

以上のことから、本薬は、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者に観血的手技を施行する際の血小板製剤の代替医薬品として使用できるものであり、血小板輸血を実施せずとも、出血リスクの懸念なく観血的手技を実施可能とする薬剤である。

機構は、以下のように考える。慢性肝疾患患者では、疾患の進行に伴い、内因性TPOの產生低下等に伴い血小板減少が認められることが多い。また、凝固因子の产生低下等により、凝固系の異常を伴うことも多い。特に進行した慢性肝疾患患者では、肝細胞癌の治療として、穿刺局所療法、経カテーテル的動脈内治療等、また、合併する胃食道静脈瘤の治療として、内視鏡的静脈瘤結紮術（以下、「EVL」）、内視鏡的静脈瘤硬化療法（以下、「EIS」）等の観血的手技が必要となる場合が多い。そのため、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者において十分な血小板数を維持させる治療法は、必要な観血的手技の実施を可能にし、重大な出血のリスクを低減させるため、臨床的な有用性が高いと考えられる。これまでには、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者に観血的手技を実施する場合には、必要と想定される血小板数を確保するために、主に血小板輸血が実施されてきたが、血小板輸血には、供給量の問題、感染症のリスク等が存在するため、血小板輸血に替わる治療法が有用であることは推定できる。血小板減少を伴う慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験において、本薬は、待機的な観血的手技に伴う臨床的に重大な出血のリスクを軽減させるとされている程度まで血小板数を増加させることができ（「(3) 本薬の有効性について」の項参照）、安全性も許容可能であることが確認された（「(5) 本薬の安全性について」の項参照）ことから、待機的な観血的手技を予定している血小板減少を伴う慢性肝疾患患者において、血小板数を増加させる薬剤として、血小板輸血に替わる治療法の一つとして臨床使用に供する意義があるものと判断する。

## (2) 本薬の用法・用量について

### 1) 用法・用量について

申請者は、申請用法の設定根拠について以下のように説明した。健康成人男性を対象とした国内反復投与試験（M0613 試験）で1日1回14日間反復経口投与時の本薬の薬物動態を評価した結果、投与開始5日目以降のC<sub>max</sub>及びAUCの蓄積比が1日目の2倍で定常状態となった。定常状態到達以降に曝露量が更に蓄積する傾向は認められなかったこと、及び血小板增加作用（投与開始13～18日目に最高値）が認められたことから、本薬の用法は1日1回経口投与が適切と考えた。これまでに実施した慢性肝疾患による血小板減少患者を対象としたすべての試験でも、検討用法は1日1回経口投与とした。また、投与期間に関しては、待機的な観血的手技を実施する場合、施術の決定から実際の術日までの期間は早くても1週間程度と想定されること、及び投与期間を固定するほうが対象となる観血的手技の実施スケジュールの調整が容易になると考えられたことから、臨床試験では投与期間を7日間に固定した。国内臨床試験（M0623、M0626及びM0631 試験）では、血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避するため、投与開始5日目以降は本薬投与前に当日の血小板数を確認し、「血小板数が投与開始前と比較して2万/ $\mu$ L以上増加し、かつ5万/ $\mu$ L以上となった場合」は本薬の投与を中止することとした。この中止基準に合致した患者の投与期間の内訳は、慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0625、M0626、M0631及びM061B 試験）の本薬3mg投与患者79例において、4日間が4例（5.1%）、5日間が4例（5.1%）、6日間が5例（6.3%）であり、

ほとんどの患者（66例（83.5%））の投与期間が7日間であったため、本薬の投与期間を7日間とした。

次に、申請者は、申請用量の設定根拠について、以下のように説明した。健康成人を対象とした国内単回投与試験（M0611 試験）及び国内反復投与試験（M0613 試験）、慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内第II相用量探索試験（M0623 試験）、国内第II相高用量探索試験（M0625 試験）及び国内第II相用量設定試験（M0626 試験）の結果から、本薬のAUCは用量比例性を示し、本薬投与による血小板数增加作用は曝露量に伴って増加することが確認された。また、国内第II相用量探索試験（M0623 試験）、国内第II相高用量探索試験（M0625 試験）及び国内第II相用量設定試験（M0626 試験）の結果から、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者での本薬投与による血小板数增加作用は1.5～4 mg の範囲で用量に伴って増加することが確認された。国内第II相用量設定試験（M0626 試験）で評価した2、3、4 mg の1日1回7日間反復投与後の主要評価項目（術前の血小板輸血回避率）は、本薬の用量増加に伴ってやや高くなる傾向が認められたものの、各用量群間で大きな差はなく、いずれの用量群もプラセボと比べて高かった。血小板数増加が維持される期間は、2～4 mg で用量増加に伴って長くなる傾向が認められた。血小板輸血せずに血小板数が5万/ $\mu$ L以上かつ投与開始前より2万/ $\mu$ L以上増加した患者の割合が50%を超えた観測時点も、用量増加に伴ってより早い時点から認められ、より長く維持される傾向が認められた。これらの有効性の結果から、2、3、4 mg のいずれの用量でも、術前の血小板輸血を回避させるのに必要な有効性を有しているものの、効果がより早く発揮され、かつより長く維持されるためには、高い用量のほうが望ましいと考えた。国内第II相用量設定試験（M0626 試験）及び国内第III相試験（M0631 試験）で門脈系の血栓症の発現リスクが認められたが、国内第II相用量設定試験（M0626 試験）では血栓症の発現リスクが用量増加に伴って高くなる傾向は認められなかった。しかし、最大血小板数及びベースラインからの最大増加数は2～4 mg で用量増加に伴って高くなる傾向が認められた（血小板輸血を実施しなかった患者での最大血小板数の中央値は、2 mg 群7.30万/ $\mu$ L、3 mg 群8.40万/ $\mu$ L、4 mg 群10.50万/ $\mu$ L、プラセボ群6.40万/ $\mu$ L。ベースラインからの最大増加数の中央値は、2 mg 群2.85万/ $\mu$ L、3 mg 群4.00万/ $\mu$ L、4 mg 群6.20万/ $\mu$ L、プラセボ群1.50万/ $\mu$ L）。血小板数が5万/ $\mu$ L未満に減少し、肝硬変にまで進展しているような慢性肝疾患患者は、門脈血栓が形成されやすい状態にあり、類薬で過去に実施された臨床試験の結果から、20万/ $\mu$ Lを超えるような血小板数の過剰な増加は血栓を誘発する一因と考えられている（Afdhal NH et al. *N Engl J Med* 367: 716-724, 2012）。本薬の臨床試験では血小板数が20万/ $\mu$ Lを超えた患者はみられなかつたが、国内第II相用量設定試験（M0626 試験）の3 mg 群で19.5万/ $\mu$ Lを示した患者が1例みられた。この患者のスクリーニング時及び投与開始直前の血小板数（4.5万/ $\mu$ L及び6.5万/ $\mu$ L）から、この患者は血小板数の変動が大きく、かつ投与開始前の血小板数は本薬の投与対象とすべき目安（5万/ $\mu$ L未満）よりも高かったと考えられた。このような個体内変動が大きい患者や投与開始前の血小板数がやや高い患者にも投与される可能性を考慮し、本薬の用量は4 mgよりも3 mg が望ましいと考えた。本薬3 mg 群の術前の血小板輸血回避率は、国内第II相用量設定試験（M0626 試験）では81.3%（プラセボ群20.0%）、国内第III相試験（M0631 試験）では79.2%（プラセボ群12.5%）であり、いずれの試験でもプラセボ群と比べて有意に高かった。また、本薬3 mg 投与後の血小板数の最大値が20万/ $\mu$ Lを超えることはなかったことから、血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクも高くないと判断した。本薬3 mg 投与時の安全

性プロファイルが良好であることも確認されたことから、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者における観血的手技前の血小板産生促進に用いる本薬の最適な用量は **3 mg** と考えた。

機構は、本薬の用法・用量について以下のように考える。本薬は、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者において、待機的な観血的手技に際して、一時的に十分な血小板数を確保することを目的として投与する薬剤であり、「血液製剤の使用指針」（平成 17 年 9 月厚生労働省医薬食品局血液対策課（平成 24 年改定版））（以下、「血液製剤の使用指針」）では、「待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検などの侵襲を伴う処置では、術前あるいは施行前の血小板数が  $5 \text{ 万}/\mu\text{L}$  以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない。」と記載されていることも踏まえると、観血的手技を行う前に、必要最小限の血小板数が確保されているように本薬の投与量を設定することが望ましい。以上の観点から、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の結果、本薬 **2, 3, 4 mg 1 日 1 回** のいずれの用量でも、待機的な観血的手技前の血小板輸血を回避させるのに必要な有効性を有していると考えられること、効果がより早く発揮され、かつより長く維持されるには、高い用量のほうが望ましいが、血小板数の過剰な増加ができるだけ回避することも考慮し、本薬 **3 mg** を国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の検討用量として選択した申請者の考えは理解できるものである。以上を踏まえて検討用法・用量が設定された国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）において認められた、プラセボ群と比較した本薬群の有効性に意義はあり（「(3) 本薬の有効性について」の項参照）、安全性は臨床的に許容可能であると考えられたことから（「(5) 本薬の安全性について」の項参照）、本薬の用法・用量は **3 mg 1 日 1 回** とすることが適切と判断する。また、申請者の説明を踏まえると、観血的手技の実施スケジュールの調整の簡便性も考慮し、本薬の臨床試験の成績からもほとんどの患者（83.5%）の投与期間が 7 日間であったこと等から、本薬の用法を基本的には 7 日間と設定することは可能と考える。ただし、臨床試験において、血小板数が目標となる  $5 \text{ 万}/\mu\text{L}$  以上に既に到達したこと等を理由として、投与開始後 4~6 日目で投与を終了した症例が一定数認められており、血栓塞栓症の発現リスクを考慮すると、目標となる血小板数に到達した後にも本薬を投与することはできるだけ避けるべきである。作用の持続時間も考慮すると、基本的な投与期間を 7 日間とした上で、投与開始後 4~6 日目の血小板数の状況や個々の患者の状態に応じて、7 日間未満の早期の中止も考慮するような規定を設定することが適切と考える（「(5) 2) 血小板数の過剰増加を予防するための方策について」の項参照）。

以上より、本薬の申請時用法・用量は妥当であり、用法・用量は以下のとおりとすることが適切と判断した。

#### 【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。

#### 2) 観血的手技の実施時期について（本薬投与開始と観血的手技とのタイミングについて）

申請者は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で、観血的手技の施行時期を投与開始 9~14 日目と設定した理由について、国内第Ⅱ相用量探索試験（M0623 及び M0625 試験）の **2~4 mg** 群においてレスポンダーの割合が 50% を超えた期間は投与開始 9~14 日目であったことから、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）及び国内

第III相試験（M0631 試験）でも 2~4 mg 群で当該期間に血小板数が 5 万/ $\mu$ L を超える可能性が高いと考えたためであると説明した。

機構は、国内第III相試験（M0631 試験）において、血小板輸血を実施しなかった症例の投与開始日から観血的手技までの期間の分布を示し、観血的手技施行後に臨床的に問題となる出血に関する有害事象の発現が認められなかつたのか説明した上で、本薬の投与開始を観血的手技の実施予定日の 8 日から 13 日前と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。国内第III相試験（M0631 試験）の本薬群において、実施前に血小板数を増加させる必要があると判断され、本薬を投与する目的となつた観血的手技（以下、「対象とした観血的手技」）前の血小板輸血なしの集団での、対象とした観血的手技の実施時期は、投与開始後 9 日目が 8/48 例（16.7%）、10 日目が 2/48 例（4.2%）、11 日目が 7/48 例（14.6%）、12 日目が 4/48 例（8.3%）、13 日目が 10/48 例（20.8%）、14 日目が 7/48 例（14.6%）で、対象とした観血的手技はすべてこの範囲内で、特に偏りはなく実施されていた。観血的手技後に発現した出血に関する有害事象のうち、本薬 3 mg 群でプラセボ群よりも多く発現した事象は、処置による出血（本薬 3 mg 群 3/48 例（6.3%）、プラセボ群 1/48 例（2.1%））、処置後挫傷及び皮下出血（いずれも本薬 3 mg 群 1/48 例（2.1%）、プラセボ群 0/48 例（0%））であったが、本薬 3 mg 群とプラセボ群との間に明確な違いはなかつた。本薬 3 mg 群でみられた観血的手技後の出血に関する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、回復した。また、処置による出血の 1 例が中等度であった以外は、すべて軽度であった。中等度であった処置による出血は、経皮的肝癌焼灼術により認められた事象だったが、処置をすることなく当日中に回復したことから、臨床的に問題となる事象ではなかつたと考える。これらのことから、観血的手技施行後に臨床的に問題となる出血に関する有害事象の発現はなかつたと考える。以上を踏まえると、本薬の投与開始を観血的手技の実施予定日の 8~13 日前とすることは妥当と考え、添付文書（案）で本薬の投与開始を観血的手技の実施予定日の 8~13 日前と設定した。

機構は、本薬の投与開始と観血的手技の実施時期について以下のように考える。国内第III相試験（M0631 試験）における、血小板数の推移は図 1 のとおりであった。当該試験の血小板輸血を実施しなかつた患者での最大血小板数の中央値は、本薬群 8.70 万/ $\mu$ L、プラセボ群 6.20 万/ $\mu$ L であり、最大値観測時点の中央値は、本薬群で投与開始後 14.0 日、プラセボ群で 10.0 日であった。国内第III相試験（M0631 試験）におけるレスポンダーの割合、血小板数の推移、並びにその他の有効性及び安全性の成績を考慮すると、申請者が、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、観血的手技の実施予定日の 8~13 日前を目安に本薬を投与開始する規定としたことは概ね妥当と考える。

しかしながら、血小板数の推移を踏まえると、本薬投与開始 14 日目以降も 5 万/ $\mu$ L 以上に保たれている期間が数日ある症例も認められていることから、機構は、効果の持続期間について更に検討を行つた。

申請者は、本薬の血小板数の増加効果の持続について以下のように説明した。本薬 3 mg 群で血小板輸血をしなかつた患者における、血小板数 5 万/ $\mu$ L 以上（「血液製剤の使用指針」において通常血小板輸血を必要とするこつではないとされる血小板数の目安）の維持日数の中央値は、国内第II相用量設定試験（M0626 試験）では 21.0 日、国内第III相試験（M0631 試験）で

は 22.1 日であり、術前の血小板輸血を回避できる血小板数（5 万/ $\mu$ L 以上）は本薬 3 mg 1 日 1 回 7 日間投与により約 20 日間維持されていた。一方、血小板輸血を実施したプラセボ群の 5 万/ $\mu$ L 以上の維持日数の中央値は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）では 1.1 日、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では 3.3 日であった。

