ムルプレタ錠 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 6
2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　血小板減少を伴う慢性肝疾患 8
2.5.1.2　慢性肝疾患の血小板減少に対する治療 9
2.5.1.2.1　本邦で実施可能な既存治療法 9
2.5.1.2.2　血小板輸血 9
2.5.1.2.3　部分的脾動脈塞栓術及び脾臓摘出術 10
2.5.1.3　慢性肝疾患における観血的手技前の血小板減少に対する治療 11
2.5.1.3.1　慢性肝疾患患者に対する観血的手技 11
2.5.1.3.2　観血的手技前の血小板減少既存治療の問題点 12
2.5.1.4　ルストロンボパグの開発を行った科学的背景 12
2.5.1.5　臨床開発経緯 13
2.5.1.6　規制当局によるガイダンスや助言 16
2.5.1.7　臨床データパッケージ 17
2.5.1.8　進行中又は計画中の臨床開発計画 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1　有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤 19
2.5.2.2　市販予定製剤との生物学的同等性 19
2.5.2.3　製剤間のバイオアベイラビリティ 20
2.5.2.4　食事の影響 20
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 (吸収，分布，代謝及び排泄) 20
2.5.3.2　内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響 21
2.5.3.2.1　母集団薬物動態解析 21
2.5.3.2.2　年齢，体重及び性差 21
2.5.3.2.3　肝機能及び腎機能 22
2.5.3.2.4　民族差 23
2.5.3.3　薬物相互作用 23
2.5.3.3.1　本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 23
2.5.3.3.2　他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 23
2.5.3.4　血小板増加作用 24
2.5.4　有効性の概括評価 25
2.5.4.1　評価した試験 25
2.5.4.2　評価試験の概観 25
2.5.4.2.1　対象患者及び観血的侵襲術の選択 25
2.5.4.2.2　実施スケジュール及び本剤の投与方法 26

2.5.4.2.3　血小板輸血の実施基準 27
2.5.4.3　患者集団特性 27
2.5.4.4　治験薬の投与量及び投与期間 28
2.5.4.4.1　非盲検試験 28
2.5.4.4.2　比較対照試験 28
2.5.4.5　血小板輸血回避に関する結果 28
2.5.4.5.1　非盲検試験 28
2.5.4.5.2　比較対照試験 29
2.5.4.6　血小板数プロファイル 29
2.5.4.6.1　レスポンダーの割合 29
2.5.4.6.1.1　非盲検試験 29
2.5.4.6.1.2　比較対照試験 30
2.5.4.6.2　血小板数の推移 30
2.5.4.6.2.1　非盲検試験 30
2.5.4.6.2.2　比較対照試験 30
2.5.4.6.2.3　血小板輸血後の推移 31
2.5.4.6.3　血小板数増加の維持期間 31
2.5.4.7　部分集団解析 32
2.5.4.8　用量-反応関係 33
2.5.4.9　効果の持続，耐薬性 33
2.5.4.10　有効性の結論 34
2.5.5　安全性の概括評価 34
2.5.5.1　評価した試験 34
2.5.5.2　評価試験の概観 35
2.5.5.2.1　対象患者及び観血的侵襲術の選択 35
2.5.5.2.2　安全性評価方法 35
2.5.5.3　全般的な曝露状況 35
2.5.5.4　患者集団特性 36
2.5.5.5　慢性肝疾患の背景，病歴，併用治療 36
2.5.5.6　観血的侵襲術 36
2.5.5.7　有害事象発現頻度の概要 37
2.5.5.8　比較的よく見られる有害事象 37
2.5.5.8.1　発現頻度 10%以上の有害事象 37
2.5.5.8.2　重症度別 38
2.5.5.8.3　発現時期別 (治療期/後観察期) 38
2.5.5.8.4　発現時期別 (観血的侵襲術の前/後) 38
2.5.5.9　死亡 39
2.5.5.10　その他の重篤な有害事象 40

2.5.5.11　その他の重要な有害事象 41
2.5.5.12　器官別又は症候群別の有害事象の解析 41
2.5.5.12.1　出血に関連する有害事象 41
2.5.5.12.2　塞栓及び血栓に関連する有害事象 42
2.5.5.12.3　骨髄に関連する有害事象 44
2.5.5.12.4　血液悪性腫瘍に関連する有害事象 44
2.5.5.12.5　肝胆道系に関連する有害事象 45
2.5.5.12.6　腎に関連する有害事象 45
2.5.5.12.7　中枢神経系に関連する有害事象 46
2.5.5.13　臨床検査値の評価 46
2.5.5.13.1　血小板数 46
2.5.5.13.2　その他の臨床検査項目 47
2.5.5.14　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 47
2.5.5.14.1　バイタルサイン (血圧，脈拍数) 47
2.5.5.14.2　心電図 47
2.5.5.14.3　門脈血流方向 47
2.5.5.14.4　脾臓の大きさ 47
2.5.5.14.5　血小板機能への影響 48
2.5.5.14.6　内分泌学的検査 48
2.5.5.15　特別な患者集団及び状況下における安全性 49
2.5.5.15.1　背景因子別 49
2.5.5.15.2　侵襲術の術式別 49
2.5.5.16　薬物相互作用 49
2.5.5.16.1　P-糖たん白質阻害剤併用 49
2.5.5.16.2　BCRP 阻害剤併用 50
2.5.5.17　妊娠及び授乳時の使用 50
2.5.5.18　過量投与 50
2.5.5.19　薬物乱用 50
2.5.5.20　離脱症状及び反跳現象 50
2.5.5.21　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 50
2.5.5.22　市販後データ 51
2.5.5.23　安全性の結論 51
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1　ベネフィット 52
2.5.6.1.1　術前の血小板産生促進効果 52
2.5.6.1.2　血小板補充効果及びその維持 52
2.5.6.1.3　血小板製剤の代替医薬品としての価値 55
2.5.6.1.3.1　本剤と血小板製剤の血小板補充効果及びその維持 55

2.5.6.1.3.2　術中・術後の出血予防 56
2.5.6.1.3.3　血小板製剤の副作用 (blood safety) の回避 56
2.5.6.2　リスク及びリスクを軽減させる方策 57
2.5.6.2.1　血栓症及び血栓塞栓症リスク 57
2.5.6.2.2　骨髄レチクリン増生及び骨髄線維化リスク 58
2.5.6.2.3　骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスク 58
2.5.6.2.4　重度の肝機能障害のある患者に投与するリスク 58
2.5.6.3　最適な用法・用量 59
2.5.6.3.1　用法 59
2.5.6.3.2　用量 59
2.5.6.4　結論 60
2.5.7　参考文献 62

略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADP	アデノシン2リン酸
APC	アルゴンプラズマ凝固
$AUC_{0\text{-}inf}$	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	台形法により算出した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
$AUC_{0\text{-}\tau}$	時間0から投与間隔時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
Ca	カルシウム
CLcr	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CT	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	チトクローム P450
EIS	内視鏡的硬化療法
EMR	内視鏡的粘膜切除術
EVL	内視鏡的静脈瘤結紮術
FAS	最大の解析対象集団
GVHD	移植片対宿主病
HLA	ヒト白血球型抗原
HPA	ヒト血小板抗原
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
ITP	慢性特発性血小板減少性紫斑病
MCT	マイクロ波凝固術
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MRI	磁気共鳴コンピューター断層撮影
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
PEIT	経皮的エタノール注入療法
P-gp	P-糖たん白質
PSE	部分的脾動脈塞栓術

略号	用語定義
PTP	輸血後紫斑病
RFA	ラジオ波焼灼術
SMQ	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期
TACE	肝動脈化学塞栓療法
TAE	肝動脈塞栓術
TAI	肝動脈動注化学療法
TPO	トロンボポエチン
TRALI	輸血関連急性肺障害
V2/F	中央コンパートメントの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 血小板減少を伴う慢性肝疾患

慢性肝疾患は，肝細胞の破壊と肝再生が慢性化した病態を指す肝疾患の総称であり，各種慢性肝炎，各種慢性肝障害，肝硬変，及び肝細胞癌が含まれる．慢性肝炎や慢性肝障害により肝細胞の破壊と肝再生が長期間続くと，次第に肝間質に線維化が起こり，門脈域と中心静脈を結ぶ線維性架橋が隔壁となって，正常な小葉構造が消失し，線維化と再生結節で囲まれた小葉 (偽小葉) が肝全体に形成されるようになる [1, 2]. このような病態にまで進行した状態が肝硬変である．また，炎症やそれに伴う酸化ストレスの蓄積が発がんリスクを上げるため，肝細胞癌を発症した患者の多くが慢性肝炎や肝硬変を併発している [3].

慢性肝疾患は，成因別に，B 型や C 型肝炎ウイルスによるウイルス性，アルコール性，非アルコール性脂肪性や自己免疫性が主であるが，代謝異常症，胆汁うっ滞，薬物性肝障害，血行動態異常等によるものもある [2]. 本邦では，慢性肝炎の成因は，C 型肝炎ウイルスによるものが最も多く (約 70%)，続いて B 型肝炎ウイルス (約 20%)，アルコール (5～10%) である [4]. したがって，慢性肝疾患の終末像である肝硬変の成因も，C 型肝炎が最も多く，続いて B 型肝炎，アルコール性の順に多い [5]. 本邦での肝硬変の罹患数は 40～50 万人と推計され (肝炎情報センター)，肝癌 (肝内胆管癌含む) の 2010 年の罹患数は約 47,000 人，死亡数は約 32,000 人である [6]. また，人口動態統計の人口 10 万人に対する死亡数の報告から，2002 年の肝疾患及び肝がんによる死亡実数は約 35,000 人と推定される [4].

慢性肝疾患による血小板減少機序を表 2.5.1.1-1 に示す．進行した慢性肝疾患患者では，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ようになる [7, 8, 9, 10]. また，C 型慢性肝炎では，肝線維化と血小板減少の程度に相関性があることが調査されており，肝硬変にまで至ると，血小板は 10 万/μL 以下に減少すると報告されている [11].

