が国内の 1 施設で実施された¹⁾。

有害事象は、1 mg 群で 1 例 (白血球数增加)、2 mg 群で 1 例 (好酸球百分率増加)、10 mg 群で 4 例 (血小板数増加、血小板数増加・血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加、C-反応性蛋白増加・血中クレアチニンホスホキナーゼ増加各 1 例)、25 mg 群で 1 例 (血小板数増加)、50 mg 群で 3 例 (血小板数増加 2 例、血小板数増加・好酸球百分率増加 1 例)、プラセボ群で 1 例 (C-反応性蛋白増加) に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 国内反復投与試験 (治験実施計画書番号 : M0613、添付資料 5.3.3.1-02 <20■ 年 ■ 月～■ 月>)

本薬反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 24 例 (各群 6 例) を対象に、本薬 0.25 (液剤)、0.5 (液剤) 及び 2 mg (錠剤) 又はプラセボ (液剤又は錠剤) を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与する無作為化二重盲検試験が国内の 1 施設で実施された。

本治験は、2、4、6 mg の順で本薬を漸増投与する計画であったが、2 mg 投与時に血小板数 50 万/ μ L を超える被験者が 5 例認められ、增量移行中止基準に合致したため、事前の計画どおり低用量での検討へ移行し、結果として 2、0.5、0.25 mg の順で投与された。

有害事象は、2 mg 群で 6 例 (血小板数増加 6 例)、0.5 mg 群で 3 例 (胃腸炎、血小板数増加、血中コルチコトロビン増加各 1 例)、0.25 mg 群で 1 例 (アラニニアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加)、プラセボ群で 2 例 (節足動物刺傷、ALT 増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加各 1 例) に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

1) 低用量から開始し安全性を確認しながら高用量に移行するデザイン。試験計画時は本薬の投与量としてさらに 75 及び 100 mg が設定されていたが、被験者の安全性確保の観点から 75 mg 以上のステップへの移行が中止された。

られなかつた。

(2) 第II相試験

1) 国内第II相用量探索試験（治験実施計画書番号：M0623、添付資料 5.3.5.1-01<20■年■月～■月>）

経皮的肝癌焼灼術の前処置として本薬を1日1回7日間反復経口投与したときの有効性及び安全性を確認し、至適用量を探索する目的で、慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内の27施設で実施された（目標症例数：各用量群12例）。

本治験では、開始時用量群として0.25、0.5及び1mg群が設定された。各用量群6例程度の成績が得られた時点での中間検討を行い、開始時用量で十分な有効性が見込めなかつた場合や安全性に問題がある場合には用量を見直し、必要に応じて新たな用量群を設定することとされた。中間検討の結果、開始時用量群の症例集積は中止し、1.5及び2mg群が追加で設定された。1.5及び2mg群についても中間検討が実施された結果、1.5mg群の症例集積は中止することとされた。投与開始5～7日目は、当日測定した血小板数を確認後に治験薬を投与することとし、血小板数が投与開始前と比較して2万/ μ L以上増加し、かつ5万/ μ L以上となる場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

主な選択基準は、B型又はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者、原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者、スクリーニング時の血小板数が5万/ μ L未満の患者、投与開始後5～14日目まで入院が可能な患者とされた。脾臓摘出を受けた患者、肝機能障害の程度がChild-Pugh分類C、血栓症の合併又は既往がある患者、門脈血流方向が求肝性でない患者等は除外された。また、被験者は肝障害の程度（Child-Pugh分類A又はB）を割付因子とした最小化法により無作為化された。

無作為化された35例（0.25mg群5例、0.5mg群6例、1.0mg群5例、1.5mg群7例、2.0mg群12例、以下同順）のうち、除外基準に抵触し治験薬が投与されなかつた症例を除く34例（5例、6例、5例、6例、12例）が安全性解析対象集団及びFull Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は、0.5mg群1例（後観察期における重篤な有害事象の発現）、1.5mg群1例（除外基準への抵触）であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始8日目の血小板数が、投与開始前より2万/ μ L以上増加し、かつ5万/ μ L以上となる患者（以下、「レスポンダー」）の割合とされた。FASにおける治験薬投与開始8日目のレスポンダーの割合は、0.25mg群0%（0/5例）、0.5mg群0%（0/6例）、1.0mg群0%（0/5例）、1.5mg群0%（0/6例）、2mg群33.3%（4/12例）であった。