機構は、以下のように考える。慢性肝疾患患者では、肝癌治療のラジオ波焼灼療法（以下、「RFA」）後の効果判定で腫瘍残存が見つかった場合等、短期間に複数回の観血的手技が行われることもあり、本薬の臨床試験でも短期間に複数回の観血的手技が実施された症例が認められていた。このように、短期間に複数回の観血的手技を実施する症例も想定されることから、臨床現場での追加の観血的手技の実施スケジュールの検討のために、本薬投与終了後、5 万/ $\mu$ L 以上の血小板数が維持されることが想定される期間について、添付文書等で情報提供する必要がある。

### 3) 本薬の再投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）において、血小板輸血を実施せず血小板数 5 万/ $\mu$ L 以上を維持した期間の中央値が本薬群で 22.1 日であったことに関連して、慢性肝疾患患者に対し、短期間のうちに観血的手技が複数回実施された症例について具体的に説明し、2 回目以降の観血的手技の実施にあたり、血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に再度低下した場合や予定された時期に観血的手技が実施できなかった場合に、本薬を再投与することが推奨できるのか説明するよう求めた。また、本薬を再投与することが可能と判断できる場合は、再投与時の有効性及び安全性、並びに再投与までの適切な休薬期間について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0623、M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）で、治験期間中に複数回の観血的手技が実施された患者は 52/220 例（23.6%）であり、観血的手技が異なる日に実施された患者は 44/220 例（20.0%）であった。これらの事例は、①登録時に予定していた観血的手技（対象術式）の前に、予定していた別の観血的手技を実施、②対象術式の初回観血的手技の後、再度同部位に観血的手技を実施、③治験期間中に発現した有害事象に対して観血的手技を実施、又は検査時に予定外に観血的手技を実施、④その他の理由で観血的手技を実施、の 4 つのパターンに分けられる。なお、国内第Ⅱ相試験（M0623、M0625 及び M0626 試験）は肝癌に対する経皮的 RFA 又はマイクロ波凝固療法（以下、「MCT」）のみを対象術式としており、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）及び血小板機能試験（M061B 試験）では肝癌に対する経皮的 RFA 又は MCT 以外の観血的手技も対象術式としていた。上記①の症例は 12 例で、対象としていた経皮的 RFA の前に肝動脈塞栓化療法（以下、「TACE」）又はリピオドール注入肝動脈化学療法（以下、「Lip-TAI」）が実施されており、TACE 又は Lip-TAI と RFA との実施間隔は 1～6 日間（中央値は 3.0 日）であった。治療戦略として複数の手技の併用を予定して実施されるパターンが想定されるため、複数の観血的手技が比較的短期間に実施される可能性がある。②の症例は 26 例で、初回観血的手技から追加の手技までの実施間隔は 3～23 日間（中央値は 7.0 日）であった。肝癌への観血的手技を実施したものの、その治療効果が十分ではないことにより追加で観血的手技が実施されることが想定され、観血的手技の組み合わせとしては、RFA と RFA、RFA と経皮的エタノール注入療法（以下、「PEIT」）、RFA と TACE の組み合わせが想定される。③の症

例は 6 例で、予定していた観血的手技とは別の理由により、観血的手技が偶発的又は突発的に追加実施されるパターンが想定される。初回観血的手技から有害事象治療のための手技の実施間隔は-5~14 日間（中央値は 7.0 日）であった。観血的手技の組み合わせとしては、RFA と胸腔穿刺、TACE と左膝蓋骨観血的骨整復術、EIS と EIS、大腸生検と内視鏡的粘膜切除術（以下、「EMR」）と EVL、アルゴンプラズマ凝固療法（以下、「APC」）と胃粘膜生検であり、このように様々な組み合わせが想定され、この場合の観血的手技は事象が発現した時期や検査が実施されるタイミングに依存することから、患者間のばらつきは大きく、事前に予測できないものと考える。④の症例は、初回の観血的手技後に EIS 又は抜歯が実施された 2 例で、初回観血的手技からの実施間隔は 3~8 日間（中央値は 4.5 日）であった。このパターンでは血小板数の推移に応じて観血的手技が追加実施される可能性がある。以上のように、本薬の投与対象となる慢性肝疾患患者では、あらかじめ複数の観血的手技を用いた治療戦略を用いる場合や初回に実施した観血的手技による治療効果が十分でない場合等、短期間のうちに観血的手技が複数回実施される可能性は十分あると考える。

薬物動態の観点からは、本薬投与による血小板数増加作用は AUC と相関していること、本薬の薬物相互作用試験（M0617 試験）の結果から本薬の反復投与は CYP 酵素の誘導や阻害を起こさないと考えられることから、短期間で本薬を再投与した時の血小板数の増加の程度は初回投与時と大きく変わることはないと考える。

血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に再度低下した時に本薬を再投与した場合の有効性及び安全性に関して、本薬 3 mg を再投与された慢性肝疾患による血小板減少患者 1 例と、本薬 2 又は 4 mg を再投与された日本人の健康成人 33 例の血小板数の推移及び有害事象の発現状況から、以下のように考察する。国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で本薬 3 mg を投与され、その後実施した血小板機能試験（M061B 試験）で国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の最終投与から約 2 カ月後に再び本薬 3 mg を投与された 1 例では、血小板数の推移及び有害事象の発現状況は、初回投与後（M0631 試験での投与後）と再投与後（M061B 試験での投与後）とで大きな違いは認められなかった。日本人健康成人を対象とした単回投与のクロスオーバー試験（M0612 試験では 2 mg 投与、M061A 試験では 4 mg 投与。休薬期間はいずれも 12 日間）では、いずれの試験でも 2 回目以降の投与後の最大血小板数は 1 回目投与後と大きな違いはなく、再投与時に血小板数増加作用が増強する傾向は認められなかった。有害事象は、M0612 試験では 3 例（2 回目投与後に 1 例で皮膚裂傷、3 回目投与後に 2 例で白血球数増加及び好中球百分率増加）、M061A 試験では 1 例（3 回目投与後に ALT 増加）にしか認められなかつたため、投与回数ごとの発現割合の違いを判断することは難しいものの、2 回目投与以降に安全性が大きく変わる傾向は認められなかつた。なお、健康成人と慢性肝疾患患者のいずれも、血小板数増加率は血漿中薬物の総曝露量と相関し、総曝露量が高いほど血小板数のベースラインからの最大変化率が高くなる点は類似していることから、健康成人における本薬の再投与時の結果を用いて慢性肝疾患患者における反応性を考察することは可能と考える。以上のように、血小板数が十分に低下した状態から本薬が再投与された患者では血小板数の推移や安全性が大きく異なる傾向は認められなかつたことから、血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に再度低下した時に本薬を再投与した場合の有効性及び安全性に関する懸念は小さいと考える。

一方、追加の観血的手技の実施が必要となる、あるいは何らかの理由により観血的手技が延期となる等、観血的手技を実施する時期に血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に低下することを懸念して

血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に下がりきる前に本薬が再投与される場合も想定される。その場合の考えられるリスクとして、血小板数の過剰増加による門脈系の血栓の発現リスクの増加が挙げられる。血小板減少を伴う慢性肝疾患患者を対象とした本薬のこれまでの臨床試験では、血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上の時点で本薬が再投与された事例がないことや、血小板数の下がり方にも個人差があると考えられることから、どの程度まで血小板数が減少していれば再投与可能なのか判断するためのデータはない。しかし、初めて本薬を投与される場合でも血小板数の増加の程度には個人差があるため、過剰増加が起こりやすい患者を想定した上で本薬の申請時用法・用量及び添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」を設定している。したがって、具体的な個々の症例については前回投与時やそれ以前の血小板推移の状況を考慮し、添付文書（案）に記載している使用上の注意を遵守して投与すれば、血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上の時点で再投与しても血小板数の過剰増加の懸念は小さく抑えることはできると考える。休薬期間に関しては、血小板輸血をしなかった患者での本薬 3 mg 群の血小板数 5 万/ $\mu$ L 以上の維持期間（最小値～最大値）は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）では 11.6～33.6 日、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では 5.7～33.5 日であり、血小板数の増加の程度や維持期間に個人差があるため、すべての患者に適用できる一定の休薬期間を設定するのは困難と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明のように、慢性肝疾患患者では、短期間のうちに観血的手技が複数回実施される場合が多く想定される。食道静脈瘤の破裂等の慢性肝疾患の合併症に起因する予期せぬ有害事象が発現して予定外の観血的手技が必要になる場合や、予定されていた観血的手技以外の観血的手技（EIS 等）が、血小板数がベースライン値まで減少する前の段階で計画的に実施される場合もあるが、本薬の再投与の是非が特に問題となるのは、慢性肝疾患に合併する肝癌の治療戦略として、複数の手技の併用が予定され、かつ、複数の観血的手技が比較的短期間に実施される場合である。国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では、本薬 3 mg 投与で、術前の血小板輸血を回避できる血小板数（5 万/ $\mu$ L 以上）が平均で約 20 日間維持されていたが、実臨床においては、肝癌の治療戦略として複数回の観血的手技が選択され、かつ実施期間が本薬投与後に十分な血小板数を維持できる期間を超えた長期間にわたる場合も多く想定される。また、治療効果が不十分な場合等で肝癌の治療のために観血的手技が追加実施される場合や、不慮の事情で観血的手技の実施時期が延期となる場合も想定される。したがって、本薬を 7 日間投与した後に、再度血小板数を増加させる必要性が生じる場合があると考えられる。しかしながら、現時点では、申請者の説明のように、今回の申請時用法・用量のとおり本薬 3 mg を 7 日間投与した後、十分に血小板数がベースライン値まで復帰していない患者での再投与時の情報はほとんどなく、そのような場合の本薬の有効性及び安全性、並びに適切な用量、投与日数、適切な血小板数のモニタリングの方策等はまったく不明である。したがって、本薬投与による血小板数の過剰な増加に伴う血栓塞栓症の発現リスクを考慮すると、現時点では、本薬投与後に十分に血小板数がベースライン値まで復帰していない患者において、本薬の再投与を推奨することはできず、本薬投与後に血小板数が減少傾向にある段階で、再度観血的手技が必要となった場合には、必要に応じて血小板輸血等他の対応をとることが適切と考える。

また、血小板数がベースライン値に再度低下した後に本薬を再投与した場合の有効性及び安全性に関して、申請者は、血小板機能試験（M061B 試験）において本薬 3 mg を再投与された

慢性肝疾患による血小板減少患者 1 例と、クロスオーバー試験において本薬を再投与された日本人の健康成人 33 例の結果を用いて説明し、かつ、健康成人における本薬の再投与時の結果を用いて慢性肝疾患患者における反応性を考察することは可能と説明しているが、健康成人と慢性肝疾患患者とでは、ベースラインの血小板数のみならず、TPO 産生能、脾臓等による血小板破壊や消費等、血小板のターンオーバーに関する主要な要素が異なると考えられるため、健康成人への本薬の再投与時のデータから、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者における本薬の再投与時の有効性及び安全性を推測することは困難である。現時点では、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者における本薬の再投与の経験は 1 例のみであるため、本薬投与後に血小板数がベースライン値まで十分に復帰したと判断された後に、再度本薬の投与を行う慢性肝疾患患者における有効性及び安全性については、不明と言わざるを得ない。したがって、本薬 3 mg を 7 日間投与した後の本薬の再投与については、血小板数がベースライン値まで復帰したと判断される場合においても、積極的に推奨することはできない。しかしながら、血液製剤使用のリスクも考慮すると、血小板数がベースライン値まで復帰した血小板減少患者であれば、初回投与時と同程度以上の血小板数のモニタリングや患者の状態の観察等により、再投与を可能とすることが適切と考える。ただし、上述のとおり、現時点では、本薬の再投与が許容されるまでの適切な休薬期間に関する情報や、再投与時の有効性及び安全性（用法・用量の適切性）に関する情報がまったくないため、再投与の実施時期、再投与時の本薬の有効性及び安全性については、製造販売後に情報収集を行う必要がある。

本薬の再投与の可否、再投与を可能とした場合における適切な休薬期間、適切な用法・用量、本薬の有効性及び安全性を含めた製造販売後の情報収集の詳細等については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

### (3) 本薬の有効性について

#### 1) 主要評価項目の妥当性について

申請者は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）における有効性の主要評価項目の設定について以下のように説明した。本薬投与により期待される効果は、血小板数の増加により、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者が観血的手技を受ける前の血小板輸血を回避することである。そのため、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では、本来の目的である観血的手技実施前の血小板輸血回避率（初回の観血的手技実施前に血小板輸血をしなかった患者集団に占める割合）を主要評価項目とした。適切に有効性評価を行うために、これらの試験では、治験期間中の血小板輸血の実施基準を設定した。実臨床における血小板輸血は各施設の判断基準に従って実施されており、判断基準が統一されていないため、「血液製剤の使用指針」を基に、血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている「5 万/ $\mu$ L 未満」を血小板輸血の実施基準として、投与開始 8 日目以降かつ観血的手技実施直前（観血的手技実施日の 2 日前～実施日当日）の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満の場合、必ず血小板輸血を実施することとした。また、手技実施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するよう、血小板輸血の制限を設けた。

機構は、以下のように考える。肝硬変等の進行した慢性肝疾患患者では、合併する食道静脈

瘤や肝癌の治療等のために観血的手技が必要となる場合が多いが、観血的手技に際しては、血小板数の減少等の理由から出血傾向が臨床的に問題となる。したがって、本薬に期待される最終的な効果は、血小板数を増加させ、観血的手技に際して重大な出血のリスクを回避することである。血小板は出血時の止血に不可欠であり、出血を伴うような観血的手技実施前には、重大な出血を防ぐために、一定数以上の血小板が必要とされている。ただし、止血機構には血小板以外の要素も関係しており、本薬の投与対象となる血小板数の減少が認められる肝疾患患者では、凝固因子の異常も伴っている可能性が高く、出血の程度には血小板以外の要素も影響していると推測され、また、出血の原因となるような観血的手技の種類により、止血時又は出血リスク低減のために術前に必要となる血小板数の程度は異なる。したがって、実臨床では、慢性肝疾患患者での観血的手技の実施に際して、観血的手技の種類、血小板数、凝固因子の状況等から、個々の患者で総合的に出血リスクを評価し、術前に望ましい血小板数の目安や血小板輸血の必要性が判断されるものと考える。しかしながら、「血液製剤の使用指針」に「外科手術の術前状態で、血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満では、手術の内容により、血小板濃厚液の準備又は、術直前の血小板輸血の可否を判断する。待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検などの侵襲を伴う処置では、術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とするではない。」と記載されていることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）において、「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の観血的手技を実施予定であって、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者を対象とし、血小板輸血の実施基準を血小板数 5 万/ $\mu$ L 未満の場合と規定した上で、主要評価項目を観血的手技実施前の血小板輸血回避率としたことには、一定の合理性があると判断し、当該主要評価項目に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断した。なお、本薬の有効性を評価するにあたっては、主要評価項目に対する評価に加えて、本薬による血小板数增加効果に伴う出血症状の発現抑制についても確認する必要がある。