表 2.5.1.1-1　慢性肝疾患による血小板減少機序

病因		機序
血小板産生の低下	内因性 TPO の産生低下	血小板造血に作用するサイトカインであるトロンボポエチン (TPO) は，主に肝臓で産生される．そのため，進行した慢性肝疾患患者では，肝実質機能の低下により肝予備能が低下し内因性 TPO 産生が低下することで，末梢血中の血小板が減少する [12, 13].
	骨髄機能の低下	ウイルス感染の慢性化やインターフェロンの抗ウイルス療法等で骨髄機能が低下している傾向があり，血小板造血が影響を受け，末梢血中の血小板が減少する [14, 15]. アルコールが骨髄造血機能を抑制し，巨核球の成熟に影響を与えることも知られており [16, 17]，過剰飲酒の背景がある患者ではアルコールによる影響も考えられる [2].
血小板の寿命短縮	脾腫	進行した慢性肝疾患患者では，肝内血管抵抗の上昇により門脈圧が亢進した病態となっているため，脾腫も併発している [2]. 脾腫は，血小板も含めた血球の破壊亢進 (脾機能亢進症) や脾臓中に血小板を大量にプールすること等により，末梢血中の血小板数を減少させると考えられている [13, 18, 19].
	抗血小板抗体	慢性肝疾患患者では血小板への自己抗体が健康成人よりも多く産生されていることが知られている [20, 21].

2.5.1.2 慢性肝疾患の血小板減少に対する治療

2.5.1.2.1 本邦で実施可能な既存治療法

血小板減少は，一般的には，血小板数が正常範囲下限 (約 15 万/μL) よりも減少した状態を指す [7, 22]. 血小板は止血機構の中心となる血球であるため，血小板が減少することは，出血リスクの増加に繋がる [23]. しかし，血小板が 5 万/μL 以上の場合は，重篤な出血が認められることがまれなため，血小板減少に対する具体的な治療が実施されることはほとんどない [23, 24]. 慢性肝疾患患者での血小板減少に対しても，通常は，診察時に定期的な血小板数の確認をするのみで，血小板減少の治療が行われることはほとんどなく，基礎疾患である慢性肝疾患の治療が基本となる [23]. しかし，血小板数が 5 万/μL 未満まで減少した患者がインターフェロンを用いた抗ウイルス療法を受ける場合や，血小板数が 5 万/μL 未満まで減少し出血リスクが高いと考えられる患者が開腹術及び局所療法等を施行される場合では，血小板減少に対する処置が必要となる [7, 9, 10, 25].

慢性肝疾患による血小板減少に対して，現在本邦で実施可能な治療法は，血小板輸血，部分的脾動脈塞栓術 (PSE) 及び脾臓摘出術 (脾摘) である [10]. 薬物療法としては，トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬であるエルトロンボパグが，C 型慢性肝炎患者のインターフェロン療法導入前の血小板減少症改善に対する経口治療薬として欧米で承認されているが，本邦では慢性肝疾患による血小板減少に対して用いる治療薬はまだない.

2.5.1.2.2 血小板輸血

血小板輸血は，外科手術の術前状態の患者に対する周術期管理として予防的投与が認められており [24]，観血的な手技前の血小板減少に対する標準的な治療法である [10, 22, 25].

現在国内で利用されている血小板製剤は，シングルドナーによる成分採血で日本赤十字社から供給される血小板濃厚液である [26]. 血小板輸血は，重篤な出血又は出血が予測される病態に対して血小板成分を補充することにより，止血 (治療的投与) 又は出血防止 (予防的投与) を目的として実施される [26, 27].「血液製剤の使用指針」(平成 24 年改訂版) では，血小板数減少の程度別に輸血の一般的な判断基準について解説しており，「血小板数が 5 万/μL 以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはない」とされていることから [24]，血小板輸血を必要とする血小板数の目安は「5 万/μL 未満」とされている. 術前の血小板減少患者への予防的投与では，観血的手技の内容によって血小板数の目安は異なる (表 2.5.1.2-1).

表 2.5.1.2-1　観血的手技前の予防的な血小板輸血の血小板数の目安

観血的手技の適用範囲	必要とする血小板数の目安
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，肝生検等の侵襲を伴う処置	5 万/μL
骨髄穿刺や抜歯等，局所の止血が容易な手技	1～2 万/μL
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	7～10 万/μL

出典：「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版) 及び「血液製剤の使用指針」(改訂版) 平成 17 年 9 月発行，平成 24 年 3 月一部改正 [24].

しかし，実際の血小板輸血の実施は，血小板数だけを基に判断されているわけではない．「血液製剤の使用指針」でも「血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度及び合併症の有無により決定することを基本とする。特に、血小板数の減少は重要ではあるが、それのみから安易に一律に決定すべきではない。」と記載されており，血小板数は血小板輸血判断の 1 つの目安であり，血小板輸血は，出血症状の程度や合併症の有無も考慮して柔軟に臨床現場で実施可否が判断されている [24]．また，血小板輸血には，輸血用製剤そのものに由来するリスク (blood safety) と輸血実施の過程で生じるリスク (transfusion safety) が伴う [28]．そのため，輸血の実施は，これらの潜在的なリスクを上回る効果が期待できると医師が判断した場合にのみ実施される．

Blood safety は，主に，輸血を介した感染症，患者の血中の赤血球に対する抗体によって起こる溶血性副作用，その他の非溶血性副作用の 3 種類に分けることができる [28]．血小板製剤の主な副作用は，感染症，移植片対宿主病 (GVHD)，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 (TRALI)，輸血後紫斑病 (PTP) (いずれも 0.1%未満) 等である [29]．血小板製剤では，常に 20℃～24℃ での保存が必要なことから細菌感染への潜在的リスクが他の血液製剤よりも高いことや [26, 30]，即時型の非溶血性副作用 (蕁麻疹，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多いことも報告されている [31, 32, 33]．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，血小板輸血不応状態 (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 [24, 26]．

Transfusion safety は，医師が輸血を決定してから輸血実施までの過程で起こるヒューマンエラーに起因するリスクが主である．輸血実施を決定後，輸血の同意取得，輸血前検査 (血液型検査，不規則性抗体スクリーニング，交差試験) の実施，輸血のオーダー，輸血直前の検体チェック等，煩雑な手続きや作業が発生する [24, 26]．その間，輸血前検査用の患者検体の取り違えや輸血製剤の出庫ミス等により輸血過誤を引き起こす可能性が多く潜んでおり，その結果，血液型不適合輸血が生じて重篤なリスクに繋がる恐れがある [28]．このように，輸血療法には，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現状がある．

その他，血小板製剤の有効期間が採血後 4 日間と短いことにより，日本赤十字社血液センターへの事前予約が多くの場合に必須となっていることや，輸血するまで室温 (20℃～24℃) で水平振盪しながらの保存が必要 [28] となり管理が難しいことも血小板輸血が抱える課題として挙げられる．

2.5.1.2.3 部分的脾動脈塞栓術及び脾臓摘出術

PSE 及び脾摘の概要を表 2.5.1.2-2 に示す．PSE も脾摘も脾機能亢進症を改善させることにより血小板減少を改善させる治療法である [34]．PSE は，脾動脈を部分的に塞栓して脾臓の一部を壊死させることで脾機能亢進症を改善させる．PSE も脾摘も術後 2 週間～1 ヵ月程度で血小板増加がピークとなりその後術前よりも高い値で血小板数が維持されることが報告されている [35]．近年では開腹しない腹腔鏡下の脾摘術が主流となったことで脾摘の安全性が向上したため，PSE と脾摘の使い分けに明確な基準はないものの，血小板数の改善度合いは，脾摘のほうが PSE

よりも良いと言われている [34]. いずれもインターフェロン治療に必要な期間 (24～48 週間) は血小板数の増加が維持されるため, 近年実施される例が増えている [10, 34]. また, 慢性肝疾患で血小板減少を引き起こす要因の 1 つが門脈圧亢進による脾腫であることから, 脾摘は, 血小板減少の治療だけでなく, 門脈圧亢進症にも効果がある [10. 34]. PSE 及び脾摘は, 技術向上により近年は安全に実施可能となってきているが, 侵襲を伴う治療法であるため, 術後合併症 (発熱, 門脈血栓, 脾膿瘍) や脾臓摘出後重症感染症のリスクがある [34].

表 2.5.1.2-2　部分的脾動脈塞栓術 (PSE) 及び脾臓摘出術の概要

	PSE	脾臓摘出術
主な適応	・血小板減少により C 型肝炎ウイルスの治療が困難となる患者 ・血小板減少により肝がんの治療が困難となる患者 ・内視鏡治療抵抗性の食道静脈瘤・Hassab 術時 ・血小板減少で出血傾向を認める患者 ・門脈亢進症による難治性腹水 ・過小グラフト肝移植時	
術後合併症	発熱, 左側腹部痛, 胸水, 腹水, 胃潰瘍, 膵壊死, 脾静脈血栓症, 脾膿瘍, 脾破裂等	発熱, 創部痛, 脾摘後重症感染症 (OPSI), 門脈血栓症
利点	・比較的低侵襲 ・全身状態に応じた塞栓率の加減が可能	・血小板数の増加効果が高く, 長く持続する
問題点	・塞栓率の確保に熟練を要する ・脾膿瘍の危険性 ・血小板数増加効果が弱い ・血小板減少症の再発の危険性	・脾摘後重症感染症の危険性 ・門脈血栓症の危険性 ・臓器損傷 ・術後出血

出典：西口修平編. 肝硬変のマネジメント改訂版. 医薬ジャーナル社 ; 2011 : 184-92 [34].

2.5.1.3 慢性肝疾患における観血的手技前の血小板減少に対する治療

2.5.1.3.1 慢性肝疾患患者に対する観血的手技

慢性肝疾患患者では, 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, 及び手術が実施されることが多い [25, 36]. 慢性肝疾患患者が受ける可能性の高い主な観血的な検査, 処置, 及び手術を表 2.5.1.3-1 に示す.

門脈圧亢進症を合併している患者では, 腹水や消化管静脈瘤 (特に, 胃食道静脈瘤) の治療が必要となる. 特に消化管静脈瘤は, 消化管出血によって死に至ることもあることから予防的治療や待機的治療も実施されている [37].