有効性の副次評価項目のうち、治験期間中に血小板輸血²⁾した患者の割合は、0.25mg群80%（4/5例）、0.5mg群50%（3/6例）、1.0mg群60%（3/5例）、1.5mg群33.3%（2/6例）、2mg

2) 血小板輸血の要否は投与開始8日目以降の血小板数により次の基準に従い決定された。
①経皮的肝癌焼灼術前、かつ血小板数が3万/ μ L未満の場合、
②経皮的肝癌焼灼術前、かつ血小板数が3万/ μ L以上5万/ μ L未満の場合、血小板製剤を使用しても良いこととする。
③血小板数が5万/ μ L以上の場合、血小板製剤を使用禁止とする。
④出血に関連する事象が発現した場合は、血小板数の数値にかかわらず、いずれの時点でも血小板製剤を使用してもよいこととする。

群 16.7% (2/12 例) であった。血小板数を評価した結果、血小板数増加による治験薬投与中止基準（血小板数が投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上）を満たした患者は、2 mg 群で 3 例認められ、このうち 2 例が 5 日間投与、1 例が 6 日間投与であった。なお、5 日間投与の 2 例は治験薬投与開始 8 日目でもレスポンダーの基準に合致していた。

有害事象の発現割合は、0.25 mg 群 100% (5/5 例)、0.5 mg 群 100% (6/6 例)、1 mg 群 100% (5/5 例)、1.5 mg 群 100% (6/6 例)、2 mg 群 91.7% (11/12 例) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は、発熱（2 例、2 例、2 例、4 例、4 例）、穿刺部位疼痛（1 例、1 例、0 例、4 例、5 例）、AST 増加（3 例、2 例、3 例、1 例、5 例）、フィブリン D ダイマー增加（2 例、1 例、1 例、3 例、5 例）、ALT 増加（2 例、2 例、1 例、1 例、5 例）、血圧上昇（1 例、2 例、1 例、2 例、3 例）、酸素飽和度低下（1 例、2 例、0 例、2 例、3 例）、血中乳酸脱水素酵素增加（1 例、1 例、0 例、0 例、3 例）、胸水（0 例、0 例、0 例、0 例、3 例）であった。

死亡は、0.5 mg 群 1 例（処置合併症・胸腔内出血）に認められたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。

重篤な有害事象は 0.5 mg 群 1 例（処置合併症・胸腔内出血）、2 mg 群 1 例（肝梗塞・術後発熱）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

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 II 相高用量探索試験（治験実施計画書番号：M0625、添付資料 5.3.5.1-02 <20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>）

経皮的肝癌焼灼術の前処置として、本薬を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの有効性及び安全性を確認する目的で、慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした非盲検試験が国内の 22 施設で実施された（目標症例数：各用量群 6 例）。

2.5 mg 群から開始し、安全性及び有効性を確認した上で 3 mg 群へと移行した。さらに、2.5 及び 3 mg 群の安全性及び有効性を検討した上で、3.5 又は 4 mg を投与するコホートのいずれか一方への移行を判断することとされ、得られた結果より、4 mg コホートへの移行が選択された。投与開始 3～7 日目は、当日測定した血小板数を確認後に治験薬を投与することとし、血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上となる場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

主な選択基準は、B 型又は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者、原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者、スクリーニング時の血小板数が 5 万/ μ L 未満の患者、投与開始後 5～14 日までの間入院が可能な患者とされた。脾臓摘出を受けた患者、肝機能障害の程度が Child Pugh 分類 C、血栓症の合併又は既往がある患者、門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者等は除外された。

本治験に登録された 21 例（2.5 mg 群 6 例、3 mg 群 7 例、4 mg 群 8 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

有効性の評価項目のうち、FAS における治験薬投与開始 8 日目の血小板数が、投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上となる患者（以下、「レスポンダー」）の割合は、2.5 mg 群 66.7% (4/6 例)、3 mg 群 42.9% (3/7 例)、4 mg 群 50.0% (4/8 例) であった。また、