## 2) 血小板数增加効果について

申請者は、本薬の有効性に関する成績について以下のように説明した。有効性の主要評価項目について、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）における術前の血小板輸血回避率は、本薬 2 mg 群 80.0% (12/15 例)、3 mg 群 81.3% (13/16 例)、4 mg 群 93.3% (14/15 例)、プラセボ群 20.0% (3/15 例) であり、いずれの用量群でもプラセボ群より有意に高かった（検定の多重性は調整されず）。また、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）における術前の血小板輸血回避率は本薬 3 mg 群で 79.2% (38/48 例) であり、プラセボ群の 12.5% (6/48 例) よりも有意に高かった。さらに、有効性の副次評価項目について、治験期間中のレスポンダーの割合は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）では本薬 2 mg 群 66.7% (10/15 例)、3 mg 群 68.8% (11/16 例)、4 mg 群 80.0% (12/15 例)、プラセボ群 6.7% (1/15 例) であり、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では本薬 3 mg 群 77.1% (37/48 例)、プラセボ群 6.3% (3/48 例) であった。レスポンダーの割合が 50% を超えた観測時点は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 2 mg 群で投与開始 12 及び 14 日目、3 mg 群で 10~17 日目、4 mg 群で 8~17 日目であり、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の本薬 3 mg 群では 10~17 日目であった。レスポンダーの割合が最も高かった観測時点は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 2 mg 群で 12 及び 14 日目、3 mg 群

で 10 及び 17 日目、4 mg 群で 14 日目、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の 3 mg 群で 14 日目であった。いずれの試験でもプラセボ群ではレスポンダーの割合の増加は認められず、レスポンダーの割合が 50% を超える観測時点もなかった。

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）において、本薬群でプラセボ群に優る血小板輸血回避率が示されており、また、副次的な評価項目であるレスポンダーの割合もプラセボ群より高く、「血液製剤の使用指針」においても侵襲を伴う処置の際に十分な血小板数の目安とされている、5 万/ $\mu$ L 以上に血小板数が増加した症例の割合が本薬投与時にはプラセボ投与時よりも多い結果であったことから、臨床的に意味のある本薬の血小板数増加効果は示されたものと考える。

### 3) 本薬による出血症状の発現抑制について

申請者は、出血に関連する有害事象の発現状況について以下のように説明した。国内比較対照試験（M0626 及び M0631 試験）の併合解析の結果、出血に関連する有害事象の発現割合は本薬 3 mg 群 18.8%（12/64 例）、プラセボ群 33.3%（21/63 例）であった。認められた事象のうち、処置による出血、皮下出血、及び紫斑は 3 mg 群での発現割合がプラセボ群よりも高かつたが、これら以外の事象は 3 mg 群での発現割合がプラセボ群よりも低かった。処置による出血は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）では本薬 3 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では 3 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例、血小板機能試験（M061B 試験）では 3 mg 群 1 例に認められたが、すべて後観察期かつ術後に発現し、治験責任（分担）医師は観血的手技によるものと判断した事象であった。なお、処置による出血が認められた直近（出血の発現前）の血小板数は、本薬群では、6.3 万/ $\mu$ L、5.8 万/ $\mu$ L、6.7 万/ $\mu$ L（輸血直後）、3.9 万/ $\mu$ L、8.6 万/ $\mu$ L、8.6 万/ $\mu$ L、プラセボ群では、4 万/ $\mu$ L、2.2 万/ $\mu$ L（輸血直後）であり、必ずしも血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満の状況のみで、出血に関連する有害事象が発現したわけではなかった。また、発現日までの血小板数推移からは、投与終了後の一過性の血小板減少も示されていなかった。出血に関連した有害事象の発現によって血小板輸血を実施した患者は、国内第Ⅱ相用量探索試験（M0623 試験）の 0.5 mg 群の 1 例（重篤な有害事象の胸腔内出血のため、10 単位輸血）、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 3 mg 群の 1 例（重篤な有害事象の切開部位出血のため、20 単位輸血）、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）のプラセボ群の 1 例（重篤な有害事象の食道静脈瘤出血のため、10 単位輸血）であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）及び国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）において検討された範囲では、プラセボ群と比較して本薬群で出血に関連する有害事象の発現割合が高い傾向は示されておらず、術前に本薬投与により目標とする血小板数の増加が得られた場合には、血小板数を 5 万/ $\mu$ L 以上に維持することを目標とした血小板輸血時と同程度の周術期の出血症状の発現抑制が期待できるものと考える。

### 4) ベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満の患者における有効性について

機構は、国内比較対照試験（M0626 及び M0631 試験）の併合解析の結果、本薬 3 mg 群において、ベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満であった患者では、3.5 万/ $\mu$ L 以上の患者と

比較して血小板輸血回避率が低かった（3.5万未満：40.0%（4/10例）、3.5万以上：87.0%（47/54例））ことを踏まえ、ベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満である患者に対して本薬の投与を推奨できる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。国内比較対照試験（M0626及びM0631試験）の併合解析の結果、血小板輸血を受けなかった本薬3mg群の血小板数は、ベースライン時の血小板数3.5万/ $\mu$ L未満の患者層では3.5万/ $\mu$ L以上の患者層より低く推移したが、3.5万/ $\mu$ L未満の患者層でも血小板数の中央値は投与開始8日目から17日目まで5万/ $\mu$ L以上であり、血小板輸血を受けたプラセボ群におけるベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L以上の患者層と比べて高く推移した。さらに、ベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満の患者層では、本薬3mg群の観測時点別のレスポンダーの割合は最大で40.0%（4/10例）であり、本薬3mg群の3.5万/ $\mu$ L以上の患者層よりは低いものの、プラセボ群の3.5万/ $\mu$ L以上の患者層でのレスポンダーの割合（最大で4.1%（2/49例））と比較して、ほぼすべての観測時点で高い値であった。以上のことから、ベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満の患者層でも本薬3mgの有効性が示されていると考える。国内比較対照試験（M0626及びM0631試験）の併合解析の結果、本薬3mg群のうちベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満の患者層での術前の血小板輸血回避率は40.0%（4/10例）と、3.5万/ $\mu$ L以上の患者層での87.0%（47/54例）に比べて低かったが、この差異は、国内第II相用量設定試験（M0626試験）の本薬3mg群のベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満の患者層における術前の血小板輸血回避率が0%（0/3例）と低かったことから生じたと考えられる。しかし、国内第II相用量設定試験（M0626試験）の本薬2mg群及び4mg群、並びに国内第III相試験（M0631試験）の本薬3mg群におけるベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満の患者層では、回避率がそれぞれ50.0%（2/4例）、75.0%（3/4例）、57.1%（4/7例）であり、いずれも50%以上の回避率であったことを踏まえると、国内第II相用量設定試験（M0626試験）の本薬3mg群の低い回避率は母数が少ないとによるばらつきの範囲と考えられ、ベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満であっても、本薬3mgの投与によって50%程度の血小板輸血回避率は期待できると考える。

また、国内比較対照試験（M0626及びM0631試験）の併合解析の結果、ベースライン時の血小板数別（3.5万/ $\mu$ L未満及び3.5万/ $\mu$ L以上）の出血に関する有害事象の発現割合は、本薬3mg群が2/10例（20.0%）及び10/54例（18.5%）、プラセボ群が6/14例（42.9%）及び15/49例（30.6%）であり、出血に関する有害事象の発現数が少なかったことによるばらつきはみられるが、ベースライン時の血小板数と出血に関する有害事象の発現割合との間に関連性はみられなかった。以上より、ベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満の患者でも、3.5万/ $\mu$ L以上の患者と同様に本薬を投与可能であると考える。

機構は、以下のように考える。ベースライン時の血小板数が3.5万/ $\mu$ L未満であった患者では、3.5万/ $\mu$ L以上の患者と比較して本薬投与後に術前に必要な血小板数まで増加しない患者の割合が多い傾向が認められたものの、ベースライン時の血小板数にかかわらず本薬の血小板数増加効果が得られることは国内臨床試験の結果から示唆されている。また、ベースライン時の血小板数が少ない症例ほどより出血リスクが高い可能性があり、血小板数を増加させることの意義は大きいと考えられることから、観血的手技に際して、出血回避の目的で、血小板輸血の他に、本薬が治療の選択肢として医療現場に提供されることは有意義と考える。以上より、

ベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満の慢性肝疾患患者においても、本薬の投与を可能とすることが妥当である。ただし、添付文書において、特にベースライン時の血小板数が少ない症例の方が本薬の効果が不十分な場合が多いこと、及び血小板数 2 万/ $\mu$ L 未満への投与経験はほぼないことについて情報提供し、かつ、本薬 3 mg を 7 日間投与しても効果不十分の場合の観血的手技の実施に際しては、血小板輸血の準備をする等、適切な対策を講じておく必要がある旨、注意喚起する必要がある。

### 5) 本薬の有効性が低い患者集団について

機構は、国内比較対照試験（M0626 及び M0631 試験）の本薬 3 mg 群のうち、治験期間中にノンレスポンダーであった患者において、治験期間中にレスポンダーとなった患者（血小板数が投与開始前より 2 万/ $\mu$ L 以上増加かつ 5 万/ $\mu$ L 以上となった患者）と比較して、ベースライン時の患者背景及び疾患特性等の因子に差異がないか検討した上で、そのような因子を有する患者に対して本薬の投与が推奨できる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。本薬 3 mg 群では、腹水の有無及びベースライン時の血小板数（3.5 万/ $\mu$ L 未満又は 3.5 万/ $\mu$ L 以上）を除き、人口統計学的特性、他の基準値の特性、慢性肝疾患の背景について、レスポンダーとノンレスポンダーとで大きな違いはみられなかつた。腹水ありの患者の割合は、本薬 3 mg 群のレスポンダーの患者層では 16.7%（8/48 例）、ノンレスポンダーの患者層では 43.8%（7/16 例）、ベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満の患者の割合は、本薬 3 mg 群のレスポンダーの患者層では 8.3%（4/48 例）、ノンレスポンダーの患者層では 37.5%（6/16 例）であり、いずれもノンレスポンダーの患者層で割合が高くなる傾向があつた。ベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満の患者については、「4) ベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満の患者における有効性について」の項で述べたように、3.5 万/ $\mu$ L 以上の患者と同様に本薬を投与可能であると考える。腹水については、初回観血的手技施行前の血小板輸血回避率は、本薬 3 mg 群の腹水ありの患者で 60.0%（9/15 例）、腹水なしの患者で 85.7%（42/49 例）と、腹水なしの患者でやや高かったものの、血小板輸血を受けなかつた本薬 3 mg 群の血小板数の推移は腹水の有無に関わらずほぼ同じであつた。各観測時点のレスポンダーの割合は、本薬 3 mg 群の腹水ありの患者（0.0～53.3%）では腹水なしの患者（4.2～71.4%）より若干低い傾向がみられたものの、プラセボ群の腹水なしの患者（0.0～4.8%）と比べて十分高い傾向がみられた。なお、本薬 3 mg 群におけるベースライン時の血小板数が 3.5 万/ $\mu$ L 未満の患者の割合は、腹水の有無で大きな差はなかつた。さらに、国内比較対照試験（M0626 及び M0631 試験）の本薬 3 mg 群で得られた血漿中薬物濃度データを用いて本薬の薬物動態に及ぼす腹水の影響を検討したところ、腹水ありの患者の血漿中薬物濃度は腹水なしの患者の血漿中薬物濃度分布の範囲内にあり、腹水なしの患者と比較して大きな差はないことが確認された。これらのことから、腹水によって本薬の有効性が大きく変わることはないと考えられ、腹水の有無に関わらず本薬を投与可能であると考える。

機構は、以下のように考える。腹水ありの患者では、腹水なしの患者と比較して本薬の有効性が低い傾向はみられるものの、腹水ありの患者で、より肝機能障害の重症度が高くベースライン時の血小板数が少ない傾向も示されておらず、両集団で有効性の違いが生じた理由は不明である。また、薬物動態学的な検討からもその理由は明確ではない。しかしながら、腹水あり

の患者においても、本薬群ではプラセボ群と比較して各観測時点のレスポンダーの割合は十分高く、血小板輸血を受けなかつた本薬 3 mg 群の血小板数の推移は腹水なしの患者と大きく異ならなかつたことから、腹水のある患者においても本薬投与により臨床的に意味のある血小板数の増加は期待できるものと考える。したがつて、腹水の有無により本薬の投与を制限する必要はないと考える。ただし、腹水のある患者では、腹水のない患者よりも血小板輸血を回避できるだけの十分な血小板数の増加が得られない場合が多いことについては、医療現場に情報提供することが適切と考える。また、腹水がなく、血小板減少の程度が比較的軽度（ベースライン時の血小板数 3.5 万/ $\mu$ L 以上）であるにもかかわらず、ノンレスポンダーである症例がみられたことから、本薬の投与後にも、観血的手技の実施に十分な程度までの血小板数の増加が得られない場合もあること、及びそのような効果不十分な場合に備えて、観血的手技の実施前に血小板輸血の準備をする等、適切な対策を講じておく必要があることを、添付文書において注意喚起する必要がある。

#### （4）本薬の投与対象、及び効能・効果について

##### 1) 本薬の投与対象、及び効能・効果について

機構は、観血的手技前に血小板数を増加させることが必要な慢性肝疾患患者の背景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末梢血中の血小板数の減少がみられるが、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、及び手術が実施されることが多い。具体的には、肝線維化の進展度及び肝細胞癌の診断として、腹腔鏡検査、腹腔鏡下又は超音波ガイド下肝生検が、慢性肝疾患の合併症（胃食道静脈瘤、腹水、及び肝性脳症）の診断・治療として、EVL、EIS、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術、経頸静脈肝内門脈大循環短絡術、各種穿刺術、腹腔鎖骨下静脈シャント術が、肝癌の治療として、肝切除（腹腔鏡下術含む）、穿刺局所療法、経カテーテル的動脈内治療、肝移植等が実施されることがあり、これらの観血的手技では、手技前に血小板数を増加させておくことが必要である。