肝細胞癌を発症した慢性肝疾患患者では, 腫瘍径が小さくかつ腫瘍数が少ない場合は, 肝切除術と共に低侵襲な穿刺局所療法が推奨されている [38, 39]. 日本肝癌研究会がまとめた第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004－2005) によると, 根治を目的として施行される初回治療法は, 手術療法 (肝切除・肝移植) が 31.7%, 肝動脈塞栓術 (TAE) 及び肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が 31.7%, 局所療法が 30.6%, 肝動脈動注化学療法 (TAI) が 4.7%であり, いずれも観血的な治療である [3]. 局所療法の内訳は, ラジオ波焼灼療法 (RFA) が 72.1%, 経皮的エタノール注入療法 (PEIT) が 18.6%, 経皮的マイクロ波凝固療法 (経皮的 MCT) が 8.5%である [3]. 肝細胞癌の根治的治療後の再発率は年率 15%～20%で, 5 年後の再発率は 80%～90%にのぼることが知られており [40], 再発時の再治療では, TAE, TACE, TAI 等の経カテーテル療法及び局所療法が治療上重要な役割を果たしていると考えられる.

このように，慢性肝疾患患者では，待機的な観血的手技を受ける機会が多い．したがって，血小板が減少している慢性肝疾患の患者では，観血的な手技を受ける際には何らかの出血予防策を講じる必要がある．

表 2.5.1.3-1　慢性肝疾患における出血を伴う可能性のある主な観血的な検査，処置，及び手術

目的	観血的な検査，処置及び手術の種類
肝線維化の進展度及び肝細胞癌の診断 [41, 42, 43]	・腹腔鏡検査 ・腹腔鏡下肝生検 ・超音波ガイド下肝生検
慢性肝疾患合併症の診断・治療 [37, 44, 45]	胃食道静脈瘤： ・内視鏡的静脈瘤結紮術 ・内視鏡的静脈瘤硬化療法 ・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 腹水の治療： ・各種穿刺術 ・腹腔鎖骨下静脈シャント術 ・経頸静脈肝内門脈大循環短絡術 肝性脳症の治療： ・バルーン下逆行性経静脈塞栓術
肝癌の治療 [46, 47]	・肝切除 (腹腔鏡下術含む) ・穿刺局所療法 －経皮的ラジオ波焼灼術 －経皮的マイクロ波凝固術 －経皮的エタノール注入療法 ・経カテーテル的動脈内治療 －肝動脈塞栓療法 －肝動脈化学療法 －肝動脈化学塞栓療法 ・肝移植

2.5.1.3.2 観血的手技前の血小板減少既存治療の問題点

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，血小板輸血は感染症，GVHD，ショック，アナフィラキシー，呼吸障害・TRALI，PTP 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を有している．また，血小板製剤は，有効期間が短いことや保存管理が難しいこともあり，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 (2.5.1.2.2 項参照)．

慢性肝疾患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．

したがって，観血的手技を受ける慢性肝疾患患者に対して，副作用が少なく，簡便に使用できる血小板減少症治療薬が望まれている．

2.5.1.4 ルストロンボパグの開発を行った科学的背景

ルストロンボパグ (以下，本剤) は，経口投与可能な低分子の TPO 受容体作動薬である．作

用機序は，TPO 受容体の膜貫通部位に作用し，内因性 TPO と一部同じシグナル伝達系 (TPO のシグナル伝達経路 3 種のうちの 2 種を活性化させる) を介して血小板産生を促進する．

TPO は，造血幹細胞・巨核球系前駆細胞に働いて，巨核球への増殖・分化を促進し，血小板産生に作用するサイトカインである．過去，遺伝子組み換え型ヒト TPO の臨床試験が行われたが，内因性 TPO に対する中和抗体が誘導され，抗原性の問題で開発が中止された [48, 49]．そのため，内因性 TPO のアミノ酸配列と共通性のない TPO 受容体作動薬が，慢性特発性血小板減少性紫斑病 (慢性 ITP)，骨髄異形成症候群，慢性の肝機能低下に伴う血小板減少症や癌化学療法に伴う血小板減少症等，様々な血小板減少症の治療薬として開発されている．現在 (2014 年 11 月 21 日時点)，注射剤の TPO mimetic ペプチドであるロミプロスチム (ロミプレート®) や低分子 TPO 受容体作動薬であるエルトロンボパグ (レボレード®) が，慢性 ITP に対する治療薬として米国及び欧州に続き日本でも承認され使用されている．また，エルトロンボパグは，C 型慢性肝炎患者のインターフェロン療法導入前の血小板減少症改善に対して米国及び欧州で，重症再生不良性貧血に対して米国で承認され使用されている．

TPO 受容体作動薬は，造血幹細胞・巨核球系前駆細胞から巨核球への増殖・分化刺激によって血小板の増加促進効果を発揮するため，血小板数の増加が実際に認められるには，投与開始から数日を必要とする．このような血小板増加に至る生物学的プロセスを考慮すると，TPO 受容体作動薬は，血小板減少を伴う患者が緊急的に止血を要する状況での治療的投与には適さないが，出血防止を目的とする予防的投与には適していると考えられる．また，血小板減少を合併している慢性肝疾患の患者では，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 (2.5.1.3.2 項参照)．予め日程を決めて行われる待機的な観血的手技であれば，周術期の出血防止を目的とした予防的投与に TPO 受容体作動薬は適しており，血小板輸血の代替療法として有用であると考えられる．したがって，TPO 受容体作動薬を血小板製剤の代替医薬品として，観血的手技前の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に開発することは，患者を血小板輸血リスクから守るという臨床的意義がある．

また，TPO 受容体作動薬を血小板製剤の代替医薬品として開発することで，シングルドナーからの献血に依存する貴重な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ができ，血小板製剤の安定供給に貢献できる．更に，血小板製剤の安全対策や適正使用に係わる医療コストの低減にも貢献できる．

以上のことから，本剤は，慢性肝疾患による血小板減少患者において観血的手技前の血小板輸血を回避させる治療薬 (血小板製剤の代替医薬品) として有用な薬剤になり得ると考えた．

2.5.1.5 臨床開発経緯

第 1 相試験は，日本国内では 20[redacted]年[redacted]月から，米国では 20[redacted]年[redacted]月から開始した．その後，慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験を 20[redacted]年[redacted]月から米国で開始し，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を 20[redacted]年[redacted]月から日本国内で開始した．終了した試験の一覧を表 2.5.1.5-1 (健康成人又は肝障害患者対象の第 1 相試験)，表 2.5.1.5-2 (慢性 ITP 患者対象試験)，表 2.5.1.5-3 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験) に示す．

慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験は，米国で第 2 相試験として用量設定試験 (M0621) 及び継続投与試験 (M0622) を実施したが，用量設定試験 (M0621) で設定した用量範囲 (0.5, 0.75, 1 mg/日の 42 日間投与) では十分な用量反応性が認められなかった．加えて類薬が主要国で上市され，稀少病である慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験の継続は困難であると考えられたため，これ以降，慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験は実施していない．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は，これまでに，日本国内で第 2 相試験として用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625)，及び用量設定試験 (M0626) を，第 3 相試験として検証試験 (M0631)，及び第 1 相試験として血小板機能試験 (M061B) の計 5 試験を実施した．

慢性肝疾患による血小板減少患者対象の臨床試験は，最初に，前期第 2 相試験として用量探索試験 (M0623) を実施した．この用量探索試験 (M0623) は，慢性肝疾患による血小板減少患者に本剤を投与する初めての臨床試験であったため，低用量の 0.25 mg/日の群から開始することとし，当時健康成人で投与された最高用量であった 2 mg/日の群を上限として非盲検で実施した．その結果，1.5 mg/日以上の群で血小板増加がわずかに認められたものの，血小板輸血を回避するのに必要な血小板増加効果は，2 mg/日以上の用量で発揮されることが期待された．そこで，適切な用量選択のためには 2 mg 以上の用量での安全性評価及び血小板数増加の程度を確認することが必要と判断し，前期第 2 相試験として高用量探索試験 (M0625) を 2.5～4 mg/日の用量で非盲検で実施した．結果として，これら 2 つの用量探索試験で，0.25，0.5，1，1.5，2，2.5，3，4 mg/日の計 8 用量の 1 日 1 回 7 日間投与時の本剤の血小板数増加プロファイル及び少数例での安全性が確認された．

その後，慢性肝疾患による血小板減少患者対象の後期第 2 相試験として，プラセボ，2, 3, 4 mg/日の 1 日 1 回 7 日間投与で用量設定試験 (M0626) を二重盲検並行群間比較で実施した．その結果，経皮的肝癌焼灼術の術前の血小板輸血を回避した患者の割合はプラセボ群に比べいずれの用量群でも有意に高かった．この結果を踏まえ，後期第 2 相試験の結果を検証する試験として，プラセボ及び 3 mg/日の 1 日 1 回 7 日間投与で第 3 相検証試験 (M0631) を二重盲検並行群間比較で実施した．これにより，各種観血的手技 (開腹，開胸，開心，開頭，及び臓器の切除を伴う手術を除く) 前の血小板輸血を回避した患者の割合が 3 mg 群でプラセボ群に比べ有意に高いことが確認された．また，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に 3 mg/日を 1 日 1 回 7 日間投与した第 1 相の国内血小板機能試験 (M061B) から，本剤投与後の血小板機能に異常が認められないことを確認した．

これらの慢性肝疾患による血小板減少患者対象の 5 試験の結果から，本剤は，3 mg/日の 1 日 1 回 7 日間投与で，観血的手技前の血小板輸血回避につながる血小板産生促進効果が認められたと判断し，承認申請を行うこととした．