治験期間中に血小板輸血²⁾した患者の割合は、2.5 mg 群 16.7% (1/6 例)、3 mg 群 14.3% (1/7 例)、4 mg 群 12.5% (1/8 例) であった。血小板数の評価の結果、血小板数増加による治験薬投与中止基準（血小板数が投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上）を満たした患者は、2.5 mg 群で 3 例、4 mg 群で 2 例認められ、このうち 4 mg 群では 2 日間投与が 1 例、4 日間投与が 1 例、2.5 mg 群では 5 日間投与が 1 例、6 日間投与が 2 例であった。投与を中止した 5 例とも治験薬投与開始 8 日目でもレスポンダーの基準に合致していた。

有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 100% (6/6 例)、3 mg 群 100% (7/7 例)、4 mg 群 100% (8/8 例) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は、恶心 (5 例、0 例、2 例)、発熱 (2 例、4 例、6 例)、穿刺部位疼痛 (3 例、2 例、4 例)、処置による高血圧 (3 例、3 例、3 例)、AST 増加 (4 例、2 例、6 例)、フィブリン D ダイマー増加 (2 例、3 例、7 例)、ALT 増加 (3 例、2 例、5 例)、酸素飽和度低下 (2 例、5 例、2 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 (1 例、1 例、3 例)、血中ビリルビン増加 (3 例、0 例、1 例)、血圧上昇 (0 例、3 例、1 例)、プロトロンビン量減少 (0 例、3 例、0 例) であった。

重篤な有害事象は、2.5 mg 群 1 例 (誤嚥)、4 mg 群 1 例 (発熱) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

死亡例及び治験薬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Ⅱ相用量設定試験 (治験実施計画書番号 : M0626、添付資料 5.3.5.1-03<20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>)

経皮的肝癌焼灼術前の血小板輸血回避率を指標として至適用量を検討する目的で、慢性肝疾患による血小板減少患者を対象として、本薬 2、3 及び 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内の 63 施設で実施された (目標症例数: 計 60 例、各群 15 例)。

治験薬投与期間は 7 日間とされた。投与開始 5～7 日目は、当日測定した血小板数を確認後に治験薬を投与することとし、血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上となる場合は、治験薬の投与を中止することとされた。経皮的肝癌焼灼術は、投与開始 9～14 日目の間に実施することとされた。血小板輸血の必要性は投与開始 8 日目の観察終了後かつ経皮的肝癌焼灼術の実施直前 (経皮的肝癌焼灼術実施日の 2 日前～実施日) に判断され、血小板輸血の必要性を判断した日の血小板数が 5 万/ μ L 未満の場合に、血小板輸血を実施することとされた。

主な選択基準は、慢性肝疾患による血小板減少患者、原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者、スクリーニング時の血小板数が 5 万/ μ L 未満の患者、投与開始後 5～14 日目までの間入院が可能な患者とされた。脾臓摘出を受けた患者、肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類 C、血栓症の合併又は既往がある患者、門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者等は除外された。また、被験者はスクリーニング時の血小板数 (3.5 万/ μ L 未満、3.5 万/ μ L 以上 4.5 万/ μ L 未満、又は 4.5 万/ μ L 以上) 及び肝障害の程度 (Child-Pugh 分類 A 又は B) を割付因子とした最小化法により無作為化された。

無作為化された 61 例 (2 mg 群 15 例、3 mg 群 16 例、4 mg 群 15 例、プラセボ群 15 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は、2 mg 群 1 例 (後観察期における有害事象によ

る死亡）であった。

FASにおけるベースライン時の血小板数(万/ μ L)の平均値±標準偏差(最小値～最大値)は、2 mg群 4.02±0.64 (2.5～4.9)、3 mg群 4.18±1.32 (1.7～6.7)、4 mg群 4.00±0.78 (2.4～4.9)、プラセボ群 4.18±0.61 (3.4～4.9)であり、Child Pugh分類A及びBの被験者の割合は、2 mg群で60.0% (9/15例) 及び40.0% (6/15例)、3 mg群で56.3% (9/16例) 及び43.8% (7/16例)、4 mg群で60.0% (9/15例) 及び40.0% (6/15例)、プラセボ群で60.0% (9/16例) 及び40.0% (6/15例) であった。