機構は、国内第III相試験（M0631 試験）において、実際に行われた「観血的手技」の内訳を示し、それぞれの観血的手技間で本薬の有効性及び安全性に差異がないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第III相試験（M0631 試験）において実際に実施された観血的手技の内訳は、本薬 3 mg 群及びプラセボ群（以下同順）で、経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）が 21/48 例（43.8%）及び 20/48 例（41.7%）、経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）以外が 27/48 例（56.3%）及び 27/48 例（56.3%）であり、経皮的 RFA 又は MCT 以外の観血的手技の内訳は、EVL が 6/48 例（12.5%）及び 8/48 例（16.7%）、EIS が 2/48 例（4.2%）及び 2/48 例（4.2%）、TACE が 13/48 例（27.1%）及び 11/48 例（22.9%）、APC が 2/48 例（4.2%）及び 4/48 例（8.3%）、肝生検が 3/48 例（6.3%）及び 2/48 例（4.2%）、PEIT が 1/48 例（2.1%）及び 0/48 例（0%）であった。実際に行われた観血的手技別の術前の血小板輸血回避率は、本薬 3 mg 群及びプラセボ群（以下同順）で、経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）では 15/21 例（71.4%）及び 3/20 例（15.0%）、経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）以外では 23/27 例（85.2%）及び 3/27 例（11.1%）であり、3 mg 群の経皮的肝癌焼灼

術（経皮的 RFA 又は MCT）とそれ以外の観血的手技間で明確な違いは認められなかつた。経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）以外の観血的手技別の本薬群の術前の血小板輸血回避率は、EVL が 6/6 例（100.0%）、EIS が 1/2 例（50.0%）、TACE が 11/13 例（84.6%）、その他が 5/6 例（83.3%）で、観血的手技間で有効性に明確な違いは認められなかつた。有害事象に関しては、内視鏡的消化管静脈瘤治療（EVL 又は EIS）やその他の観血的手技を受けた患者数が少なかつたことから比較は困難ではあるものの、3 mg 群の術式間の比較では、AST 増加及び ALT 増加の発現割合が、経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）又は TACE を受けた患者で高くなる傾向が認められた。しかし、この傾向はプラセボ群でも認められていることから、これらの肝癌に対する治療によって肝臓への侵襲が起つた結果であると考える。以上のことから、観血的手技間で本薬の有効性及び安全性に明確な違いはないと考える。

機構は、臨床試験において対象とされた観血的手技の他に、本薬の投与が想定される観血的手技について、肝疾患に直接関連しないものも含めて説明し、本薬が投与された場合の有効性及び安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。対象となる観血的手技としては、開腹、開胸、開心、開頭、及び臓器の切除を伴う手術を除いた各種観血的手技を想定しており、経皮的な電極針の挿入、経皮的カテーテル挿入、腹腔鏡、内視鏡等が挙げられる。肝疾患に直接関連した、肝細胞癌の治療、食道静脈瘤に対する治療、腹腔鏡下肝生検、腹腔鎖骨下静脈シャント術等の他、肝疾患に直接関連しない、胆嚢の治療（内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST）等）、消化管の治療（内視鏡的ポリープ切除術、EMR 等）、泌尿器科の治療（経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）、経尿道的尿管結石破碎術（TUL））の他、経皮的針生検、腹腔鏡下生検等の診断を目的としたものも含まれる。これらの観血的手技はいずれも、「血液製剤の使用指針」で「外科手術の術前状態（待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検などの侵襲を伴う処置）では、術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とするこことはない。」とされている術式の範囲内であると考えている。また、本薬のこれまでの臨床試験で過半数を占める手技であった経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）に比べ、これらの観血的手技の侵襲の程度や出血リスクは、以下の理由から同等若しくはそれ以下と考えられ、本薬の投与の対象となる観血的手技とすることが可能と考えた。

- ・ 切開創の大きさが 2~10 mm 程度であること
- ・ 腫瘍切除を目的とする手技では、治療対象の腫瘍サイズは 3 cm 以下で表在性や粘膜下層までの腫瘍が推奨されており、これは経皮的 RFA の適応である肝臓の最大径 3 cm の腫瘍径と同程度で、組織障害の範囲についても組織切除の場合とその程度が類似していること
- ・ いずれの手技も、術中・術後に赤血球製剤や新鮮凍結人血漿等の血小板製剤以外の血液製剤が使用される可能性が低く、止血すべき範囲や出血の程度は限定的であり、その止血方法の難易度は比較的高くないこと

上記の観血的手技の際の本薬の有効性については、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）では観血的手技間で明確な違いは認められず、本薬は観血的手技前の血小板産生促進を目的として投与されることを考慮すると、観血的手技の種類によって有効性が影響を受けることはないと考える。安全性に関しては、上述のいずれの観血的手技を実施しても、本薬の安全性に与える影響は小さいと考える。その理由として、術前の血小板輸血は観血的手技による被侵襲部位の出血予防のために用いられることから、術前に実施される血小板輸血のトリガー値は、各手技にお

ける侵襲の程度及び出血リスクの指標とも考えられる。したがって、5万/ $\mu$ Lのトリガー値で血小板輸血を行う手技であれば、その手技による侵襲の程度及び出血リスクは国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で実施された観血的手技と同等又はそれ以下になると想定され、本薬の安全性に与える影響は小さいと考えられる。

機構は、以上を踏まえて、本薬の投与後に実施可能と考えられる「観血的手技」について具体的に情報提供する必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。今後の医学の発展とともに開腹等を要さない新しい技術が開発されることを想定し、術式そのものを規定するよりも、対象外となる観血的手技を明記することが妥当と判断した。国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）でも、そのような考え方のもと、対象外となる観血的手技を「開腹、開胸、開心、開頭、及び臓器の切除を伴う手術」と設定して臨床試験を行い、観血的手技間で本薬の有効性及び安全性に明確な違いはないことを確認した。したがって、本薬の投与に際しての術式の説明は、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）での規定に沿った表現で情報提供することが適切と考え、添付文書（案）の「効能・効果に関する使用上の注意」の項に、「開腹、開胸、開心、開頭、又は臓器の切除を伴う観血的手技前に本薬を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験での使用経験がない。〕」と記載することとした。

機構は、以下のように考える。各観血的手技を実施した患者数は、経皮的肝癌焼灼術（経皮的RFA又はMCT）とEVL、EIS、TACE、及びその他の肝局所に対する観血的手技のそれぞれでごく少数例であるため、厳密な比較は困難ではあるものの、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で実施された観血的手技間で本薬の有効性及び安全性に明確な相違は認められていない。また、本薬の臨床試験では対象とされなかった観血的手技のうち、申請者が例示したような、経皮的な電極針の挿入、経皮的カテーテル挿入、腹腔鏡、内視鏡等による、治療及び検査を目的とした侵襲的処置であって、待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検等の処置で、「血液製剤の使用指針」において「術前あるいは施行前の血小板数が5万/ $\mu$ L以上あれば、通常は血小板輸血を必要とするとはない」とされている範疇に含まれるような手技であれば、手技に伴う出血リスクが国内臨床試験で実施された手技に比べて著しく増加することは考えにくく、本薬投与後に実施可能な手技とすることは可能であると判断する。

また、「血液製剤の使用指針」では、「頭蓋内の手術のように局所での止血が困難な特殊な領域の手術では術前の血小板数は7~10万/ $\mu$ L以上であることが望ましい」とされており、本薬の臨床試験の対象外とされた、開腹、開胸、開心、開頭、又は臓器の切除を伴う観血的手技では、本薬の臨床試験の対象に含まれた手技よりも、出血リスクが高く、手技に際しては術前により血小板数を高い状態にしておく必要があると考える。したがって、これらの観血的手技については、手技に伴う出血のリスクが十分に回避できるのかは不明であり、現時点では、本薬投与後に実施可能な手技として効能・効果の範囲内に含めることは妥当ではないと考える。さらに、観血的手技に際して血小板輸血を要さない、と判断されるレベルまで血小板数が増加するまでには、本薬の投与開始後数日を要することから、緊急性の高い手術等は本薬の投与対象とはならない。

なお、「血液製剤の使用指針」では、観血的手技の施行前の血小板数が5万/ $\mu$ L以上あれば、通常は血小板輸血を必要とするとはない、と記載されていること、及び本薬の臨床試験では、

スクリーニング時の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満の患者のみが投与対象に規定されていたことを踏まえると、本薬の投与開始の目安となる、具体的な血小板数は、5 万/ $\mu$ L 未満であると考える。

以上のことから、効能・効果を「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」とした上で、「効能・効果に関する使用上の注意」の項において「血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。」及び「開腹、開胸、開心、開頭、又は臓器の切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与は避けること。」を注意喚起することが適切と考える。また、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の対象患者のスクリーニング時の血小板数は 5 万/ $\mu$ L 未満と規定されていたから、本薬の臨床試験における対象患者のスクリーニング時の血小板数に関して、添付文書の「臨床成績」の項等に記載し、情報提供する必要がある。さらに、国内第Ⅲ相試験において実際に観血的手技として実施された手技は、経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）、EVL、EIS、TACE、APC、肝生検及び PEIT であったことから、本薬の有効性及び安全性が検討された観血的手技の具体的な内容としてこれらの術式に関して、添付文書の「臨床成績」の項等に記載し、情報提供する必要がある。本薬の投与対象、効能・効果、及び「効能・効果に関する使用上の注意」の項の記載については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

## 2) 脾摘患者への本薬の投与について

機構は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（M0623、M0625、M0626 及び M0631 試験）の除外基準において「脾臓摘出術を受けた患者」が設定された理由を説明した上で、脾臓摘出術を受けた患者に対して本薬投与が推奨できる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。国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（M0623、M0625、M0626 及び M0631 試験）で「脾臓摘出術を受けた患者」を除いた理由は、以下のとおりである。脾臓摘出術が実施された患者の血小板数は長期間（少なくとも数年）にわたって維持されることが知られており（Tomikawa M et al. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 77-80, 2002）、脾臓摘出術を受けた患者では、再度血小板数が減少することによって本薬の治験の対象となることはまれであると考えた。また、血小板の貯蔵機能を持つ脾臓の摘出術を受けた患者では血小板数の増減動向が予測できない可能性があることから、治験では避けるべき対象と考えた。

脾臓摘出術の有無による TPO 受容体作動薬の有効性の違いを考察するため、類薬であるエルトロンボパグの慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「cITP」）患者を対象とした試験（Cheng G et al. *Lancet* 377: 393-402, 2011）を参照した。この試験の post-hoc 解析において、脾臓摘出の有無別の持続反応率（26 週間の投与を完了した患者のうち、最後の 8 週間の血小板数が救援療法なしで 6 週間以上 5 万/ $\mu$ L 以上を維持した患者の割合）は、脾臓摘出術あり例で 51.4%（19/37 例）、脾臓摘出術なし例で 65.5%（38/58 例）と大きな違いはみられなかった。脾臓摘出患者が本薬の投与を受ける場合、そのほとんどで血小板減少症が再発していると考えられる。cITP 患者の脾臓摘出術後の再発例としては、脾臓摘出後に副脾が腫大し、血小板の破壊亢進が脾臓に代わって副脾で起こるケース（Ambriz P et al. *Radiology* 155: 793-796, 1985、Facon T et al. *Am J Hematol* 41: 184-189, 1992、Morris KT et al. *Surg Endosc* 13: 520-522, 1999）と、脾臓摘出後に自己抗体産生が脾臓以外の骨髄等の他の部位で行われ（Lightsey AL Jr et al. *J Pediatr* 88:415-418, 1976）、肝臓や骨髄等の脾臓以外の網内系細胞によって貪食されることにより血小

板の破壊亢進が進むケースが考えられる。前者の場合は脾臓摘出術を行う前の状態に類似している一方、後者の場合は既に脾臓以外の部位による血小板自己抗体産生が亢進している状態と考えられ、上述のエルトロンボパグの試験にはこれらの 2 つのケースが含まれているものと考えられるが、脾臓摘出術の有無に関係なく有効性が示された。cITP の血小板減少症の原因は明らかではない部分も多いが、その機序は血小板破壊亢進、巨核球の成熟障害や細胞障害による血小板産生の低下、及び自己抗体による血小板寿命の低下であると考えられている (McMillan R et al. *Blood* 103:1364-1369, 2004、難病情報センター 特発性血小板減少性紫斑病 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>) )。慢性肝疾患による血小板減少も、血小板産生の低下と血小板寿命の短縮によって起こるものと考えられており (Afdhal N et al. *J Hepatol* 48: 1000-1007, 2008、井廻道夫ら. *肝臓病学* 189-194, 2006、Violi F et al. *J Hepatol* 55: 1415-1427, 2011、Hayashi H et al. *World J Gastroenterol* 20: 2595-2605, 2014) 、cITP と類似している。cITP 患者では広範な脾腫はみられないことや内因性 TPO の産生低下はみられないこと等、慢性肝疾患による血小板減少と異なる点はあるものの、概ね血小板減少の機序は類似していることから、cITP 患者を対象に実施されたエルトロンボパグの臨床試験で、脾臓摘出術の有無に関わらず同様の有効性がみられたことは、本薬でも脾臓摘出術を受けた慢性肝疾患患者に対する有効性を期待できることを示していると考える。実際、エルトロンボパグは、cITP の他に、脾臓摘出術の有無に関わらない「C 型慢性肝炎患者におけるインターフェロン治療導入時の血小板減少症の改善」の適応症を欧米諸国で取得しており、TPO 受容体作動薬による血小板産生の亢進作用は、cITP 及び慢性肝疾患のいずれにおいても脾臓摘出術の有無に関わらず示されているものと考える。これらのことから、脾臓摘出術を受けた患者に対する本薬の投与経験はないものの、添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」の注意喚起に従い、血小板数を管理しながら投与するのであれば、血小板数の過剰増加を防ぐことができ、同じ安全性で本薬を投与可能であると考える。

機構は、以下のように考える。近年、脾機能亢進に由来する血小板減少の改善目的のみならず、C 型肝炎に対するインターフェロン療法、肝癌治療、門脈圧亢進症の改善等の目的で脾摘が実施される症例が増加しており、本薬の投与対象となるような、観血的手技を実施予定の慢性肝疾患患者でも、脾摘後の場合があることが想定される。申請者は、他の TPO 受容体作動薬の有効性や安全性に関する成績から本薬の有効性や安全性を推測しているが、必ずしも本薬の場合も同様とは限らず適切な説明とは言い難い。しかしながら、他の類薬では cITP 患者では摘脾の有無に関わらず投与が許容されていること等を考慮すると、cITP 患者では患者ごとに用量調節が可能で投与期間が長期にわたることが多い等の相違はあるものの、本申請の対象である血小板数減少を伴う慢性肝疾患患者の場合でも、血小板数の推移を十分にモニタリングしながら慎重に投与する条件下であれば、脾摘患者への本薬の投与を制限する必要まではないと考える。ただし、脾摘後の患者では血小板の減少速度が脾摘のない患者とは異なる可能性がある上に、当該患者への本薬の投与経験はないことから、製造販売後に、脾摘後の患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する情報を収集することは必須と考える。脾摘患者への本薬投与の妥当性、添付文書での注意喚起の必要性、製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