表 2.5.1.5-1　健康成人又は肝障害患者対象の第 1 相試験

試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間
国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612)	2 mg 錠の溶液製剤 (液剤) との剤形比較及び 2 mg 錠の食事の影響の検討. 10 mg 錠投与時の薬物動態の検討	非盲検，クロスオーバー試験	2，10 mg の単回経口投与	26 例 (2 mg 群 18 例，10 mg 群 8 例)	日本人健康成人男性	単回
海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618)	高脂肪食及び Ca 摂取の影響の検討	非盲検，クロスオーバー	0.75 mg の単回経口投与	15 例	米国人健康成人	単回
国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A)	4 mg 錠の 1 mg 錠との剤形比較及び 4 mg 錠の食事の影響の検討	非盲検，クロスオーバー試験	4 mg の単回経口投与	15 例	日本人健康成人男性	単回
国内単回投与試験 (M0611)	単回経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態の検討	無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，1，2，4，10，25，50 mg の単回経口投与	47 例 (6 用量 ×6 例，プラセボ 11 例)	日本人健康成人男性	単回
国内反復投与試験 (M0613)	反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態の検討	無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.25，0.5，2 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	24 例 (3 用量 ×6 例，プラセボ 6 例)	日本人健康成人男性	14 日
国内白人薬物動態試験 (M0614)	白人の薬物動態の検討及び 0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠の液剤との剤形比較	非盲検，クロスオーバー	0.1，0.25，2 mg の単回経口投与	28 例 (2 mg 群 8 例，0.25 mg 群 10 例，0.1 mg 群 10 例)	日本在住白人健康成人男性	単回
海外反復投与試験 (M0615)	反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態の検討	無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.25，0.5，0.75，1 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	32 例 (4 用量 ×6 例，プラセボ 8 例)	米国人健康成人	14 日
海外マスバランス試験 (M0619)	単回経口投与後の吸収，分布，代謝，排泄の検討	非盲検	2 mg の単回経口投与	7 例	米国人健康成人男性	単回
海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616)	軽度及び中等度肝障害患者での本剤単回投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の検討	非盲検	0.75 mg の単回経口投与	24 例 (健康被験者 8 例，軽度肝障害患者 8 例，中等度肝障害患者 8 例)	米国人健康成人及び肝障害患者	単回
海外薬物相互作用試験 (M0617)	ミダゾラム薬物動態に及ぼす本剤併用反復投与の影響の検討	非盲検，クロスオーバー	1 日目のみ 1.5 mg/日，引き続き 0.75 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	15 例	米国人健康成人	7 日 [a]
国内 Thorough QT 試験 (M061D)	本剤の 6 mg 及び 24 mg を単回投与した時の Fridericia 補正 QTc に対する影響についての検討	無作為化，プラセボ及び陽性対照，クロスオーバー，二重盲検	本剤の 6，24 mg，プラセボ及び陽性対象 (モキシフロキサシン) の単回経口投与	60 例 (6 mg 群 59 例，24 mg 群 57 例，プラセボ 59 例，陽性対象 57 例)	日本人健康成人	単回

[a] ミダゾラム単独投与日を除く.

表 2.5.1.5-2　慢性 ITP 患者対象試験

試験の種類 (試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間
海外 ITP 用量設定試験 (M0621)	有効性，安全性及び薬物動態の検討	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.5，0.75，1 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	20 例 (3 用量×5 例，プラセボ 5 例)	米国人慢性 ITP 患者	42 日
海外 ITP 継続投与試験 (M0622)	長期投与時の安全性及び有効性の検討	多施設共同，非盲検	0.5～2 mg/日 (血小板数に合わせて増減) の 1 日 1 回反復経口投与	19 例	M0621 試験の参加患者	10 ～ 387 日

表 2.5.1.5-3　慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験

試験の種類 (試験番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間
国内血小板機能試験 (M061B)	本剤 3 mg を反復投与した時の血小板機能の検討	多施設共同，非盲検	3 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	8 例	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
国内第 2 相用量探索試験 (M0623)	経皮的肝癌焼灼術の前処置としての有効性，安全性及び薬物動態の確認	多施設共同，無作為化，非盲検	0.25，0.5，1，1.5，2 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	34 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 5 例，1.5 mg 群 6 例，2.0 mg 群 12 例) [a]	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)	経皮的肝癌焼灼術の前処置としての安全性，薬物動態，及び有効性の確認	多施設共同，非盲検	2.5，3，4 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	21 例 (2.5 mg 群 6 例，3 mg 群 7 例，4 mg 群 8 例)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
国内第 2 相用量設定試験 (M0626)	経皮的肝癌焼灼術の前処置としての至適用量の検討	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，2，3，4 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	61 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 16 例，4 mg 群 15 例，プラセボ 15 例)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
国内第 3 相検証試験 (M0631)	観血的侵襲術の前処置としての有効性のプラセボに対する優越性の検証	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，3 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	96 例 (3 mg 群 48 例，プラセボ 48 例) [a]	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日

[a] 未投与中止の 1 例を除く.

2.5.1.6 規制当局によるガイダンスや助言

本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした開発では，医薬品前期第 2 相試験開始前相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (受付番号, [redacted]) に実施し，医薬品第 2 相試験終了後相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (受付番号, [redacted]) に実施した.

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した前期第 2 相試験開始前相談では，臨床試験計画に関して以下の助言を得た [医薬品前期第 2 相試験開始前相談記録 (写) 参照].

[redacted]

[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した第 2 相試験終了後相談では，臨床試験計画に関して以下の助言を得た [医薬品第 2 相試験終了後相談記録 (写) 参照].

[redacted]

2.5.1.7 臨床データパッケージ

臨床データパッケージに含める臨床試験の一覧を表 2.5.1.7-1 に，評価試験の臨床データパッケージの構成を表 2.5.1.7-2 に示す．本剤の生物薬剤学，臨床薬理，有効性，及び安全性は，第 1 相試験として 9 試験，慢性肝疾患による血小板減少患者対象の第 2 相試験として 3 試験，第 3 相試験として 1 試験の計 13 試験を評価資料とした．その他の臨床試験は，参考資料とした．

本剤の有効性は，非盲検試験として実施した用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) の 2 試験, 比較対照試験として実施した用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の 2 試験の計 4 試験で評価した．安全性に関しては，これら 4 試験に加え，第 1 相試験として実施した国内血小板機能試験 (M061B) も加えた 5 試験で評価した．

評価試験のうち，海外高脂肪食及びカルシウム (Ca) の影響検討試験 (M0618)，海外マスバランス試験 (M0619)，海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616)，及び海外薬物相互作用試験

(M0617) は，海外で実施された試験ではあるが，白人と日本人との間で本剤の薬物動態に大きな違いはないことが確認されているため [2.7.2.3.2.6 項参照], 生物薬剤学及び薬物動態学的特性を評価する上で外挿可能であると判断し評価資料とした.

表 2.5.1.7-1　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験報告書の添付箇所	資料分類
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M0612	5.3.1.1-01	参考
海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験	M0618	5.3.1.1-02	評価
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M061A	5.3.1.2-01	評価
国内単回投与試験	M0611	5.3.3.1-01	評価
国内反復投与試験	M0613	5.3.3.1-02	評価
国内白人薬物動態試験	M0614	5.3.3.1-03	参考
海外反復投与試験	M0615	5.3.3.1-04	参考
海外マスバランス試験	M0619	5.3.3.1-05	評価
海外肝機能障害患者薬物動態試験	M0616	5.3.3.3-01	評価
海外薬物相互作用試験	M0617	5.3.3.4-01	評価
国内 Thorough QT 試験	M061D	5.3.4.1-01	評価
国内血小板機能試験	M061B	5.3.4.2-01	評価
国内第 2 相用量探索試験	M0623	5.3.5.1-01	評価
国内第 2 相高用量探索試験	M0625	5.3.5.1-02	評価
国内第 2 相用量設定試験	M0626	5.3.5.1-03	評価
国内第 3 相検証試験	M0631	5.3.5.1-04	評価
海外 ITP 用量設定試験	M0621	5.3.5.4-01	参考
海外 ITP 継続投与試験	M0622	5.3.5.4-02	参考

表 2.5.1.7-2　臨床データパッケージの構成 (評価試験)

開発相	試験の対象	試験の種類	試験番号	生物薬剤学	臨床薬理	有効性	安全性
1	健康成人	海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験	M0618	●	●		
		国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M061A	●			
		国内単回投与試験	M0611		●		
		国内反復投与試験	M0613		●		
		海外マスバランス試験	M0619		●		
		海外薬物相互作用試験	M0617		●		
		国内 Thorough QT 試験	M061D		●		
	健康成人又は肝障害患者	海外肝機能障害患者薬物動態試験	M0616		●		
	慢性肝疾患による血小板減少患者	国内血小板機能試験	M061B		●		●
2		国内第 2 相用量探索試験	M0623		●	●	●
		国内第 2 相高用量探索試験	M0625		●	●	●
		国内第 2 相用量設定試験	M0626		●	●	●
3		国内第 3 相検証試験	M0631		●	●	●

2.5.1.8 進行中又は計画中の臨床開発計画

進行中の臨床試験はない. 2014 年 11 月 21 日時点で計画中の臨床試験一覧を表 2.5.1.8-1 に示す.

表 2.5.1.8-1　計画中の臨床試験一覧 (2014 年 11 月 21 日時点)

試験の種類 (試験番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間
第 3 相海外検証試験 (未定)	観血的侵襲術の前処置としての有効性のプラセボに対する優越性の検証	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	3 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	200 例 (3 mg 群 100 例，プラセボ 100 例) (予定)	外国人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤

有効性及び安全性を評価した試験で使用した製剤の内訳 (プラセボ錠を除く) を表 2.5.2.1-1 に示す.

用量探索試験 (M0623) では 0.25 mg 錠を，高用量探索試験 (M0625) では 0.25 mg 錠及び 2 mg 錠を，用量設定試験 (M0626) では 1 mg 錠を，検証試験 (M0631) 及び血小板機能試験 (M061B) では 3 mg 錠を使用した [表 2.7.1.1-1].