有効性の主要評価項目は、初回の経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率とされた。FASにおける経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率は、2 mg群 80.0% (12/15例)、3 mg群 81.3% (13/16例)、4 mg群 93.3% (14/15例) 及びプラセボ群 20.0% (3/15例) であり、いずれの用量群においてもプラセボ群との間に有意差が認められた (2 mg群 p=0.0006、3 mg群 p=0.0014、4 mg群 p=0.0002、割付因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定。検定の多重性は調整されていない)。

有効性の副次評価項目のうち、治験期間中の血小板輸血回避率は、2 mg群 80.0% (12/15例)、3 mg群 81.3% (13/16例)、4 mg群 73.3% (11/15例) 及びプラセボ群 20.0% (3/15例) であった。また、治験期間中の血小板数が、投与開始前より2万/ μ L以上増加し、かつ5万/ μ L以上となる患者（以下、「レスポンダー」）の割合は、2 mg群 66.7% (10/15例)、3 mg群 68.8% (11/16例)、4 mg群 80.0% (12/15例) 及びプラセボ群 6.7% (1/15例) であった。血小板数の推移を評価した結果、血小板数増加による治験薬投与中止基準（血小板数が投与開始前より2万/ μ L以上増加し、かつ5万/ μ L以上）に合致した患者は、2 mg群で3例、3 mg群で3例、4 mg群で5例認められ、このうち2 mg群では5日間投与が1例、6日間投与が2例、3 mg群では4日間投与が1例、5日間投与が2例、4 mg群では4日間投与が1例、6日間投与が4例であった。なお、3 mg群の5日間投与の1例を除き、本薬投与開始8日目でもレスポンダーの基準に合致していた。

有害事象の発現割合は、2 mg群 100% (15/15例)、3 mg群 100% (16/16例)、4 mg群 93.3% (14/15例)、プラセボ群 100.0% (15/15例) であった。いずれかの群で3例以上に認められた有害事象は、便秘（3例、2例、1例、3例）、下痢（1例、1例、1例、4例）、術後発熱（10例、9例、7例、6例）、処置による高血圧（10例、8例、6例、8例）、処置による疼痛（8例、8例、9例、7例）、処置後出血（2例、0例、3例、1例）、処置による恶心（1例、0例、3例、2例）、AST增加（10例、10例、9例、3例）、ALT增加（8例、6例、5例、0例）、酸素飽和度低下（4例、6例、5例、4例）、フィブリンDダイマー增加（3例、5例、3例、5例）、フィブリン分解産物增加（2例、5例、1例、4例）、血中ビリルビン增加（4例、4例、0例、0例）、血中乳酸脱水素酵素增加（2例、1例、3例、2例）、血圧上昇（2例、1例、2例、3例）、C-反応性蛋白增加（1例、3例、1例、1例）、不眠症（2例、2例、3例、3例）、胸水（2例、0例、1例、3例）、鼻出血（1例、1例、0例、3例）であった。また、血栓関連の有害事象は、2 mg群1例（肝梗塞・門脈血栓症）、3 mg群0例、4 mg群2例（門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症各1例）、プラセボ群1例（腸間膜静脈血栓症）で認められ、いずれも非重篤であった。4 mg群の門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は、2 mg群1例（上部消化管出血）に認められたが、治験薬との因果関係はなしと判

断された。

重篤な有害事象は、2 mg 群 3 例（上部消化管出血・肝の悪性新生物、肝の悪性新生物、出血性びらん胃炎各 1 例）、3 mg 群 1 例（洞不全症候群・切開部位出血）、プラセボ群 1 例（膝蓋骨骨折）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

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（治験実施計画書番号：M0631、添付資料 5.3.5.1-04<20■年■月～20■年■月>）

慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、観血的侵襲術の前処置として本薬 3 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの観血的処置実施前の血小板輸血回避率について、プラセボに対する優越性を検証することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内の 81 施設で実施された（目標症例数：1 群 45 例、計 90 例）。