## (5) 本薬の安全性について

### 1) 血栓塞栓症のリスクについて

#### ① 本薬投与時の血栓塞栓症のリスクについて

申請者は、塞栓及び血栓に関連する有害事象について、以下のように説明した。国内比較対照試験（M0626 及び M0631 試験）の併合解析の結果、塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現割合は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) であった。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0623、M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）の併合解析の結果、塞栓及び血栓に関連する有害事象は 1.5~2.5 mg 群 5.1% (2/39 例)、3 mg 群 1.3% (1/79 例)、4 mg 群 8.7% (2/23 例)、プラセボ群 3.2% (2/63 例) で認められた。塞栓及び血栓に関連する有害事象は、国内第Ⅱ相用量探索試験（M0623 試験）の 2 mg 群で 1 例（肝梗塞）、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 2 mg 群で 1 例（肝梗塞・門脈血栓症）、4 mg 群で 2 例（腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症各 1 例）、プラセボ群で 1 例（腸間膜静脈血栓症）、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の 3 mg 群で 1 例（門脈血栓症）、プラセボ群で 1 例（腸間膜静脈血栓症）に認められた。いずれの事象も中等度又は高度であった。国内第Ⅱ相用量探索試験（M0623 試験）の 2 mg 群の肝梗塞は観血的手技（経皮的 RFA）直後に、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 2 mg 群の肝梗塞は観血的手技（経皮的 RFA）の 5 日後に発現したものであり、いずれも観血的手技に伴い発現したものとして治験薬との因果関係はなしと判断された。国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 2 mg 群の肝梗塞及び門脈血栓症、4 mg 群の門脈血栓症、及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）のプラセボ群の腸間膜静脈血栓症は、門脈血流は維持されており通常診療の経過観察で問題ないと判断されたため未回復のまま観察終了となつたが、後遺症等が残るような重症の自覚症状及び他覚所見はなかった。国内第Ⅱ相用量探索試験（M0623 試験）の 2 mg 群の肝梗塞の 1 例及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の 3 mg 群の門脈血栓症の 1 例が重篤であったが、その他の事象はすべて非重篤であった。治験薬との因果関係は、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）の 4 mg 群の腸間膜静脈血栓症及び門脈血栓症は関連ありかもしれない、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）の 3 mg 群の門脈血栓症はおそらく関連ありと判断された。門脈系血栓症を発現した患者の発現時期、観血的手技実施時期、血栓症発現直前の血小板数及び最高血小板数は表 13 のとおりであった。

表 13：門脈系血栓症を発現した患者の観血的手技実施時期及び血小板数（提出資料一部改変）

試験名	国内第Ⅱ相用量設定試験 (M0626 試験)				国内第Ⅲ相試験 (M0631 試験)	
投与群	2 mg	4 mg	4 mg	プラセボ	3 mg	プラセボ
事象名	門脈血栓症	腸間膜静脈 血栓症	門脈血栓症	腸間膜静脈 血栓症	門脈血栓症	腸間膜静脈 血栓症
発現日 <sup>a)</sup>	18	14	18	19	14	20
侵襲的手技 (実施日 <sup>a)</sup>	RFA (13)	TACE (8) RFA (11)	RFA 及び PEIT (13)	RFA (9、 16 及び 23)	TACE (10)	TACE (13)
発現日直前の血小板数 (万/ $\mu$ L)	3.7	9.1	8.5	6.2	7.7	4.6
最高血小板数 (万/ $\mu$ L)	5.4	9.1	12.7	6.2	7.7	5.6

a) : 投与開始日を 1 日目とする

門脈系の血栓症は、門脈血栓の有無を評価するため、観血的手技後3～10日以内に行われた画像診断（コンピューター断層撮影（以下、「CT」）又は磁気共鳴コンピューター断層撮影（以下、「MRI」））によって認められたものであった。また、いずれも超音波診断によれば門脈血流方向は求肝性に保たれており、外科的治療を要する事象ではなかった。

血小板数が5万/ $\mu$ L未満に減少した慢性肝疾患患者の多くは、肝硬変にまで進展しており、血液凝固系の活性化、門脈血行の異常、門脈壁の性状の変化や門脈周囲からの炎症の波及等により門脈血栓が形成されやすい状態にある（松谷 正一ら. *肝胆膵* 61: 259-268, 2010、Tsochatzis EA et al. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 366-374, 2010）。そのため、門脈血栓は、肝硬変や原発性肝癌等の悪性腫瘍では発症リスクが高い事象として知られており、肝硬変患者の10～25%が門脈血栓を発症するという後ろ向き研究の報告もある（Tsochatzis EA et al. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 366-374, 2010）。また、門脈血栓は、肝臓への観血的手技によって術部周囲の炎症が惹起されることが引き金になって発症すると臨床経験的に考えられている。類薬で過去に実施された観血的手技実施予定の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、実薬群の血栓塞栓性有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して高かつたことから当該試験は中止されており（プラセボ群1.4%（2/145例）及び実薬群4.2%（6/143例））、この血栓塞栓性事象のほとんどが門脈系の事象であった（門脈系の血栓事象は、プラセボ群0.7%（1/145例）及び実薬群4.2%（6/143例））（Afdhal NH et al. *N Engl J Med* 367: 716-724, 2012）。しかし、門脈系の血栓症（門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症）の発現割合は、比較对照試験（M0626及びM0631試験）の併合で3mg群1.6%（1/64例）及びプラセボ群3.2%（2/63例）であり、3mg群の発現割合はプラセボ群と同程度であった。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0623、M0625、M0626、M0631及びM061B試験）の併合でも1.5～2.5mg群2.6%（1/39例）、3mg群1.3%（1/79例）、4mg群8.7%（2/23例）、プラセボ群3.2%（2/63例）であり、各群の発現割合は同程度であった。また、前述した類薬で過去に実施された観血的手技実施予定の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では、実薬群で発現した6例中5例で発現時の血小板数が20万/ $\mu$ Lを超えていたことから、血小板数の過剰な増加がその一因として考えられていた。しかし、本薬の臨床試験で血栓が報告された患者での発現日までの最大血小板数は5.4万～12.7万/ $\mu$ L、事象の発現直前の血小板数は3.7万～9.1万/ $\mu$ Lであり、20万/ $\mu$ Lを超えるような血小板数の過剰な増加は認められなかった。以上のことから、慢性肝疾患による血小板減少患者では門脈系の血栓症が発現しやすい状態にあり、肝臓への観血的手技によって門脈系血栓症を発症する可能性があるため、本薬投与による血小板の過剰増加を起こさないようにすることで、塞栓及び血栓リスクを抑えられると考える。

機構は、国内臨床試験（M0626及びM0631試験）の本薬群において事象発現日直前の血小板数は20万/ $\mu$ L以下であった症例にも門脈系の血栓症が発現した理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。今回、国内臨床試験でみられた門脈系の血栓症は、血栓の発現するリスクの高い慢性肝疾患患者に対して行われた観血的手技の方法や患者の治療歴等の背景によるものと考えている。本薬の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0623、M0625、M0626、M0631及びM061B試験）における門脈系血栓症の発現割合は、

本薬群で 2.5% (4/157 例)、プラセボ群で 3.2% (2/63 例) と差がなかった。また、国内の比較对照試験（M0626 及び M0631 試験）では、肝臓専門医及び血液専門医からなる安全性評価委員会及び画像評価委員会で、個々の症例の門脈系の血栓発現の有無の確認及び安全性の検討を盲検下で行った。評価委員会では、門脈系の血栓症の発現の有無と血小板数に相関性がみられなかつたことから、血栓の主な原因は血小板数の上昇ではなく、肝癌に対する手技の回数、血管近傍への手技の実施、手技の併用である可能性が高いと評価された。さらに、患者の肝癌治療歴も血栓発現に影響を及ぼす可能性があると評価された。さらに、類薬のエルトロンボパグで実施された、侵襲術を予定している慢性肝疾患の血小板減少症患者を対象とした臨床試験（以下、「ELEVATE 試験」）では、自他覚所見によって血栓塞栓性事象が疑われた場合にのみ画像評価（超音波ドップラー、MRI、CT 等）を実施することを治験実施計画書で規定していた。一方、本薬の臨床試験では自他覚所見の有無に関係なくプロスペクティブな画像評価（MRI、CT）の実施を規定していたため、本薬の臨床試験における門脈系の血栓症の検出感度は ELEVATE 試験より高いものと考える。そのため、本薬の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0623、M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）では、血小板数が 20 万/ $\mu$ L を超える患者がみられなかつたにも係わらず、国内第Ⅱ相試験（M0626 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で門脈系の血栓症がみられたと考える。

機構は、以下のように考える。類薬の情報を本薬の安全性の評価にそのまま用いることは必ずしも適切ではないが、本薬についても過度の血小板数の増加が血栓塞栓症を生じるリスクのひとつとなることは想定される。したがって、本薬の投与に際しても、観血的手技実施時に止血困難とならない程度に必要最小限の血小板数を目標とすべきであり、過度の血小板増加を避けるように投与中は十分なモニタリングを行い、必要以上の血小板数に到達した場合には投与を中止する等の適切な対応をとる必要がある。肝硬変では、血小板減少のみならず、血液凝固因了の欠乏に伴い出血傾向となることがあるが、申請者の説明にあるような理由から、逆に血栓塞栓症が生じやすいことも知られており、特に門脈血栓症は、肝硬変に伴う門脈圧亢進や肝癌の合併を背景に、生じやすい病態となっていることから、本薬の臨床試験において本薬群で血栓塞栓症が生じた原因是、必ずしも本薬投与の影響のみとは考えられず、患者の基礎疾患である肝硬変の影響もあることが推測される。また、本薬の臨床試験ではプラセボ群でも血栓塞栓症は生じており、プラセボ群に比べて、本薬群で特に血栓塞栓症が多いとは判断できない状況である。しかしながら、臨床試験では、血小板数が過度に増加しているとはいえない状況（最高血小板数 5.4～12.7 万/ $\mu$ L）においても、観血的手技施行後 4～6 日目に本薬群で血栓塞栓症が発現していたことから、本薬を投与した症例で、特に観血的手技施行後の血栓塞栓症の発現リスクには十分に注意する必要がある。慢性肝疾患患者において、本薬による血小板数がどの程度上昇すると血栓塞栓性有害事象の発現リスクが特に高まるのかは現時点では不明であり、慢性肝疾患患者ではそもそも基礎疾患に基づき門脈血栓症等の血栓塞栓症を生じやすい状態であること、観血的手技に伴い血栓塞栓症のリスクが高まる場合があることを考慮すると、本薬による血小板数の増加は、観血的手技の実施時に出血リスクが問題とならない程度の必要最小限に抑えることを目標とすべきと考える（「②本薬の血栓塞栓症リスクに関する対策について」の項参照）。血栓塞栓性有害事象の発現状況や発現時の血小板数等に関しては、製造販売後調査において引き続き情報収集し、

適切に情報提供する必要がある。

## ②本薬の血栓塞栓症リスクに関する対策について

機構は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（M0623、M0625、M0626 及び M0631 試験）の選択基準では、スクリーニング時において画像検査により門脈血流が求肝性であることが規定されていることについて、本規定を設定した理由を説明した上で、本薬の投与前に、必ず門脈血流が求肝性であることを確認する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。慢性肝疾患患者においては、肝機能の悪化により門脈血栓の発現リスクが高まることが知られている（DeLeve LD et al. *Hepatology* 49: 1729-1764, 2009）。また、慢性肝疾患患者の門脈血流の方向が遠肝性である場合は、求肝性の場合よりも門脈血栓の発現リスクがさらに高まることが報告されている（Gaiani S et al. *Gastroenterology* 100: 160-167, 1991）。これらのことから、本薬の臨床試験では、被験者の安全性を考慮して血栓発現リスクが高まる背景を有する患者を除外し、門脈血流が求肝性である患者のみを登録する規定とした。しかし、門脈血栓が発生する要因としては、門脈血流方向の他にも、肝障害の程度、肝癌の有無、門脈血流速度並びに先天的・後天的な凝固異常等も知られており（Chen H et al. *Indian J Med Res* 139: 260-266, 2014、DeLeve LD et al. *Hepatology* 49: 1729-1764, 2009、Kumar A et al. *Aliment Pharmacol Ther* 41: 276-292, 2014）、門脈血流方向のみで血栓の発現を予測できるとは考えていない。したがって、個々の患者における血栓発現に影響を与えると考えられる因子を総合的に判断し、血栓発現リスクが高いと考えられる患者の場合は、添付文書（案）の使用上の注意の記載に従い、患者の状態を十分に観察することが望ましいと考えるが、門脈血流方向に特化した検査を必須とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が、臨床試験においては、被験者の安全性を考慮して血栓発現リスクが高まる可能性がある背景を有する患者を除外し、門脈血流が求肝性である患者のみを登録する規定としたことは理解でき、また、プラセボ群と比較した本薬の安全性の評価を適切に行う上でも妥当な設定であった。しかしながら、実臨床においては、個々の患者で予定している観血的手技の内容（診断か治療か等）や手技に伴う出血リスク、本薬投与によるメリットと、患者背景に起因する血栓塞栓症の発現リスク等を総合的に判断して、本薬の投与の是非が判断されるべきであり、本薬投与前の画像検査での門脈血流のスクリーニングは必須ではないと判断する。本薬の臨床試験においては、スクリーニング時に画像検査により門脈血流が求肝性であることが確認された患者のみが対象とされていたこと、及び一般的に門脈血流の方向が遠肝性である場合は、求肝性の場合よりも門脈血栓の発現リスクが高いとされていることを添付文書において情報提供した上で、画像検査での門脈血流の確認は、個々の患者の慢性肝疾患の状態等を考慮して、必要に応じて実施することが適切と考えるが、以上の方針については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

機構は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（M0623、M0625、M0626 及び M0631 試験）では、スクリーニング時、投与開始 8 日目～観血的手技直前（M0631 試験のみ）、及び観血的手技後 3 日以内又は観血的手技日の 3～10 日後の 3 点（M0623、M0625 及び M0626 試験では 2 点）で血栓症の評価のための画像検査が実施されており、血栓症の合併又は既往のある患者は対