表 2.5.2.1-1　有効性及び安全性を評価した試験での使用製剤一覧

試験の種類	試験番号	使用製剤
国内第 2 相用量探索試験	M0623	0.25 mg 錠
国内第 2 相高用量探索試験	M0625	0.25 mg 錠
		2 mg 錠
国内第 2 相用量設定試験	M0626	1 mg 錠
国内第 3 相検証試験	M0631	3 mg 錠
国内血小板機能試験	M061B	3 mg 錠

2.5.2.2 市販予定製剤との生物学的同等性

有効性及び安全性を評価した試験のうち，二重盲検比較試験として実施した用量設定試験 (M0626) では 1 mg 錠を，検証試験 (M0631) では 3 mg 錠を使用した. 検証試験 (M0631) の 3 mg 錠は，市販予定製剤と同じ処方設計の錠剤である. 用量設定試験 (M0626) では，処方を改善する前の製剤 1 mg 錠を使用した. そのため，国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) で，市販予定製剤と同じ成分組成比である含量違いの製剤 (4 mg 錠) を，用量設定試験 (M0626) で用いた 1 mg 錠と比較した (当時は，申請予定用量が決定していなかったため，M0626 試験の最高用量である 4 mg で実施). その結果，4 mg 錠と 1 mg 錠は生物学的同等の基準内であることが確認された [2.7.1.3.1 項参照]. 市販予定の 3 mg 錠とこの含量違いの製剤 (4 mg 錠) 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」に基づき，溶出試験により生物学的同等性を評価した結果から，両製剤が生物学的に同等 (製剤の処方変更水準は A 水準) とみなせる製剤である [2.3.P.2.2 項参照].

したがって，用量設定試験 (M0626) で用いた 1 mg 錠と検証試験 (M0631) で用いた 3 mg 錠は，生物学的に同等であると判断した.

2.5.2.3 製剤間のバイオアベイラビリティ

有効性及び安全性を評価した試験のうち，用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) で用いた0.25 mg錠の液剤に対する相対バイオアベイラビリティ (BA) は約82% [台形法により算出した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 ($AUC_{0\text{-last}}$) で81.7%及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-inf}}$) で82.0%] であった．高用量探索試験 (M0625) で用いた 2 mg 錠の液剤に対する相対 BA は約93% ($AUC_{0\text{-last}}$ で92.9%及び $AUC_{0\text{-inf}}$ で93.1%) であった．母集団薬物動態解析により，用量設定試験 (M0626) で用いた 1 mg 錠の液剤に対する相対 BA を推定した結果，95.0%であった [2.7.1.3.1 項参照]．

2.5.2.4 食事の影響

国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) で，市販予定製剤と同じ成分組成比である含量違いの製剤 (4 mg 錠) を用いて食事の影響を検討した結果，本剤の薬物動態に対する食事の影響はみられなかった．国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612) 及び海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618) では他の錠剤を用いて食事の影響を検討した結果，本剤の薬物動態に対する食事の影響は小さいことが確認された [2.7.1.3.2 項参照]．

これらの食事の影響試験のうち，国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) は高脂肪食で，海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618) では高脂肪高カロリー食で実施した (高脂肪高カロリー食の定義は米国食品医薬品局のガイダンスに基づく)[表 2.7.6.3-1]．更に，同試験 (M0618) で，本剤の薬物動態に対する Ca 摂取の影響もないことが確認された．

以上のことから，本剤は食事の制限なく投与することが可能と考えられる．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態 (吸収，分布，代謝及び排泄)

健康成人では，国内単回投与試験 (M0611) で 1～50 mg の空腹時単回経口投与時，国内反復投与試験 (M0613) で 0.25～2 mg の 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の薬物動態を検討した．慢性肝疾患による血小板減少患者では，用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) で，0.25～4 mg 反復投与時の薬物動態を検討した．これらの試験で，最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は用量に比例して増大し，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) 及びみかけの全身クリアランス (CL/F) は用量に依存しなかった [2.7.2.3.1.1 項参照]．また，反復投与後の C_{max} 及び時間 0 から投与間隔時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}\tau}$) は，健康成人と中等度までの慢性肝疾患による血小板減少患者との間で大きな違いはないことが示唆された [2.7.2.3.2.7 項参照]．

本剤の血漿中薬物濃度は，健康成人では単回投与後又は反復投与後 3.5～8 時間で最高濃度に達し (M0611 及び M0613 試験)，中等度までの慢性肝疾患による血小板減少患者では反復投与後 6～8 時間で最高濃度に達した (M0623 及び M0625 試験) [2.7.2.3.1.2 項参照]．また，国内反復投与試験 (M0613) では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ が本剤の投与開始 5 日目以降で初回投与時の約 2 倍となり定常状態に達することが確認された [2.7.2.2.2.2 項参照]．

マスバランス試験 (M0619) で測定された本剤の全血中総放射能濃度は，血漿中放射能濃度の

52.9%～56.9%であり，全血中に占める血漿の容積の割合 (約 55%) に相当していたことから，本剤は血球にほとんど移行しないと考えられる．また，ヒトの *in vitro* 試験で，本剤の血漿蛋白結合率は 99.9%以上と高値であることも確認された [2.7.2.3.1.3 項参照].

本剤の代謝経路は，マスバランス試験 (M0619) の代謝物検索の結果及び責任代謝酵素の検討結果から，*O*-ヘキシル側鎖における ω 酸化及びそれに続く β 酸化であると想定される (責任代謝酵素は CYP4A11 を含む CYP4 系酵素と推定) [2.7.2.2.1.5 項参照]. マスバランス試験 (M0619) で測定された血漿中放射能に対する血漿中未変化体の C_{max} や $AUC_{0\text{-}inf}$ の比はそれぞれ約 80%及び約 56%であったが，血漿中の代謝物検索では検体放射能のうち 97%が未変化体として検出され，代謝物は脱ヘキシル体，β 酸化カルボン酸，β 酸化カルボン酸タウリン抱合体及びアシルグルクロナイドが微量 (血漿中放射能の 2.6%以下) 検出された．国内単回投与試験 (M0611) で健康成人に本剤 50 mg を単回経口投与した時に血漿中代謝物として検出された脱ヘキシル体及び 5-ケト体に関しては，マスバランス試験 (M0619) で，脱ヘキシル体の血漿中放射能に対する C_{max} の比は 1%未満，5-ケト体の濃度は定量下限未満であった．これらのことから，本剤の代謝物は，検出できない微量代謝物が多数血漿中に存在していると示唆された [2.7.2.2.2.5 項参照].

マスバランス試験 (M0619) での放射能の総回収率約 84%のうち，約 83%が糞中に，約 1%が尿中に排泄されたことから，本剤の主要排泄経路は糞中排泄であることが示された．消失半減期は，健康成人では単回投与後 19.3～23.2 時間及び反復投与後 27.8～32.0 時間 (M0611 及び M0613 試験)，慢性肝疾患による血小板減少患者では反復投与後 31.9～43.9 時間 (M0623 及び M0626 試験) であった [2.7.2.3.1.5 項参照].

国内単回投与試験 (M0611) 及び国内反復投与試験 (M0613) では，本剤の光学異性体の血漿中濃度も測定したが，定量下限未満であった [2.7.2.2.2.1 項，2.7.2.2.2.2 項参照].

2.5.3.2 内因性要因及び外因性要因の薬物動態への影響

2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析

健康成人及び慢性肝疾患による血小板減少患者 [7 試験 (M0611，M0612，M0613，M061A，M0623，M0625，M0626) の 196 例 (日本人健康被験者 95 例，日本人慢性肝疾患による血小板減少患者 101 例)] から得られた 4013 時点の血漿中薬物濃度を用いた母集団薬物動態解析で，薬物動態の共変量を探索した結果，CL/F には体重，性別及び Child-Pugh 分類が，中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) には体重及び年齢がそれぞれ共変量であることが確認された．

2.5.3.2.2 年齢，体重及び性差

年齢は V2/F の統計学的に有意な共変量であることが確認された (2.5.3.2.1 項参照). しかし，慢性肝疾患による血小板減少患者 (M0623，M0625，M0626 試験) の高齢患者 (65～84 歳) 60 例及び非高齢患者 (49～64 歳) 41 例の V2/F の平均値 (範囲) を推定したところ，高齢患者群では 18.2 (11.1～25.8) L に対し，非高齢患者群では 18.9 (12.1～29.4) L と大きな違いは認められなかった．このことから，本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響は小さく，年齢による用量調節は必要ないと考えられた [2.7.2.3.2.1 項参照].

体重は CL/F 及び V2/F の統計学的に有意な共変量であることが確認された (2.5.3.2.1 項参照).

慢性肝疾患による血小板減少患者 (M0623, M0625, M0626 試験) での, 体重 50 kg 未満の群 (19 例), 50 kg 以上 70 kg 未満の群 (66 例), 及び 70 kg 以上の群 (16 例) の CL/F 及び V2/F の平均値 (範囲) を推定したところ, CL/F はそれぞれ 0.514 (0.338～0.922), 0.634 (0.250～1.18), 0.722 (0.531～1.18) L/hr, V2/F はそれぞれ 13.7 (11.1～16.3), 18.6 (14.2～22.8), 23.5 (19.6～29.4) L であり, 体重群間での CL/F 及び V2/F の違いが認められた. しかし, 母集団薬物動態/薬効力学解析で, 慢性肝疾患による血小板減少患者における血小板数を体重群別に検討した結果, 初回投与開始 9～14 日目に血小板が 5 万/μL を超える確率はいずれの体重群でも 79.2%～88.4%と高く, 本剤投与中に血小板が 20 万/μL を超える確率はいずれの体重群でも 0.00%～0.60%と低かった. これらの結果から, 体重によって本剤の薬物動態は変動するものの, その変動が本剤投与後の血小板の変化に及ぼす影響は小さく, 体重による用量調節の必要はないと考えられた [2.7.2.3.2.2 項及び 2.7.2.3.5.2 項参照].

性別は CL/F の統計学的に有意な共変量であることが確認された (2.5.3.2.1 項参照). 慢性肝疾患による血小板減少患者 (M0623, M0625, M0626 試験) での男性 (60 例) 及び女性 (41 例) の CL/F の平均値 (範囲) を推定したところ, 男性で 0.701 (0.404～1.18) L/hr に対し, 女性で 0.514 (0.250～0.922) L/hr であった. しかし, 体重で補正した CL/F の平均値 (範囲) は男性で 0.680 (0.396～1.21) L/hr, 女性で 0.605 (0.287～1.22) L/hr と性別で大きな違いはなかったことから [体重の平均 (範囲) は, 男性 65.7 (45.0～96.7) kg, 女性 51.3 (37.0～67.4) kg], 本剤の薬物動態に性差は認められるものの, その大部分は体重の違いによるもので, 性差そのものは小さく, 性別による用量調節の必要はないと考えられた [2.7.2.3.2.3 項参照].