治験薬投与期間は 7 日間とされた。投与開始 5～7 日目は、当日測定した血小板数を確認後に治験薬を投与することとし、血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ μ L 以上増加し、かつ 5 万/ μ L 以上となる場合は、治験薬の投与を中止することとされた。観血的侵襲術は、投与開始 9～14 日目の間に実施することとされた。血小板輸血の必要性は投与開始 8 日目の観察終了後かつ観血的侵襲術の実施直前（観血的侵襲術実施日の 2 日前～実施日）に判断され、血小板輸血の必要性を判断した日の血小板数が 5 万/ μ L 未満の場合に、血小板輸血を実施することとされた。なお、観血的侵襲術前の血小板輸血の必要性判断時の使用及びレスキュー治療のための使用を除き、治験登録から後観察終了時までの血小板製剤の使用は禁止された。

主な選択基準は、慢性肝疾患による血小板減少患者、スクリーニング時の血小板数が 5 万/ μ L 未満の患者、次の条件を満たす観血的侵襲術を予定している患者：①投与開始 9 日目から 14 日目の間に完了する術式であること、②「開腹、開胸、開頭、又は開心を伴う手術」及び「臓器切除又は部分切除を伴う手術（ただし、組織の切除に準ずる術式は除く）」のいずれにも該当しない術式であること、侵襲術前日から投与開始 14 日目までの間入院が可能な患者とされた。脾臓摘出を受けた患者、肝機能障害の程度が Child Pugh 分類 C、血栓症の合併又は既往がある患者、門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者等は除外された。また、被験者は観血的侵襲術（「肝癌焼灼術又は肝癌凝固術」あるいは「それ以外の観血的侵襲術」）、スクリーニング時の血小板数（3.5 万/ μ L 未満、3.5 万/ μ L 以上 4.5 万/ μ L 未満、又は 4.5 万/ μ L 以上）を割付因子とした最小化法により無作為化された。

無作為化された 97 例（本薬群 49 例、プラセボ群 48 例）のうち、治験薬が投与された 96 例（48 例、48 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は、本薬群 1 例（投与開始前の血小板数高値）、プラセボ群 1 例（被験者の希望）であった。

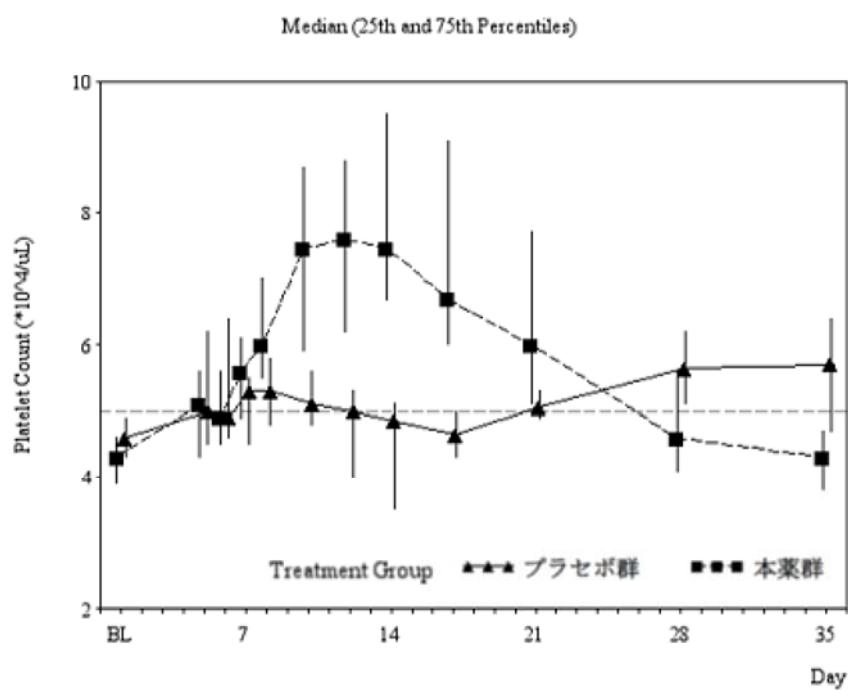
ベースライン時の血小板数（万/ μ L）の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は、本薬群 4.09±0.63 (2.3～4.9)、プラセボ群 3.99±0.69 (2.3～5.5) であり、治験登録時に予定された観血的侵襲術の種類は、肝癌焼灼術又は肝癌凝固術が本薬群 41.7% (20/48 例)、プラセボ群 43.8% (21/48 例)、その他が本薬群 58.3% (28/48 例)、プラセボ群 56.3% (27/48 例) であった。