象から除外されていたことを踏まえ、本薬の投与前、投与後（又は観血的手技直前）、観血的手技後に、画像検査による血栓症の評価を行う必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前述のように、門脈系血栓症は、肝癌に対する手技を実施した際に発現しやすくなる可能性があると考えている。通常、このような肝癌治療を行う場合、肝癌を診断するために事前に CT や MRI にて画像診断を行い、観血的手技実施の約 1 週間後に治療効果判定のために同様の方法にて画像検査が実施される。そのため、患者への負担を考慮すると、血栓症の評価を別途画像検査で評価するのではなく、これらの観血的手技前の肝癌の診断や手技後の治療効果判定のために実施されている画像検査時に血栓症の評価を併せて行うことが望ましいと考える。国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（M0626 及び M0631 試験）においてみられた門脈系の血栓症はいずれの症例でも観血的手技実施後に発現していることから、本薬の投与前及び投与後（又は観血的手技直前）に画像検査による血栓症を評価することは必須ではないと考える。観血的手技後は患者の状態を十分に観察し血栓症を評価することが望ましいと考えるが、前述のとおり、手技後の治療効果判定のために実施される画像検査の中で血栓症の評価を併せて行うことが可能なため、添付文書（案）の使用上の注意の記載内容に従うことで、本薬を投与される患者の安全性の確保はできると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象となるような、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者では、本薬投与の有無に関わらず門脈系の血栓症の発現割合が高く、本薬の臨床試験でも示されたように、観血的手技の直後に特に多く発現する傾向がみられるため、血栓塞栓症の発現には、十分に留意する必要がある。腹部エコーや CT、MRI 等の画像検査は、肝血流及び門脈系血栓症の診断に有用であり、上記の理由から本薬の投与対象においては適宜実施する必要があると考えるが、肝癌治療を行う場合の慢性肝疾患患者における画像検査については、申請者が説明しているように、肝癌の治療効果判定のための画像検査を実施する際に同時にを行うことで対応可能と考える。また、それ以外の観血的手技に際しても、血栓症の発現に注意して、本薬投与終了後、観血的手技の終了後も含めて、観察を十分に行い、腹痛や門脈圧亢進に伴う症状の増悪等の状態の変化がみられた際に必要に応じて画像検査で血栓塞栓症の評価を行うことで対応できるものと考える。したがって、本薬投与にあたり、投与前、投与後（又は観血的手技直前）、観血的手技後に、画像検査による血栓症の評価を規定する必要まではないが、添付文書において、本薬の投与時には、門脈血栓症等の血栓塞栓症の発現に留意する必要がある旨を注意喚起した上で、臨床的に必要と判断される場合に画像検査による血栓症の評価を行うことが妥当と判断する。

## 2) 血小板数の過剰増加を予防するための方策について

機構は、国内臨床試験（M0623、M0626 及び M0631 試験）では、血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避するため、投与開始 5 日目以降は本薬投与前に当日の血小板数を確認し、「血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ $\mu$ L 以上増加し、かつ 5 万/ $\mu$ L 以上となった場合」は本薬の投与を中止することとされていたことを踏まえて、本薬投与にあたり、投与開始 5~7 日目の間は、当日の血小板数を確認後に本薬の投与を行う等、血小板数の過剰増加の回避のための注意喚起を設定する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相試験（M0623、M0625 及び M0626 試験）の血漿中薬物濃度データ及び血小板数データから構築した PPK/PD モデルを用いて、慢性肝疾患による血小板減少患者に本薬 3 mg を投与した時の血小板数の推移をシミュレートし、投与中止基準を適用する日別の、投与開始 30 日目までに血小板数が 20 万/ $\mu$ L を超える確率を算出した。その結果を表 14 に示す。

表 14：本薬 3 mg 投与時に投与開始 30 日目までに血小板数が 20 万/ $\mu$ L を超える確率（提出資料一部改変）

投与中止基準を適用する日	血小板数の最大値（万/ $\mu$ L） (中央値 [90%予測区間])	投与開始 30 日目までに血小板数 が 20 万/ $\mu$ L を超える確率
なし（7 日間固定投与）	7.03 [4.29~13.79]	0.99%
5、6、7 日目に投与中止	6.94 [4.29~12.01]	0.24% (0.00%*)
5、6 日目に投与中止	6.98 [4.29~12.31]	0.28%
5、7 日目に投与中止	6.96 [4.29~12.40]	0.34%
6、7 日目に投与中止	6.95 [4.29~12.33]	0.37%
5 日目に投与中止	7.01 [4.29~13.02]	0.49%
6 日目に投与中止	6.99 [4.29~12.64]	0.42%
7 日目に投与中止	6.98 [4.29~12.95]	0.62%

\*：国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）における実際の割合

シミュレーションには患者 101 例（M0623、M0625 及び M0626 試験）の背景データ（体重、年齢、性別、Child Pugh 分類）を利用し、シミュレーション条件ごと（投与中止基準を適用する日別）に、101 例それぞれの背景データを基にしたシミュレーションの 200 回繰り返し結果を得た。なお、このモデルは、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で得られた血漿中薬物濃度データ及び血小板数データを説明可能で、構築した PPK/PD モデルが妥当なものであることを確認した。この結果に基づくと、投与中止基準を設定せず 7 日間固定投与したとしても、投与開始 30 日目までの間に血小板数が 20 万/ $\mu$ L を超える確率は 1%未満と算出されたことから、投与中止基準を設定しなくても血小板数が過剰増加する危険性は低いと考える。しかしながら、本シミュレーション結果で、投与開始 5、6 及び 7 日目のうち 2 日間に投与中止基準を設定した場合の当該確率は 0.28~0.37%、1 日のみの場合は 0.42~0.62% であり、危険性をさらに下げることができると考えられた。したがって、あらかじめ血小板数の個体内変動が大きいことが分かっている患者や、添付文書（案）で「慎重投与」の対象とした血栓症又は血栓塞栓症のリスクが高い患者及び重度の肝機能障害のある患者に投与する際に、投与期間中に注目すべき血小板数の目安として、添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」の項に記載している投与中止基準を用いて本薬を投与することは有用と考える。一方で、本シミュレーション結果で、投与開始 5、6 又は 7 日目のうちいずれの日に投与中止基準を設定しても大きな差はみられなかつたことから、投与中止基準を用いて血小板数をモニタリングする日を固定する根拠はないと考える。また、本薬の投与が推奨される患者に施行される観血的手技は、事前に施行日を決められる待機的手技であり、本薬の投与期間中（施行日の 8~13 日前）は外来であることが多いと考えられることから、血小板数をモニタリングする日を固定することにより利便性を損ねると考える。臨床試験を実施している段階では、本薬の血小板数増加プロファイルを明らかにするために、可能な限り頻回に血小板数のモニタリングを行ったが、上述の考察により、投与開始 5、6 及び 7 日目に全く血小板数を測定しなくても血小板数が過剰増加する危険性は非常に低いと考えられること、測定するとしても測定日で血小板数の過剰な増加に対する

抑制効果に差はなく、測定日を特定する必要性はないと考えられることから、添付文書において血小板数の過剰増加の回避のための追加の注意喚起を設定する必要はなく、申請時の添付文書（案）における注意喚起は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。血小板数の過度の増加は血栓塞栓症のリスクを高める可能性があることから、本薬投与後、観血的手技の際に出血のリスクが問題とならない程度（血小板数 5 万/ $\mu$ L をやや上回る程度）の血小板数を目標とすることが望ましく、過度の血小板数の増加を予防するような対策を十分に講じる必要がある。本薬の臨床試験においては、投与開始 5～7 日目には本薬投与前に当日の血小板数を確認し、「血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ $\mu$ L 以上増加し、かつ 5 万/ $\mu$ L 以上となった場合」は本薬の投与を中止する規定とされ、臨床的に許容可能な安全性の結果が示されていたこと、また、慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）の本薬 3 mg 投与例 79 例のうち、4 例（5.1%）が 4 日間、4 例（5.1%）が 5 日間、5 例（6.3%）が 6 日間で、この中止基準に合致したために投与中止となっていたことを踏まえると、本薬の臨床使用に際しては、血小板数のモニタリングが必須であり、国内臨床試験で実施された時期、頻度に準じた血小板数のモニタリングの規定を設けることが望ましい。申請者は、シミュレーション結果から、投与開始 5、6 及び 7 日目に全く血小板数を測定しなくても血小板数が過剰増加する危険性は非常に低く、測定するとしても測定日で血小板数の過剰な増加に対する抑制効果に差はなく、測定日を特定する必要性はない旨説明しているが、投与中止基準を適用する日を、臨床試験での規定と同様に投与開始 5、6、7 日目に設定した場合では、それ以外の設定とした場合よりも過度の血小板数の増加が生じるリスクが顕著な差とは言えないものの低いことが示されている。また、本薬の投与対象には、血小板数の個体内変動の大きい患者や、血栓塞栓症のリスクの高い患者も含まれており、それらを確実に鑑別することは困難であることも考慮すると、シミュレーションに基づく推測には限界がある。ただし、本薬の投与が推奨される患者に施行される観血的手技は、事前に施行日を決められる待機的手技であり、本薬の投与期間中（施行日の 8～13 日前）は外来であることが多いと考えられることから、血小板数をモニタリングする日を固定することは利便性を損ねるとの申請者の主張も、理解できる面もあり、患者の負担や利便性も考慮すると、投与開始 5～7 日目のいずれかの時点で少なくとも 1 日は血小板数を測定する規定とすることが妥当であり、基本的に、5 日目に血小板数を測定し、その結果により 5 日目の投与の可否、及び 6 日目以降のモニタリングの必要性や本薬投与の可否を含めた、その後の対応方法を判断することが適切と考える。このような規定でどの程度の安全性の担保がなされるのかの実際のデータはなく、シミュレーション結果の解釈は慎重にすべきではあるが、上記の規定で、臨床的に許容されない程の血小板数の過度の増加が発現する可能性は低いものと考える。なお、臨床試験での規定と同様に、血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ $\mu$ L 以上増加し、かつ 5 万/ $\mu$ L 以上となった場合には、本薬の投与を中止する等適切な処置を行うように添付文書において注意喚起すべきと考える。血小板数のモニタリングの頻度や測定日の規定、本薬の投与を中止すべき血小板数の基準、投与開始後 7 日未満で血小板数が本薬を中止すべき基準を超えた場合の対応の具体的な内容、及び添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

### 3) 肝予備能別の本薬の安全性について

#### ①Child Pugh 分類 A 及び B 別の安全性について

機構は、慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内臨床試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）における、本薬 3 mg 群及びプラセボ群の肝予備能別（Child Pugh 分類 A 又は B）の安全性プロファイルを示すよう求めた。また、慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内臨床試験において、本薬 3 mg 群及びプラセボ群における Child Pugh 分類 A の患者と B の患者との間で発現率に 5%以上の差異が認められた有害事象を示し、当該差異が認められた理由について考察するよう求めた。その上で、添付文書で肝機能別の注意喚起を行う必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）における本薬 3 mg 群及びプラセボ群における肝予備能別（Child Pugh 分類 A 又は B）の安全性プロファイルは、表 15 のとおりであった。

表 15：国内臨床試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験の併合）における  
肝予備能別（Child Pugh 分類 A 又は B）の安全性プロファイル（提出資料一部改変）

	本薬 3 mg 群		プラセボ群	
	A (N=41)	B (N=38)	A (N=31)	B (N=32)
全有害事象	39 (95.1)	37 (97.4)	31 (100.0)	32 (100.0)
高度の有害事象	22 (53.7)	17 (44.7)	15 (48.4)	18 (56.3)
重篤な有害事象	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (6.5)	3 (9.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	1 (2.4)	7 (18.4)	1 (3.2)	0 (0.0)

n (%) 、 A : Child Pugh 分類 A、 B : Child Pugh 分類 B

また、慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）の併合解析の結果、本薬 3 mg 群の Child Pugh 分類 B の患者で A の患者よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16：国内臨床試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験の併合）の本薬 3 mg 群において Child Pugh 分類 B で A よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象（提出資料一部改変）

MedDRA (ver 17.0) 器官別大分類 基本語	本薬 3 mg 群		プラセボ群	
	A (N=41)	B (N=38)	A (N=31)	B (N=32)
<b>胃腸障害</b>				
便秘	2 (4.9)	4 (10.5)	3 (9.7)	3 (9.4)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
発熱	1 (2.4)	7 (18.4)	1 (3.2)	3 (9.4)
倦怠感	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (3.2)	1 (3.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (3.2)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>感染症および寄生虫症</b>				
鼻咽頭炎	2 (4.9)	4 (10.5)	4 (12.9)	3 (9.4)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>				
処置による疼痛	15 (36.6)	18 (47.4)	16 (51.6)	11 (34.4)
処置後挫傷	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (3.2)	0 (0.0)
<b>臨床検査</b>				
AST 増加	11 (26.8)	13 (34.2)	9 (29.0)	9 (28.1)
アンチトロンビンⅢ減少	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>				
筋骨格痛	1 (2.4)	3 (7.9)	1 (3.2)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>精神障害</b>				
不眠症	0 (0.0)	5 (13.2)	3 (9.7)	2 (6.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
そう痒症	1 (2.4)	3 (7.9)	2 (6.5)	1 (3.1)
紅斑	0 (0.0)	2 (5.3)	1 (3.2)	1 (3.1)

n (%)、A : Child Pugh 分類 A、B : Child Pugh 分類 B

これらのうち、本薬 3 mg 群の Child Pugh 分類 B 患者での発現割合がプラセボ群の Child Pugh 分類 A 又は B の患者より 5%以上高かった事象は、発熱、疼痛、AST 増加、アンチトロンビンⅢ減少及び関節周囲炎であった。疼痛、アンチトロンビンⅢ減少及び関節周囲炎は、本薬 3 mg 群の Child Pugh 分類 B の患者での発現は 38 例中 2 例と少ないため、偶発的な偏りである可能性が高いと考える。AST 増加は、ALT やビリルビン等の他の肝機能検査値では本薬 3 mg 群の Child Pugh 分類 B の患者で A の患者より高い傾向が認められなかったことから、臨床的に意味のある偏りではないと考える。発熱の発現割合は、本薬 4 mg 群では Child Pugh 分類 A の患者 (5/16 例、31.3%) のほうが B の患者 (1/7 例、14.3%) より高かったことから、本薬 3 mg 群の Child Pugh 分類 B の患者で発熱の発現割合が高かったことは、臨床的に意味のある偏りではないと考える。以上のことから、肝予備能別 (Child Pugh 分類 A 又は B) の安全性プロファイルに差はなく、本薬群の有害事象の発現割合に差が出る可能性は低いと考えられることから、肝予備能別の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。限られた症例数での部分集団解析の結果であることから、その評価には限界はあるものの、Child Pugh 分類 B の患者において、A の患者と比較して明らかに有害事象の発現が多い傾向は認められていない。したがって、Child Pugh 分類 A 及び B の患者については、現時点では、添付文書に、肝予備能別の注意喚起を行う必要はないものと判断する。