2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能

海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616) で, 外国人の肝機能低下患者 [軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B)] での本剤の薬物動態を検討した結果, AUC は肝機能の低下に伴って増大する傾向がみられた (健康成人との比較で, 軽度肝機能低下患者で約 5%, 中等度肝機能低下患者で約 20%の増大). また, 母集団薬物動態解析の結果, Child-Pugh 分類は CL/F の統計学的に有意な共変量であることも確認され, 中等度肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類 B) の CL/F は, 正常又は軽度肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類 A) と比較して 12.8%低いことが推定された. これらの結果から, 本剤の薬物動態に肝機能障害の影響は認められるものの, その程度は小さく, 健康成人と軽度～中等度の肝機能低下患者の差は 20%以下であり, 軽度～中等度の肝機能低下が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた [2.7.2.3.2.4 項参照]. なお, これまでに高度の肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類 C) への本剤の投与経験はない.

腎機能の影響に関しては, 母集団薬物動態解析の結果, クレアチニンクリアランス (CLcr) は CL/F の統計学的に有意な共変量ではないことが確認された [2.7.2.3.5.1 項参照]. 推定した被験者個々の CL/F と CLcr (31.82～195.87 mL/min) との間には, 弱い相関が認められた (相関係数 R = 0.459). しかし, 体重で補正した CL/F と CLcr との関係を調べた結果, 両者の相関はほとんどないことが確認された (相関係数 R = 0.240). 以上の結果より, 本剤の薬物動態に及ぼす腎機能そのものの影響は小さく, 腎機能による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.2.5 項参照].

2.5.3.2.4 民族差

国内白人薬物動態試験 (M0614) で得られた日本在住の白人健康成人男性の結果を用いて，民族差が薬物動態に及ぼす影響を検討したところ，$t_{1/2,z}$ 以外の薬物動態パラメータには統計的に有意な差は認められず，日本人及び白人の血漿中濃度推移は類似していることが確認された [2.7.2.3.2.6 項参照].

2.5.3.3 薬物相互作用

2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果，本剤の CYP3A4/5，CYP2C8 及び CYP2C9 の代謝に対する阻害が認められた．一方，CYP1A2，2A6 及び 2D6 に対しては時間依存的な阻害が認められたが，CYP 代謝に必要な補酵素である NADPH に非依存的な阻害様式であったことから CYP を介した相互作用の懸念は低いと考えられた．また，本剤はいずれの CYP 及びウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転写酵素活性に対しても誘導能を示さなかった．外国人健康成人を対象とした CYP3A4 の基質であるミダゾラムを用いた薬物相互作用試験 (M0617) の結果，本剤の反復投与は CYP3A 活性に対する阻害及び誘導作用を示さなかった．CYP2C8 及び CYP2C9 の *in vivo* における評価は実施していないものの，このアイソザイムに対する *in vitro* 阻害能が CYP3A4 と同程度であったことから，本剤と CYP2C8 基質及び CYP2C9 基質との相互作用の可能性は低いと判断した [2.7.2.3.3.1 項参照].

In vitro 試験の結果，本剤は，P-糖たん白質 (P-gp)，breast cancer resistance protein (BCRP)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 に対し阻害作用を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 50～100，4.04，2.63 及び 9.58 μmol/L であった．これらの 50%阻害濃度 (IC_{50}) 値は，日本人慢性肝疾患による血小板減少患者に 3 mg を経口投与したときの C_{max} (250 ng/mL, 0.42 μmol/L) よりも 6 倍以上高く，また，本剤の血漿たん白結合率も高い (>99.9%) ことから，3 mg までの臨床用量では本剤は P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤となる可能性は低いと考えられる [2.7.2.3.3.1 項参照].

2.5.3.3.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

類薬のエルトロンボパグでは制酸剤，乳製品及び多価カチオンを含む製剤等と同時に服用すると血漿中濃度が低下することが知られている [50]．外国人健康成人に本剤 0.75 mg と多価カチオン含有制酸剤 (炭酸 Ca として 4 g) を併用したとき，本剤の薬物動態は変化しなかった．この結果より，制酸剤，ミネラルサプリメント，乳製品等に含まれる多価カチオンによる本剤の薬物動態への影響はないと考えられる [2.7.2.3.3.2 項参照].

本剤の代謝には CYP4A11 を含む CYP4 系酵素が主に関与することが示された．しかし，臨床で CYP4 系酵素の阻害及び誘導を介した薬物相互作用の事例はこれまで報告されていないことから，本剤でも CYP4 系酵素を介した薬物相互作用の起こる可能性は低いと考えられる．また，代謝には一部 CYP3A4 の関与が示唆されるものの，その寄与は小さいと推察されることから，CYP3A4 を介した薬物相互作用の影響は小さいと考えられる [2.7.2.3.3.2 項参照].

In vitro 試験の結果，本剤は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された．しかしながら，P-gp

に対するみかけの膜透過係数比は典型的なP-gp基質であるジゴキシンと比べ顕著に小さかった(それぞれ2.6及び4.7). また, P-gpの阻害剤であるベラパミルにより本剤の輸送は阻害されないことからも, 本剤はP-gpの弱い基質であることが示唆された. 一方, 本剤はOATP1B1, OATP1B3及びOCT1の基質ではないことが示された [2.7.2.3.3.2項参照].

In vitro 試験の結果, 本剤は主にヒト血清アルブミン (HSA) のジアゼパム及びワルファリンサイトに結合することが推察された. なお, 4%HSAを用いた [^{14}C]-ルストロンボパグ (1及び5 μg/mL) の評価で, たん白結合率は阻害剤 (ジアゼパム及びワルファリン, 1及び10 μmol/L) の影響を受けなかったことから, たん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された [2.7.2.3.3.2項参照].

2.5.3.4 血小板増加作用

健康成人を対象とした国内単回投与試験 (M0611) 及び国内反復投与試験 (M0613), 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) で得られた血小板のベースラインからの最大変化率の実測値と, 被験者個々の薬物動態パラメータから推定した試験期間中の総AUCとの間で相関がみられ, 血小板の増加は, 本剤の血漿中の総曝露量が高いほど大きくなることが確認された [2.7.2.3.4.1項参照].

国内反復投与試験 (M0613) の1日1回14日間反復投与での健康成人の血小板推移から, 0.25～2 mg/日の用量増加に伴って血小板増加の程度が高くなることが確認された [2.7.6.5.2項参照]. 慢性肝疾患による血小板減少患者での本剤による血小板増加作用は, 用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) での0.25～4 mg/日の1日1回7日間反復投与の血小板推移 (血小板輸血後の値を除く) では, 1 mg/日以下の群では増加は認められず, 1.5～2.5 mg/日の範囲で用量増加に伴い増加する傾向がみられたが, それ以上の用量では同程度であった [2.7.3.3.2.3.1項参照]. 一方, スクリーニング時の血小板数を割付け因子として用量間の比較をした用量設定試験 (M0626) では, 血小板輸血を実施しなかった患者での血小板推移から, 2～4 mg/日の範囲で用量増加に伴い増加する傾向が認められた [2.7.3.3.2.3.2項参照]. したがって, 慢性肝疾患による血小板減少患者での本剤による血小板増加作用は1.5～4 mg/日の範囲で用量増加に伴い増加する傾向があると考えられる.

健康成人及び慢性肝疾患による血小板減少患者での血小板増加作用を表 2.5.3.4-1 に示す. ベースラインからの最大増加数 (中央値) に基づくと, 健康成人での0.25 mg/日の1日1回14日間投与と, 慢性肝疾患による血小板減少患者での2 mg/日の1日1回7日間投与は本剤の血小板増加作用は同程度であることが示唆された. 健康成人の0.25～2 mg/日の1日1回14日間投与では最大血小板数を投与開始13～18日目 (中央値) に示し, 用量増加に伴い遅くなる傾向が認められたが, 慢性肝疾患による血小板減少患者の2～4 mg/日の1日1回7日間投与では12～14日に最大血小板数を示しており用量による違いは認められなかった.

表 2.5.3.4-1　健康成人に 1 日 1 回 14 日間投与した時及び慢性肝疾患による血小板減少患者に 1 日 1 回 7 日間投与した時の本剤による血小板数増加推移の概要

	健康成人 (1 日 1 回 14 日間反復)			慢性肝疾患による血小板減少患者 (1 日 1 回 7 日間反復)			
	国内反復投与試験 (M0613)			用量設定試験 (M0626)			検証試験 (M0631)
	0.25 mg N=6	0.5 mg N=6	2 mg N=6	2 mg N=12 [b]	3 mg N=13 [b]	4 mg N=11 [b]	3 mg N=38 [b]
ベースライン (万/μL)							
平均値 (標準偏差)	18.32 (3.01)	21.32 (2.57)	21.00 (1.50)	4.15 (0.53)	4.61 (0.99)	4.26 (0.65)	4.16 (0.58)
中央値 (最小値～最大値)	19.55 (13.7～21.7)	21.85 (17.2～24.0)	21.00 (18.7～23.4)	4.10 (3.4～4.9)	4.50 (3.6～6.7)	4.40 (2.9～4.9)	4.30 (2.3～4.9)
ベースラインからの最大増加数 (万/μL)							
平均値 (標準偏差)	3.23 (0.95)	9.78 (5.57)	33.05 (6.16)	3.23 (1.38)	4.88 (3.38)	6.12 (2.80)	4.86 (2.12)
中央値 (最小値～最大値)	3.05 (2.0～4.5)	9.35 (1.4～18.2)	33.85 (23.6～39.8)	2.85 (1.4～5.9)	4.00 (1.1～13.0)	6.20 (1.6～9.7)	4.60 (1.2～10.2)
最大血小板数を示した観測時点 (日)							
平均値 (標準偏差) [a]	13.8 (7.2)	14.3 (6.4)	17.8 (1.3)	13.3 (4.0)	13.2 (3.0)	13.5 (2.6)	13.4 (3.8)
中央値 (最小値～最大値) [a]	13.0 (4～26)	16.0 (2～19)	18.0 (16～20)	12.0 (8～21)	14.0 (8～17)	14.0 (10～17)	14.0 (6～28)

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 血小板輸血を実施しなかった患者.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 評価した試験

有効性は，用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) の非盲検試験の 2 試験，用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の比較対照試験の 2 試験の計 4 試験で評価した.