有効性の主要評価項目は、初回の観血的侵襲術前の血小板輸血回避率とされた。FAS における観血的侵襲術前の血小板輸血回避率は、本薬群 79.2% (38/48 例)、プラセボ群 12.5% (6/48 例)

であり、群間に有意差が認められた ($p<0.0001$ 、割付因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

有効性の副次評価項目のうち、治験期間中の血小板輸血回避率は本薬群 79.2% (38/48 例)、プラセボ群 12.5% (6/48 例)、血小板輸血した患者の割合は本薬群 20.8% (10/48 例)、プラセボ群 85.4% (41/48 例)、血小板輸血した患者での輸血回数は、1 回が本薬群 9 例、プラセボ群 37 例、2 回が本薬群 1 例、プラセボ群 4 例、輸血量 (単位) は、本薬群 12.0 ± 6.3 (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群 13.7 ± 6.4 であった。治験期間中のいずれかの時点で少なくとも 1 回はレスポンダーとなった被験者の割合 (血小板輸血後に観測された血小板数の値を除いた場合) は、本薬群 77.1% (37/48 例)、プラセボ群 6.3% (3/48 例) であった。

また、血小板輸血を実施しなかった患者での治験期間中の血小板数の推移は、図 1 のとおりであった。



各観測時点 の例数	BL	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 10	Day 12	Day 14	Day 17	Day 21	Day 28	Day 35
本薬群	38	38	38	38	38	38	37	38	38	38	38	38
プラセボ群	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6

図 1：治験期間中の血小板数の推移：FAS (血小板輸血不実施例)

有害事象の発現割合は、本薬群 93.8% (45/48 例)、プラセボ群 100% (48/48 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 12 のとおりであった。

表 12：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA (version 17.0) 器官別大分類 基本語	本薬群 (N=48)	プラセボ群 (N=48)
胃腸障害		
腹水	4 (8.3)	4 (8.3)
便秘	4 (8.3)	3 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2 (4.2)	4 (8.3)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (8.3)	5 (10.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症		
術後発熱	19 (39.6)	27 (56.3)
処置による疼痛	22 (45.8)	20 (41.7)
処置による高血圧	20 (41.7)	18 (37.5)
処置による恶心	6 (12.5)	8 (16.7)
処置による嘔吐	7 (14.6)	6 (12.5)
処置後不快感	4 (8.3)	7 (14.6)
処置による出血	3 (6.3)	1 (2.1)
臨床検査		
AST 増加	11 (22.9)	15 (31.3)
ALT 増加	8 (16.7)	10 (20.8)
酸素飽和度低下	2 (4.2)	7 (14.6)
フィブリン分解産物増加	2 (4.2)	6 (12.5)
血中ビリルビン増加	4 (8.3)	3 (6.3)
フィブリン D ダイマー増加	1 (2.1)	5 (10.4)
C-反応性蛋白増加	1 (2.1)	3 (6.3)
白血球数減少	0 (0.0)	4 (8.3)
血中カルシウム減少	3 (6.3)	0 (0.0)
血圧上昇	3 (6.3)	0 (0.0)
神経系障害		
頭痛	1 (2.1)	3 (6.3)
精神障害		
不眠症	3 (6.3)	2 (4.2)
呼吸器、胸郭および縫隔障害		
胸水	2 (4.2)	3 (6.3)
鼻出血	0 (0.0)	4 (8.3)

n (%)

また、血栓症に関連する有害事象は、本薬群 1 例（門脈血栓症）、プラセボ群 1 例（腸間膜静脈血栓症）で認められた。

重篤な有害事象は、本薬群 1 例（門脈血栓症）、プラセボ群 4 例（蕁麻疹、喘息、食道静脈瘤出血、術後発熱・胸水各 1 例）に認められ、門脈血栓症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡例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。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、血小板輸血、脾摘、部分的脾動脈塞栓術（以下、「PSE」）等の既存の治療法と比較した、本薬の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。進行した慢性肝疾患患者では、内因性トロンボポエチン（以