## 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

機構は、重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者に対し、臨床現場で本薬の投与後に観血的手技が行われる可能性について具体例を挙げて説明し、当該患者に本薬を投与した場合の有効性及び安全性について考察した上で、重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者への本薬の投与が推奨できる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。慢性肝疾患は、肝障害度の進展に伴い肝癌や食道静脈瘤の発現割合が上昇することから、肝癌に対する局所治療及び食道静脈瘤治療を受ける機会が Child Pugh 分類 A 及び B の患者より少ないものの、Child Pugh 分類 C の患者でも実施されることは想定される。静脈瘤治療のうち EIS は、Child Pugh 分類 C 等の高度肝障害例では禁忌とされているが、このような EIS 禁忌例では肝機能に及ぼす影響が少ないと判断される手術である EVL が実施されている（小原勝敏. 日門亢会誌 17: 43-51, 2011）。また、肝障害の進展に伴い、難治性腹水や肝性脳症等の合併症も認められることから、これらに対する観血的手技（バルーン下逆行性経静脈的塞栓術、経頸静脉肝内門脈大循環短絡術、腹腔鎖骨下静脈シャント術等）も想定される。肝癌治療に関しては、日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム 2010（日本肝臓学会. 肝癌診療マニュアル第 2 版 23: 2010）において、肝癌の発現個数や大きさ、及び Child Pugh 分類により治療方針が定められており、Child Pugh 分類 C の患者に対する治療法として主に肝移植若しくは緩和ケアが推奨されている。

しかし、Child Pugh 分類 C の患者であっても、肝性脳症又は難治性腹水がなく、総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満である患者（Child Pugh 分類 B に近い C）では「臨床試験として局所療法や subsegmental TAE が施行される場合がある」と肝細胞癌治療アルゴリズム 2010 に記載されているため、このような患者に対しては、本薬投与後に局所療法である経皮的肝癌焼灼術（経皮的 RFA 又は MCT）や subsegmental TAE 等の観血的手技が実施される可能性がある。以上のように、Child Pugh 分類 C の患者に対してもその肝障害の程度により本薬投与後に実施可能と考えられる観血的手技が行われる可能性はあるが、Child Pugh 分類 C の患者での本薬投与後の薬物動態及び血小板数に関するデータがないため、本薬投与による有効性及び安全性は不明である。また、Child Pugh 分類 C の患者での血小板数の増加の程度が、Child Pugh 分類 A 及び B の患者での程度と比較してどの程度異なるのかに関しても情報がないため、これまでに得られている Child Pugh 分類 A 及び B の患者のデータから Child Pugh 分類 C の患者の血小板数を予測することも困難である。しかし、慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）の 3 mg 群で、Child Pugh 分類 A の患者集団と比較して Child Pugh 分類 B の患者集団で、臨床的に意味のある有害事象の発現割合の増加は認められなかったことから、血小板增加作用に関連する有害事象以外については、発現割合が Child Pugh 分類 C の患者で高くなる懸念は低いものと考える。以上のように、Child Pugh 分類 C の患者は、本薬投与後の薬物動態及び PD に関するデータが得られていない患者集団であり、本薬の有効性及び安全性を推察することが難しいため、添付文書（案）の「慎重投与」の項に記載しているとおり、重度（Child Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者は、本薬の投与に際して慎重に投与すべき集団と考える。なお、Child Pugh 分類は脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間の程度をスコア化したものの合計点から定義されたものであるため、患者の病態によってはスコアの変動も

起こりえる。添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」の項における注意喚起は、血小板数の過剰増加が起こりやすい患者を想定した上で設定していることを踏まえると、Child Pugh 分類 C の患者への投与は禁忌とはせず、慎重投与の対象とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。Child Pugh 分類 A 及び B の患者における本薬投与後の血小板数の増加の程度や安全性の成績から外挿法的に Child Pugh 分類 C の患者での本薬の有用性を推測することは困難であり、Child Pugh 分類 C の患者に対する本薬の投与経験がないことから、Child Pugh 分類 C の患者での本薬による血小板数の増加の程度や安全性は現時点では不明であると言わざるを得ない。また、Child Pugh 分類 C の患者では、Child Pugh 分類 A 及び B の患者よりも門脈血栓症の発現リスクが高い可能性、及び本薬は肝代謝される薬物であり、Child Pugh 分類 C のような、重度の肝障害患者では、本薬の曝露量がより増加し、血小板数の過剰な増加を含めた有害事象発現リスクがより高まる可能性は否定できないため、本薬使用の是非を慎重に判断する必要がある。一方で、本薬の作用機序を考慮すると Child Pugh 分類 C の患者でも血小板增加作用は期待できると考えられ、肝細胞癌治療アルゴリズム 2010 の記載を考慮すると、合併する肝癌に対する観血的な局所治療が施行される場合は少ないと考えられるものの、食道静脈瘤治療に代表される本薬の投与対象となる観血的な処置が施行される場合はあると想定される。以上を踏まえると、Child Pugh 分類 C の患者では、本薬の曝露量がより増加し、血栓塞栓症等のリスクもより高い可能性があることを、十分に注意喚起して、有効性及び安全性のモニタリングをより丁寧に行うこととし、Child Pugh 分類 C の患者における投与経験がない旨を情報提供した上で、投与を可能とすることが適切と考える。なお、製造販売後は、Child Pugh 分類 C の患者における血小板数の増加の推移、程度、及び安全性について情報収集することが必要と考える。Child Pugh 分類 C の患者への本薬投与の可否、添付文書での注意喚起の詳細、製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 4) 骨髓中レチクリン増生及び骨髓線維化リスクについて

申請者は、本薬による骨髓中レチクリン増生及び骨髓線維化のリスクについて以下のように説明した。TPO 受容体作動薬は、骨髓でレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があることが知られている。cITP 患者を対象とした本薬の海外臨床試験の継続投与試験（M0622 試験）において中等度の骨髓レチクリン線維症が 1 例に認められたが、本薬投与開始前に他の TPO 受容体作動薬であるロミプロスチム（遺伝子組換え）も投与されており、本事象が本薬によるものかは不明である。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験（M0623、M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験）では、骨髓に関連する有害事象は報告されていない。慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では長期投与時の安全性を評価していないことから、骨髓レチクリン増生及び骨髓線維化の発症リスクは本薬の潜在的なリスクであると考えられる。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では骨髓に関連する有害事象が認められておらず、現時点では本薬投与時の適切なリスク軽減措置に関する情報が得られていないため、海外 cITP 継続投与試験（M0622 試験）で骨髓レチクリン線維症が認められた事例があることを添付文書で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。慢性肝疾患患者を対象とした短期間の臨床試験では、本薬が臨床上問題となるレチクリン及びコラーゲン線維の増加及び骨髓線維症を発症させることを示唆する所見は認められておらず、本薬短期投与時の骨髓中レチクリン増生及び骨髓線維化のリスクは現時点では不明である。しかしながら、投与対象と投与期間は異なるものの、海外においては、cITP 患者を対象にした本薬の臨床試験で骨髓レチクリン線維症が認められたことから、慢性肝疾患患者に本薬を投与した場合に、投与期間が 7 日間という短期間であっても骨髓中レチクリン増生及び骨髓線維化を生じる可能性は完全には否定できない。また、今回の慢性肝疾患患者を対象とした開発では、各症例の観察期間がごく短期間であったことから、長期経過後のリスクについては不明である。したがって、現時点で得られている情報からは、添付文書で本薬の海外 cITP 試験において骨髓レチクリン線維症が認められた旨注意喚起を行うことが適切と判断するが、製造販売後には、本薬の投与例における長期経過後の骨髓中レチクリン増生及び骨髓線維化の発現状況に注意し、情報収集する必要がある。

### 5) 骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスクについて

申請者は、本薬による骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスクについて以下のように説明した。TPO 受容体作動薬には、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があることが知られている。本薬のこれまでの臨床試験で、血液系の悪性腫瘍の有害事象は報告されていない。なお、慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験 (M0623、M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験) では、造血器腫瘍や骨髓異形成症候群等の疾患有する患者は除外していた。造血器腫瘍や骨髓異形成症候群等の疾患への本薬のリスク評価を目的とした非臨床試験は実施していないこと、同疾患有する患者への投与経験がないこと及び長期投与時の安全性を評価していないことから、骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスクは本薬の潜在的なリスクであると考えられる。慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験 (M0623、M0625、M0626、M0631 及び M061B 試験) では血液悪性腫瘍への進行は認められておらず、現時点では本薬投与時の適切なリスク軽減措置に関する情報が得られていないため、TPO 受容体作動薬の潜在的なリスクであることを添付文書で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の造血器腫瘍や骨髓異形成症候群等の疾患への進行リスクを評価する非臨床試験は実施されていないが、類薬の TPO 受容体作動薬では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が示唆されており、臨床試験における本薬投与症例数は限られていることを考慮すると、短期間の投与であっても、本薬に既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行のリスクがないとまでは判断できない。したがって、現時点では、TPO 受容体作動薬には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があることを、添付文書で注意喚起することは妥当と考える。製造販売後には、本薬使用下での血液悪性腫瘍の発現状況について情報収集し、医療現場に適切な情報提供がなされるべきである。

## (6) その他

### 1) 本薬により増加した血小板の機能について

申請者は、本薬により増加した血小板の機能について、以下のように説明した。国内単回投与試験（M0611 試験）及び国内反復投与試験（M0613 試験）における、簡易的な血小板凝集能検査の結果、正常範囲内の凝集能が確認された。また、血小板機能試験（M061B 試験）において、血小板凝集能（血小板凝集惹起物質である ADP 及びコラーゲンの複数濃度添加による最大凝集率及び 2 次凝集の有無）、血小板放出能（血小板凝集惹起物質である ADP の非存在下又は存在下の血小板活性化の指標である P-セレクチンの発現率）にも異常は認められず、本薬投与後に血小板の形態学的な異常が増える傾向もなかった。以上のことから、本薬投与によって造られた血小板の凝集能や血小板活性化能は投与前と大きな変動はないと考えられた。

機構は、本薬によって増加した血小板の機能に特段の問題はないと考える。

## 2) 本薬投与終了又は中止後の血小板数の推移について

申請者は、本薬投与終了又は中止後の血小板数の推移や出血に伴う有害事象の発現状況について以下のように説明した。慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした比較対照試験（M0626 及び M0631 試験併合）の後観察期（投与終了後又は投与中止後）に発現した有害事象の発現割合を 3 mg 群とプラセボ群との間で比較した結果、群間で発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった。出血に関連する有害事象のうち後観察期中の発現割合が 3 mg 群でプラセボ群よりも高かった事象としては、処置による出血が 3 mg 群 7.8% (5/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) 、皮下出血が 3 mg 群 3.1% (2/64 例) 及びプラセボ群 1.6% (1/63 例) 、紫斑が 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 0% (0/63 例) で認められた。いずれも発現日までの血小板数推移からは、投与終了後の一過性の血小板減少は示されなかった。また、投与終了又は中止後にベースライン時の血小板数よりも下がった患者は、3 mg 群で 60.9% (39/64 例) 、プラセボ群で 87.3% (55/63 例) であり、3 mg 群ではプラセボ群よりも少なかった。以上より、本薬の投与を終了又は中止したことにより、一過性の血小板減少や出血リスクが増加する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験においては、投与終了又は中止後に、プラセボ群と比較して、本薬群でより高頻度にベースライン時の血小板数未満にまで血小板数が減少し、出血傾向が明らかに強まる可能性は示されていない。しかしながら、臨床試験での本薬の投与症例数はごく少数例であること、及び対象患者及び投与期間は異なるものの、他の TPO 受容体作動薬について、cITP 患者への投与中止後に血小板減少により出血のリスクが高まる可能性が示唆されていること、ベースライン時の血小板数未満にまでは減少しないとしても、本薬投与終了又は中止後の一定期間後には血小板数が減少していくことを踏まえると、本薬の使用にあたっては、投与終了又は中止後には投与中よりも徐々に出血のリスクが増加していくことについて、十分に注意する必要があり、添付文書で、本薬投与終了又は中止後の血小板数の推移について情報提供を行い、投与終了又は中止後の出血リスクに注意すべき旨注意喚起する必要性を検討する必要がある。また、製造販売後調査において、投与終了又は中止後の血小板数及び出血性の有害事象等の情報を収集することが必要と考える。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明した。観血的手技を予定している血小板減少を伴う慢性肝疾患患者での、使用実態下における本薬の安全性及び有効性について確認することを目的とし、市販直後調査終了時より2年2ヵ月間、使用成績調査を実施することを計画している。当該調査では、血栓症、血栓塞栓症を重点調査項目とし、観察期間は本薬の投与開始から初回観血的手技後4週間とする予定である。重点調査項目とした血栓症、血栓塞栓症の国内臨床試験における副作用発現率は1.9%（3/157例）であり、1.9%以上の頻度で発現する副作用を95%の確率で検出するためには約158例が必要となる。しかし、本薬投与後に施行される観血的手技が血栓形成リスクの交絡因子となることを考慮し、本調査では目標症例数を300例と設定した。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した使用成績調査について、重点調査項目に挙げられた項目については概ね妥当であると考えるが、これまでに得られている血小板減少を伴う慢性肝疾患患者に対する本薬の投与経験は極めて限られ、観察期間も短かったことから、本薬が投与された、観血的手技を実施予定の血小板減少を伴う慢性肝疾患患者を対象とした、より長期間の調査を実施する必要がある。特にベースラインの血小板数の少ない（3.5万/ $\mu$ L未満等）患者等における本薬投与時の有効性及び安全性、並びに血栓塞栓症の発現に関する情報を収集し、承認時に規定した血小板数モニタリングの実施時期、頻度の適切性についても確認する必要がある。また、申請者は、観察期間を本薬の投与開始から初回観血的手技後4週間としているが、本薬の再投与に関する情報及び本薬投与終了後の血小板数推移の情報（ベースライン値及び5万/ $\mu$ Lを指標としてどのように推移するか）についても収集できるよう、少なくとも3～4ヵ月程度の観察期間を設定することを検討する必要がある。なお、骨髄レチクリン増生、骨髄線維化、骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行に関する情報、並びにChild Pugh分類Cの患者や脾摘後の患者における安全性及び有効性に関する情報についても収集する必要がある。また、以上のことおり、国内臨床試験の規模及び計画において十分に検討ができなかつた様々な情報を収集する必要があることから、必要な検討が行えるよう、本調査の目標症例数を再検討する必要があると考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 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

現在調査中であり、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

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本剤の血小板減少を伴う慢性肝疾患患者における観血的手技前の血小板減少症に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者に観血的手技の実施が予定される場合に当該患者における術前の血小板数増加を目的として投与される薬剤として、臨床的な意義があるものと考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量、注意喚起の妥当性、製造販売後に検討すべき事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