最大の解析対象集団 (FAS) は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースライン及び治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で血小板数が観測された被験者からなる集団とした [2.7.3.1.4.1 項参照]. 用量探索試験 (M0623) では未投与例 1 例を除く 34 例，高用量探索試験 (M0625) では登録された全例の 21 例，用量設定試験 (M0626) では割付けされた全例の 61 例，検証試験 (M0631) では割付けされた全例から未投与例 1 例を除く 96 例が FAS であった [2.7.3.3.1.4 項参照].

2.5.4.2 評価試験の概観

2.5.4.2.1 対象患者及び観血的侵襲術の選択

いずれの試験も，慢性肝疾患により血小板が減少している患者で，スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の患者を対象とした [2.7.3.1.2.2 項参照]. 血小板数 5 万/μL 未満は，「血液製剤の使用指針」[24] で血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている値である (2.5.1.2.2 項参照).

対象とした観血的侵襲術 (観血的な検査，処置，手術全般を「観血的侵襲術」と称して実施) の内訳を表 2.5.4.2-1 に示す. TPO 受容体作動薬である本剤によって血小板数の増加が実際に認め

られるには，投与開始から数日を必要とするため (2.5.1.4 項参照)，事前に手術日を決められる待機的な侵襲術のみを対象とした．「血液製剤の使用指針」の血小板輸血の適応として，待機的手術患者や腰椎穿刺，硬膜外麻酔，経気管支生検，肝生検等の侵襲術では，術前の血小板数が5 万/μL 以上とすることが目安として述べられているが，更に「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、7～10 万/μL 以上であることが望ましい。」とも述べられており (表 2.5.1.2-1)，侵襲度の高い術式では必要とする血小板数は異なることが考えられる．このような状況を踏まえて，本剤の至適用量を検討するために実施した用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625)，及び用量設定試験 (M0626) では，有効性評価の観点から侵襲術による出血リスクの程度を揃えるため，対象術式を経皮的肝癌焼灼術 (経皮的RFA 又は経皮的MCT) に限定した．検証試験 (M0631) では，慢性肝疾患患者で施行される頻度が高い他の術式を用いる場合でも本剤を使用できるようにするため，経皮的肝癌焼灼術に限定せず他の観血的侵襲術も実施可とした．ただし，侵襲度の高い手術 (開腹，開胸，開心，開頭，及び臓器の切除を伴う手術) は，組織障害度や止血方法に伴う出血リスクが異なることや，術中・術後の出血量が多くなり，その対処として血小板製剤以外の赤血球製剤や新鮮凍結人血漿等の血液製剤が使用されることも予想され，本剤の臨床評価が難しくなる可能性があったことから，これらの侵襲術は対象術式から除外した [2.7.3.1.2.2 項参照].

表 2.5.4.2-1　対象とした観血的侵襲術

試験の種類 (試験番号)	実施可能とした侵襲術の範囲
国内第 2 相用量探索試験 (M0623)	経皮的肝癌焼灼術 (経皮的 RFA 又は経皮的 MCT)
国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)	
国内第 2 相用量設定試験 (M0626)	
国内第 3 相検証試験 (M0631)	観血的侵襲術 (開腹，開胸，開心，開頭，又は臓器切除を伴う手術を除く)

2.5.4.2.2 実施スケジュール及び本剤の投与方法

スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (7 日間) 及び後観察期 (M0623 試験では 21 日間，その他の試験では 28 日間) の構成で実施した．治験薬の投与終了後も，後観察期の間は定められた診察及び検査を実施し，投与終了後の観察を実施した．侵襲術は投与開始 8～13 日目 (M0623 及び M0625 試験) 又は投与開始 9～14 日目 (M0626 及び M0631 試験) の間に実施することとし，血小板輸血の必要性は，投与開始 8 日目から侵襲術実施までの間に判断された [2.7.3.1.2.3 項参照].

本剤の投与方法は，1 日 1 回 7 日間の経口投与とした．待機的な侵襲術を実施する場合，医療機関によって事情は異なるものの，一般的には手術室の手配等で手術実施可能な曜日が週に1～2 日程度に固定されていることが多いため，施術の決定から実際の術日までの期間は早くても 1 週間程度と想定している．また，投与期間を固定するほうが，対象となる侵襲術の実施スケジュール調整が容易となる．これらのことから，いずれの試験でも投与期間を 7 日間に固定して実施した．ただし，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，「血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合」は本剤の投与を中止することとした．そのため，投与開始 5～7 日目 (M0625 試験では投与開始 3～7 日目)

の間は，当日の血小板数を確認後に投与することとした (M0625 試験のみ投与開始 3～7 日目としたのは，当該試験で用いる用量が反復投与で初めて投与される用量であったためである) [2.7.3.1.2.4 項参照].

なお，二重盲検で実施した比較対照試験 (M0626 及び M0631) は，確率的最小化法により表 2.5.4.2-2 に示す割付け因子を用いて群間で均等に割付けた [2.7.3.1.2.4 項参照].

表 2.5.4.2-2　比較対照試験での割付け因子

試験の種類 (試験番号)	割付け因子
国内第 2 相用量設定試験 (M0626)	・ スクリーニング期の血小板数 (3.5 万/μL 未満，3.5 万/μL 以上 4.5 万/μL 未満，又は 4.5 万/μL 以上) ・ 肝障害の程度 (Child-Pugh 分類 A 又は B)
国内第 3 相検証試験 (M0631)	・ 予定された観血的侵襲術 (経皮的 RFA/経皮的 MCT，又はそれ以外の観血的侵襲術) ・ スクリーニング期の血小板数 (3.5 万/μL 未満，3.5 万/μL 以上 4.5 万/μL 未満，又は 4.5 万/μL 以上)

2.5.4.2.3 血小板輸血の実施基準

血小板輸血実施基準を表 2.5.4.2-3 に示す．2.5.1.2 項で述べたように，血小板数は血小板輸血判断の 1 つの目安であり，血小板輸血は，出血症状の程度や合併症の有無も考慮して柔軟に臨床現場で実施可否が判断されている．少数例の用量探索試験であった非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，各用量での血小板数の増加の程度 (レスポンダーの割合等) を探索的に評価する目的で実施したため，可能な限り臨床現場での血小板輸血の実施の現状に合わせて，血小板数 3 万/μL 以上 5 万未満/μL の場合は医師の判断で輸血の実施可否を判断できる基準とした．

比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，二重盲検で厳密な薬効評価を行う必要があったため，血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている血小板数 5 万/μL 未満を血小板輸血の実施基準とした．これらの血小板輸血の実施基準に則った使用及び緊急時の使用を除き，治験登録から後観察終了時まで血小板製剤の使用は禁止とした [2.7.3.1.2.5 項参照].

表 2.5.4.2-3　血小板輸血実施基準

試験の種類 (試験番号)	血小板輸血実施基準
国内第 2 相用量探索試験 (M0623)	投与開始 8 日目以降かつ経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板数が，3 万/μL 未満の場合は必ず血小板輸血を実施し，3 万/μL 以上 5 万未満/μL の場合は医師の判断で輸血の実施可否を判断.
国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)	
国内第 2 相用量設定試験 (M0626)	投与開始 8 日目かつ観血的侵襲術 (M0626 試験では経皮的肝癌焼灼術) 施行直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合，必ず血小板輸血を実施.
国内第 3 相検証試験 (M0631)	

2.5.4.3 患者集団特性

すべて日本人慢性肝疾患患者で実施された．ベースライン時の血小板数 [中央値 (最小～最大)] は，非盲検試験のうち用量探索試験 (M0623) では 3.70 (2.0～4.8) 万/μL，高用量探索試験 (M0625) では 4.10 (2.7～5.4) 万/μL であった．比較対照試験のうち，用量設定試験 (M0626) では 4.20 (1.7～6.7) 万/μL，検証試験 (M0631) では 4.20 (2.3～5.5) 万/μL であり，試験間で大きな

差はなかった．Child-Pugh 分類の A 及び B の分布も，いずれの試験もほぼ同数であった．比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，性別，年齢及び体重，合併又は既往の肝炎の分布に関して，投与群間で大きな偏りはなかった [2.7.3.3.1.1 項参照].

2.5.4.4 治験薬の投与量及び投与期間

2.5.4.4.1 非盲検試験

用量探索試験 (M0623) では 34 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 5 例，1.5 mg 群 6 例，2.0 mg 群 12 例) に，高用量探索試験 (M0625) では 21 例 (2.5 mg 群 6 例，3 mg 群 7 例，4 mg 群 8 例) に治験薬が投与された．1.5 mg までの用量群では全例が 7 日間の治験薬投与を完了したが，2 mg 群以上の用量群では血小板数増加に基づいた投与中止基準により治験薬投与を中止する患者が 3 mg 以外の各群で認められた (2 mg 群の 3 例，2.5 mg 群の 3 例，4 mg 群の 2 例) [2.7.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.1.3 項参照].

治験薬投与期間の内訳は，1.5 mg までの用量群では全例が 7 日間，2 mg 群では 5 日間が 16.7% (2/12 例)，6 日間が 8.3% (1/12 例)，7 日間が 75.0% (9/12 例)，2.5 mg 群では 5 日間が 16.7% (1/6 例)，6 日間が 33.3% (2/6 例)，7 日間が 50.0% (3/6 例)，3 mg 群では 7 日間が 100.0% (7/7 例)，4 mg 群では 2 日間が 12.5% (1/8 例)，4 日間が 12.5% (1/8 例)，6 日間が 75.0% (6/8 例) であった [2.7.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.1.3 項参照].