下、「TPO」)の産生低下、骨髓機能の低下、脾腫等の様々な要因により血小板産生と血小板寿命のバランスが崩れ、末梢血中の血小板数の減少がみられる。慢性肝疾患者では、肝疾患の診断、合併症の治療、肝癌の治療等で、出血を伴う可能性のある侵襲的な検査、処置、手術が実施されることが多いが、血小板数が5万/ μ L未満まで減少し、出血リスクが高いと考えられる患者に対して開腹術や局所療法等が施行される場合は、血小板減少に対する対処が必要となる。慢性肝疾患による血小板減少に対する既存の治療法には、血小板輸血、PSE及び脾臓摘出術(脾摘)があるが、観血的手技前の血小板減少には、血小板輸血が標準的な治療法である。しかし、血小板輸血には、感染症、移植片対宿主病、ショック、アナフィラキシー、呼吸障害・輸血関連急性肺障害、輸血後紫斑病等の副作用や、輸血過誤等のヒューマンエラーに起因する潜在的なリスクがある。血小板製剤では、常に20~24°Cでの保存が必要なことから細菌感染の潜在的リスクが他の血液製剤よりも高いことや、即時型の非溶血性副作用(荨麻疹、アナフィラキシー、発熱、呼吸困難、血圧低下等)の頻度が他の血液製剤よりも高いとの報告もある(Vamvakas EC et al. Blood 113: 3406-3417, 2009、輸血製剤副反応動向-2010- (厚生労働科学研究費補助金研究事業「医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究」)、赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用-2012年- (日本赤十字社 輸血情報 1310-137))。また、血小板製剤に特有な副作用として、血小板輸血不応症があり、不応状態(血小板輸血後に血小板数が増加しない状態)になると、患者の出血リスクが高まり危機的出血が避けられない状況に陥る場合がある。血小板製剤の有効期間が短く保存管理も難しいことから、医療機関での安全対策や適正使用に係わる業務に多大な医療資源を費やしている。慢性肝疾患者では観血的手技の実施機会が多いため、その度に出血予防のための血小板輸血が繰り返し行われる可能性があり、患者は血小板輸血に伴うリスクに毎回晒されることになる。このような状況から、観血的手技を受ける慢性肝疾患者に、簡便に使用できる副作用が少ない血小板減少症治療薬の承認が望まれている。

本薬3mgの7日間投与では血小板数が約4万/ μ L増加し、血小板数5万/ μ L以上の状態を約20日間維持することが示されている。一方、本薬のこれまでの臨床試験の結果、血小板輸血(1回あたりの平均輸血量12.2単位)による血小板数の増加量は約1万/ μ Lであり、輸血翌日には血小板数が減退し始めることから、周術期の血小板補充療法として本薬は血小板輸血よりも優れている。また、本薬を血小板製剤の代替医薬品として使用することで、血小板輸血によって認められる副作用や輸血施行時に危惧されるヒューマンエラーに起因する輸血過誤の発生リスクの懸念なく観血的手技が行える。さらに、医療機関における血液製剤に対する安全対策や適正使用に係わる業務への負担を軽減でき、血小板製剤を緊急性の高い治療が必要となる患者へ優先的に割り当てること、ドナー確保に苦慮するAB型Rh(-)等のまれな血液型の血小板製剤を確保すること、並びに信仰上の理由により輸血を拒否する患者に対応することが可能となり、血小板製剤の安定供給や医療コストの低減にも貢献できる。PSEや脾摘は、術後2週間~1ヶ月程度で血小板増加がピークとなり、その後も施行前よりも高い値で血小板数が維持されることから、本薬よりも長期間血小板数が維持されるが、血小板数増加の程度をコントロールすることは困難であるため、過剰な血小板数の増加による血栓誘発のリスクが高いことが想定される。本薬では、PSEや脾摘で認められるような術後合併症(発熱、門脈血栓、脾膿瘍)の懸念がなく、外来で簡便に血小板数を増加できる利点がある。ただし、PSEや脾摘は、それ自体が侵襲を伴う治療であることから、主に肝切除や肝移植の前に実施されており、本薬で対象としているような、開腹、開胸、開心、開頭、又は臓器切除を伴わない観血的手技の前に実施されることはまれである。