## 審査報告（2）

平成 27 年 8 月 7 日

### I. 申請品目

[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

### II. 審査内容

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

#### 1. 本薬の臨床的位置付けについて

慢性肝疾患患者においては、疾患の進行に伴い、内因性トロンボポエチン（以下、「TPO」）の產生低下等に伴う血小板減少が認められているにもかかわらず、肝細胞癌の治療として観血的手技が必要となる場合が多いと考えられるため、国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で観血的手技を実施するため十分な血小板数を維持させることができたルストロンボパグ（以下、「本薬」）の臨床的な有効性が認められ、安全性も許容可能であることが確認されたことから、臨床使用に供する意義があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、血小板数のみでなく慢性肝疾患による凝固因子の低下も易出血性に影響することから、単に血小板値のみで本薬投与の可否を決めることが適切であるのか疑問があるとの意見、血小板数に加え易出血性の目安となるプロトロンビン時間国際標準比等を本薬投与の判断基準の一つとして設定できないのかとの意見等が出された。これらについて機構は、出血リスクには様々な要因が影響するが、本薬は、そのうち血小板数が少ないという 1 つの要因に対する救援療法であること、現時点で待機的な観血的手技前の血小板輸血の判断基準の 1 つとして、「血液製剤の使用指針」（平成 17 年 9 月厚生労働省医薬食品局血液対策課（平成 24 年改定版））（以下、「血液製剤の使用指針」）における血小板数の基準（5 万/ $\mu$ L 未満）がある一方、凝固マーカー等にはカットオフ値を設ける根拠はないことを説明した上で、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、「血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類からみて、出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。」と注意喚起しているように、本薬投与の必要性は血小板数のみによらず患者毎に判断するべきであることを注意喚起している旨説明し、最終的に機構が考える投与対象の判断方法は専門委員により支持された。

#### 2. 有効性及び用法・用量について

##### 1) 本薬の有効性及び用法・用量について

国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）において、待機的な観血的手技を実施予定の血小板減少を伴う慢性肝疾患患者を対象とし、血小板輸血の実施基準を血小板数 5 万/ $\mu$ L 未満の場合と規定した上で、観血

的手技実施前の血小板輸血回避率として本薬の有効性を評価することは可能とした機構の判断、国内第Ⅱ相用量設定試験（M0626 試験）及び国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）における血小板輸血回避率と、副次的な評価項目であるレスポンダーの割合の成績等から、本薬 3 mg 1 日 1 回 7 日間投与の臨床的に意味のある血小板数增加効果は示されたとした機構の判断、本薬の申請時用法・用量は適切とした機構の判断について議論された。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、本薬の投与量を体重あたりで調節する必要はないのかとの意見が出された。機構は、日本人健康成人及び慢性肝疾患者の薬物動態と血小板数データに基づく母集団薬物動態/薬力学解析結果によると、効果-濃度の傾きを表す薬効パラメータに対して体重が有意な共変量ではなく、本薬 3 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血小板数推移をシミュレートした結果、体重別の部分集団間で血小板数が治療期間中に 20 万/ $\mu$ L を超える確率及び 9~14 日目に 5 万/ $\mu$ L を超える確率に大きな差は認められなかったこと、また、国内比較対照試験（M0626 及び M0631 試験）の併合解析の結果、術前の血小板輸血回避率、有害事象全体の発現割合に体重別の部分集団間で大きな差はなかったことから、体重による用量調節の必要性は示されていないと判断した旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、用法・用量は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、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。

#### 2) 本薬の再投与について

本薬投与後に、血小板数がベースライン値まで復帰していない患者での本薬再投与時の有効性、安全性、適切な用量、投与日数及び適切な血小板数のモニタリングの方策等は不明であるため、現時点では、当該患者に本薬を投与することは推奨できず、本薬投与後に血小板数が減少傾向にある段階で、再度侵襲的な処置を実施する場合には、必要に応じて血小板輸血等他の対応をとることが適切とした機構の判断、血小板数がベースライン値に再度低下した患者に本薬を再投与した場合の有効性及び安全性も不明であり、積極的には推奨できないが、当該患者では、初回投与時と同程度以上の血小板数のモニタリングや患者の状態の観察等をすれば再投与は許容できるとした機構の判断について議論された。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、臨床現場では再投与を行う必要がある場合に血小板輸血等の他の対応をとることでは本薬の臨床的意義が減少することから、今後再投与に関する追加試験等を実施し情報収集を行う必要があると考えるとの意見、製造販売後調査における再投与時の情報収集及び評価の方法を適切に計画する必要があるとの意見等が出された。機構は、再投与時の効果の変化等に関しては評価可能なデータがなく、あくまで推測に過ぎないため、現時点では積極的な投与は推奨できないが、再投与時における有効性及び安全性については、情報収集できるよう調査計画を立てるとともに、製造販売後にさらなる情報収集及び評価ができるよう、申請者も検討を予定していることを説明し、現時点での機構の判断は専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において「本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者に対しては他の治療法を選択すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。また、再投与時の安全性及び有効性について適切に情報収集及び評価ができるよう製造販売後調査を計画するよう求め、申請者は適切に対応した。

### 3. 本薬の投与対象及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で実施された観血的手技に加え、本薬の臨床試験では対象とされなかった観血的手技のうち、「血液製剤の使用指針」において「術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ $\mu\text{L}$  以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない」とされているような手技であれば、本薬投与後に実施可能な手技とすることは可能であるとした機構の判断、開腹、開胸、開心、開頭、又は臓器の切除を伴う観血的手技については、本薬投与後に実施可能な手技として効能・効果に含めることは妥当ではないとした機構の判断、緊急性の高い手術等の施行患者は本薬の投与対象とはならないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

本薬の臨床試験における選択基準としてスクリーニング時の血小板数が 5 万/ $\mu\text{L}$  未満と規定されていたこと、本薬の国内第Ⅲ相試験（M0631 試験）で実際に観血的手技として実施された手技名を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、脾摘患者に対する本薬の使用経験はないものの、血小板数の推移に十分注意して慎重に投与する条件下であれば、脾摘患者への投与は可能とした機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、投与を制限する必要はないが、製造販売後調査において安全性を検討する必要があるとの意見、脾摘患者に投与する場合は、TPO 減少以外の血小板減少を来す他の原因がないことを確認する必要があるとの意見が出された。機構は、脾摘後に本薬投与を必要とする患者数自体は多くないと考えられるため、まずは、脾摘患者に本薬が投与された場合にもれなく情報を収集し、必要に応じて注意喚起や追加の調査等を行う計画であること、本薬投与前の本薬投与の適否を適切に判断することの必要性については、脾摘患者のみではなく本薬の投与対象となる可能性のある患者全体に対して注意するべきと考えると説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

以上を踏まえ、効能・効果は「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」とすることが妥当と判断した。

また、添付文書の「効能・効果に関する使用上の注意」の項において、「血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類からみて、出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

〔臨床試験では血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  未満の患者を対象とした（「臨床成績」の項参照）。〕及び「開腹、開胸、開心、開頭、又は臓器の切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与は避けること。〔有効性及び安全性は確立していない。〕」と注意喚起すること、「臨床成績」の項に国内第Ⅲ相試験でのベースライン時の血小板数及び実際に実施された観血的手技名を追記することを求め、申請者は適切に対応した。

### 4. 本薬の安全性について

#### 1) 本薬の血栓塞栓症リスクに関する対策について

実臨床においては、患者毎に、予定している観血的手技の内容や手技に伴う出血リスク、本薬投与によるメリットと、患者背景に起因する血栓塞栓症の発現リスク等から総合的に本薬の投与の適否が判断されるべきであるとした機構の判断、本薬の臨床試験では門脈血流が求肝性である患者のみが対象とされていたこと、一般的に門脈血流の方向が遠肝性である場合は、求肝性の場合よりも門脈血栓の発現リスクが高いとされていることを添付文書の「慎重投与」の項において注意喚起する必要があるが、本薬投与前の門脈血流の確認は必須ではなく必要に応じて実施することが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、本薬の投与対象となるような、血小

板減少を伴う慢性肝疾患患者では、本薬投与の有無にかかわらず門脈系の血栓症の発現割合が高く、観血的手技の直後に特に多く発現する傾向がみられるため、添付文書において、本薬の投与時には、門脈血栓症等の血栓塞栓症の発現に留意して必要な観察・検査等を実施する必要がある旨を添付文書で注意喚起することが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員より、既に血栓が存在している患者への対応を検討すべきとの意見が出され、当該患者では、本薬投与によりさらに血栓リスクが高まる可能性を考慮し、「慎重投与」とすることが妥当であり、臨床試験では血栓の合併及び既往歴のある患者が除外されていたことも踏まえると、製造販売後に当該患者での安全性に関する情報がある程度得られた時点で医療現場にフィードバックするべきであるとのことで最終的に専門委員の意見は一致した。

以上の議論を踏まえ、機構は、遠肝性の患者及び血栓症を有する患者を「慎重投与」とすること、血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者での安全性について適切に情報収集できるよう製造販売後調査を計画した上で、製造販売後に有用な情報が得られた場合は適宜医療現場にフィードバックできる体制をとることを求め、申請者は適切に対応した。

## 2) 血小板数の過剰増加を防止するための方策について

機構は、本薬の臨床試験で規定された血小板数のモニタリングが遵守され、臨床的に許容可能な安全性が得られたこと等を踏まえると、実臨床でも本薬投与時の血小板数のモニタリングが必須であり、国内臨床試験での規定を参考に、基本的に5日目に血小板数を測定し、その結果により6日目以降のモニタリングの必要性や本薬投与の可否を含めた、その後の対応方法を判断することが妥当と判断した。また、血小板数が投与開始前と比較して2万/ $\mu$ L以上増加し、かつ5万/ $\mu$ L以上となった場合には、本薬の投与を中止する等適切な処置を行うことが妥当と判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見の他に、本薬の効果判定の基準としては「5万/ $\mu$ L以上の血小板数となったときの本薬の中止」のみでよいのではないかとの意見が出されたが、機構は、一律に血小板数が5万/ $\mu$ L以上となった時点で投与を中止した場合、本薬投与終了後から一定期間血小板数5万/ $\mu$ L以上が維持されることを示すデータはない旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」の項において「本剤の投与中は血小板数に留意し、少なくとも、本剤投与開始から5日後を目安に1回は血小板数を測定し、それ以後も必要に応じて血小板数を測定すること。血小板数が5万/ $\mu$ L以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ $\mu$ L以上増加した場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

## 3) 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

機構は、本薬の投与経験がないChild Pugh分類Cの患者での本薬の有効性及び安全性は現時点では不明である上に、Child Pugh分類Cの患者では、Child Pugh分類A及びBの患者よりも門脈血栓症の発現リスクが高い可能性があり、本薬の曝露量がより増加する可能性があるものの、本薬の作用機序を考慮すると、当該患者でも血小板増加作用は期待できること等を踏まえると、添付文書においてより綿密なモニタリングをする必要があること等を十分に注意喚起した上であれば、投与は可能と判断した。機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見が出された一方で、Child Pugh分類Cの患者での血栓症等のリスクが高くなる程度が不明であり、本薬が肝代謝型の薬

剤であり曝露量の増加が懸念されるにもかかわらず、臨床試験で当該患者に対する投与経験はなく、本薬の有効性及び安全性や適切な用法・用量が不明であることから、より適用範囲が広い治療法として血小板輸血がある状況も考慮すると、Child Pugh 分類 C の患者に対してあえて本薬を投与する必要はないとの意見、実臨床においては、本薬のリスクベネフィットが不明の当該患者に本薬を使用可能とするメリットよりも禁忌とするメリットの方が大きいのではないかとの意見等が出された。専門協議での議論を踏まえ、機構は、重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者は禁忌とすることが妥当であると判断し、機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、「重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者」は禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

## 5. 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II.4. (iii) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 血栓塞栓症関連事象の発現状況、事象の内訳（門脈血栓症等）、重症度、血栓塞栓症関連事象が発現した患者の背景因子、血小板数及びそのモニタリングの時期・頻度
- ・ 本薬投与開始前の血小板数が少ない（3.5 万/ $\mu$ L 未満等）患者における有効性及び安全性
- ・ 本薬投与終了又は中止後の血小板数の推移（本薬投与開始前の値及び 5 万/ $\mu$ L を指標としてどのように推移するか）
- ・ 再投与時の安全性及び有効性（初回投与終了から再投与開始までの期間、再投与開始時の血小板数、及び再投与開始後の血小板数の推移等）
- ・ 脾摘後の患者における安全性及び有効性
- ・ 血栓症を有する患者における安全性
- ・ 本薬の投与目的となった、観血的手技の内容、及び本薬投与後に実際に実施された観血的手技の内容、並びに観血的手技前の血小板輸血の有無等の有効性
- ・ 骨髓レチクリン増生、骨髓線維化の発現リスク
- ・ 骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行リスク

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より表 17 に示す製造販売後調査の計画（案）が提出された。

表 17 : 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性及び有効性等に関する情報の収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者
観察期間	本薬初回投与開始から 2 カ月間（初回投与開始から 6 カ月以内に 2 回目の投与が実施された場合は、2 回目の投与からさらに 2 カ月間観察を行う）
予定症例数	1000 例
重点調査項目	血栓症、血栓塞栓症の発現状況
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の背景因子</li> <li>・本薬の使用状況</li> <li>・観血的手技</li> <li>・本薬以外の使用薬剤</li> <li>・観察期間中の血小板輸血の有無</li> <li>・有害事象の発現状況</li> </ul>

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す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表 19 に示す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、申請者より、表 18 及び 19 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 18 : 医薬品リスク管理計画における安全性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
・血栓症、血栓塞栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髄レチクリン増生、骨髄線維化</li> <li>・骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・再投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 19 : 医薬品リスク管理計画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"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成、配布</li> </ul>

### III. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
15	10~12	また、胆管カニューレを施した雄ラットに本薬の <sup>14</sup> C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の <u>尿中</u> 、 <u>糞中</u> 及び <u>胆汁中代謝物</u> を検討した	また、雄ラットに本薬の <sup>14</sup> C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の <u>尿中</u> 及び <u>糞中代謝物</u> 、胆管カニューレを施した雄ラットに本薬の <sup>14</sup> C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の <u>胆汁中代謝物</u> を検討した
15	18~20	また、胆管カニューレを施した雄イヌに本薬の <sup>14</sup> C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の <u>糞中</u> 、 <u>胆汁中</u> 及び <u>尿中の代謝物</u> を検討した	また、雄イヌに本薬の <sup>14</sup> C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の <u>尿中</u> 及び <u>糞中代謝物</u> 、胆管カニューレを施した雄イヌに本薬の <sup>14</sup> C-標識体3mg/kgを単回経口投与したときの投与48時間後の <u>胆汁中代謝物</u> を検討した
59	9	スクリーニング時の血小板数は5万/ $\mu$ L未満と規定されていたから、	スクリーニング時の血小板数は5万/ $\mu$ L未満と規定されていたことから
72	15、16、 23、25、33	血液悪性腫瘍への	血液悪性腫瘍の

#### 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-02、5.3.5.1-03、5.3.5.1-04）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、機構は、下記の承認条件を付した上で、效能・効果及び用法・用量を以下のように整備して、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は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判断する。

[效能・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バグとして3mg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。