2.5.4.4.2 比較対照試験

用量設定試験 (M0626) では 61 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 16 例，4 mg 群 15 例，プラセボ群 15 例) に治験薬が投与された．このうち，3 mg 群の 1 例が被験者の申し出により，その他 11 例 (2 mg 群 3 例，3 mg 群 3 例，4 mg 群 5 例) が血小板数増加による投与中止基準を満たしたことにより治験薬投与を中止した．検証試験 (M0631) では 96 例 (3 mg 群 48 例，プラセボ群 48 例) に治験薬が投与された．このうち，10 例 (3 mg 群 8 例，プラセボ群 2 例) が血小板数増加による投与中止基準を満たしたことにより治験薬の投与を中止した．いずれの試験でも，本剤群で，血小板数増加で投与中止基準に合致する患者が認められた [2.7.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.1.3 項参照].

治験薬投与期間の内訳は，用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群では 5 日間が 6.7% (1/15 例)，6 日間が 13.3% (2/15 例)，7 日間が 80.0% (12/15 例)，3 mg 群で 4 日間が 6.3% (1/16 例)，5 日間が 18.8% (3/16 例)，7 日間が 75.0% (12/16 例)，4 mg 群で 4 日間が 6.7% (1/16 例)，6 日間投与が 26.7% (4/15 例)，7 日間が 66.7% (10/15 例)，プラセボ群では全例が 7 日間であった．検証試験 (M0631) の 3 mg 群では 4 日間が 6.3% (3/48 例)，5 日間が 2.1% (1/48 例)，6 日間が 8.3% (4/48 例)，7 日間が 83.3% (40/48 例)，プラセボ群では 4 日間が 4.2% (2/48 例)，7 日間が 95.8% (46/48 例)であった [2.7.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.1.3 項参照].

2.5.4.5 血小板輸血回避に関する結果

2.5.4.5.1 非盲検試験

非盲検試験 (M0623 及び M0625) で血小板輸血をした患者の割合は，本剤の用量増加に伴っ

て低くなる傾向が認められ，1.5～4 mg 群ではほとんどの患者が血小板輸血を実施しなかった．0.25～1 mg 群では半数以上の患者が治験期間中に血小板輸血を実施したが，その全例で，術前の血小板数低値 (3 万/μL 未満又は 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満) が輸血実施の理由として挙げられていた．血小板輸血実施患者の割合から算出した血小板輸血回避率は，0.25 mg 群 20.0% (1/5 例)，0.5 mg 群 50.0% (3/6 例)，1 mg 群 40.0% (2/5 例)，1.5 mg 群 66.7% (4/6 例)，2 mg 群 83.3% (10/12 例)，2.5 mg 群 83.3% (5/6 例)，3 mg 群 85.7% (6/7 例)，4 mg 群 87.5% (7/8 例) であり，特に，2～4 mg 群では 8 割以上の患者が血小板輸血を実施しなかった [2.7.3.3.2.1.1 項参照].

2.5.4.5.2 比較対照試験

用量設定試験 (M0626) の術前の血小板輸血回避率 (主要評価項目) 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)，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も有意に高かった (2 mg 群 P=0.0006, 3 mg 群 P=0.0014, 4 mg 群 P=0.0002) [表 2.7.3.3-7]．本剤の用量増加に伴って回避率が高くなる傾向が認められたが，本剤の用量群間で有意な差は認められなかった [2.7.3.3.2.1.2 項参照]．治験期間を通じても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)，プラセボ群 20.0% (3/15 例) であり，同様にいずれの用量群もプラセボ群よりも有意に高かった (2 mg 群 P=0.0006，3 mg 群 P=0.0014，4 mg 群 P=0.0064) [2.7.6.15.2 項参照].

検証試験 (M0631) の術前の血小板輸血回避率 (主要評価項目) は，3 mg 群 79.2% (38/48 例)，プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり，用量設定試験 (M0626) と同様に，3 mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった (P<0.0001) [2.7.3.3.2.1.2 項参照]．治験期間中の血小板輸血回避率に関しても，3 mg 群 79.2% (38/48 例)，プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり，術前の血小板輸血回避率と同じであった [2.7.6.16.2 項参照].

3 mg 群及びプラセボ群の術前の血小板輸血回避率は，比較対照試験の 2 試験 (M0626 及び M0631) で同程度であった [2.7.3.3.2.1.2 項参照]．また，これら 2 試験の 3 mg 群及びプラセボ群で輸血した患者 [2 試験全体で 3 mg 群 20.3% (13/64 例)，プラセボ群 84.1% (53/63 例)] で，輸血回数の内訳は，3 mg 群では 17.2% (11/64 例) が 1 回のみ，1.6% (1/64 例) が 2 回，1.6% (1/64 例) が 3 回，プラセボ群では 71.4% (45/63 例) が 1 回のみ，11.1% (7/63 例) が 2 回，1.6% (1/63 例) が 3 回と [表 2.7.3.3-13]，輸血回数はどちらの群でも 1～3 回であり，群間で大きく異なる傾向は認められなかった．1 回あたりの輸血単位の中央値 (最小～最大) は，3 mg 群 10.0 (10.0～23.3) 単位，プラセボ群 10.0 (10.0～20.0) 単位であり [表 2.7.3.3-13]，輸血単位も群間で大きく異なる傾向は認められなかった.

2.5.4.6 血小板数プロファイル

2.5.4.6.1 レスポンダーの割合

2.5.4.6.1.1 非盲検試験

用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) の治験期間中のレスポンダーの割合 [治験期間中に少なくとも 1 回は血小板数が投与開始前よりも 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合 (ただし，血小板輸血後はノンレスポンダーとした)] は，1 mg 以下の

用量群では0%で，1.5～4 mg群では用量増加に伴って割合が高くなり半数以上がレスポンダーであった [2.7.3.3.2.2.1 項参照].

2.5.4.6.1.2 比較対照試験

用量設定試験 (M0626) の治験期間中のレスポンダーの割合 [治験期間中に少なくとも1回は血小板数が投与開始前よりも2万/μL以上増加, かつ5万/μL以上となった患者の割合 (ただし, 血小板輸血後はノンレスポンダーとした)] 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)，プラセボ群 6.7% (1/15 例) であり，いずれの用量群もプラセボ群よりも有意に高かった (2 mg群 P=0.0024，3 mg群 P=0.0008，4 mg群 P=0.0001) [表 2.7.3.3-9]. 検証試験 (M0631) では，3 mg群 77.1% (37/48 例)，プラセボ群 6.3% (3/48 例) であり，用量設定試験 (M0626) と同様に，プラセボ群よりも有意に高かった (P<0.0001) [表 2.7.3.3-9]. 3 mg群及びプラセボ群の治験期間中のレスポンダーの割合は，これら2試験で同程度であった.

本剤のいずれの用量群でも，本剤の投与開始とともにレスポンダーの割合が経時的に徐々に増加する傾向が認められたが，プラセボ群では経時的なレスポンダーの割合の増加は認められなかった．3 mg群でレスポンダーの割合が50%を超えたのは，用量設定試験 (M0626) では投与開始10～17日目，検証試験 (M0631) では投与開始10～17日目であった．また，3 mg群でレスポンダーの割合が最も高かったのは, 用量設定試験 (M0626) では投与開始10及び17日目，検証試験 (M0631) では投与開始14日目であった [2.7.3.3.2.2.2 項参照].

2.5.4.6.2 血小板数の推移

2.5.4.6.2.1 非盲検試験

用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) の各群の最大血小板数及びベースラインからの最大増加数の結果から (血小板輸血後の値を除く) [表 2.7.3.3-10]，1.5 mg以上の用量群で血小板数が増加する傾向が認められた．最大血小板数を示した投与開始後日数 (観測日のうち) の中央値は，例数が少ないためばらつきがみられたが，1.5 mg以上の各用量群間で大きな違いはなく，10.0～14.0日であった [2.7.3.3.2.3.1 項参照].

2.5.4.6.2.2 比較対照試験

用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の血小板輸血を実施しなかった患者 [M0626試験では2 mg群 80.0% (12/15 例)，3 mg群 81.3% (13/16 例)，4 mg群 73.3% (11/15 例)，プラセボ群 20.0% (3/15 例)，M0631試験では3 mg群 79.2% (38/48 例)，プラセボ群 14.6% (7/48 例)] での投与開始後日数 (観測日のうち) の中央値の推移図によると，3 mg群では投与開始5日目から増加し始め14日目に最大となり28日目にはベースラインに近い値まで戻った．プラセボ群では明確なピークは認められなかった [表 2.7.3.3-11，図 2.7.3.3-1].

用量設定試験 (M0626) の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 (最小～最大) は，2 mg群 7.30 (6.0～9.3) 万/μL，3 mg群 8.40 (5.8～19.5) 万/μL，4 mg群 10.50 (5.8～13.4) 万/μL，プラセボ群 6.40 (4.8～6.5) 万/μL であり，本剤の用量増加に伴って増加する傾向が認められた．ベースラインからの最大増加数の中央値 (最小～最大) は，2 mg群 2.85 (1.4～

5.9) 万/μL，3 mg 群 4.00 (1.1～13.0) 万/μL，4 mg 群 6.20 (1.6～9.7) 万/μL，プラセボ群 1.50 (1.0～2.0) 万/μL であった [表 2.7.3.3-11]. 最大血小板数を示した投与開始後日数 (観測日のうち) の中央値 (最小～最大) は, 2 mg 群 12 (8～21) 日, 3 mg 群 14 (8～17) 日, 4 mg 群 14 (10～17) 日，プラセボ群 7 (7～28) 日であり，本剤の各用量群で大きな違いは無かった [表 2.7.3.3-11]. 検証試験 (M0631) の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 (最小～最大) は，3 mg 群 8.70 (5.9～14.5) 万/μL，プラセボ群 6.20 (5.5～10.2) 万/μL であり，ベースラインからの最大増加数の中央値 (最小～最大) は，3 mg 群 4.60 (1.2～10.2) 万/μL，プラセボ群 1.30 (0.9～5.5) 万/μL であった. 最大血小板数を示した投与開始後日数 (観測日のうち) の中央値 (最小～最大) は，3 mg 群 14 (6～28) 日，プラセボ群 10 (5～35) 日であった [表 2.7.3.3-11].

用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の血小板輸血を実施しなかった患者でのベースラインからの最大増加数 (中央値) の結果から，3 mg 群での本剤による最大血小板補充効果は，約 4 万/μL 程度と考えられる.

本剤の各用量群の血小板数の最大値は，用量設定試験 (M0626) では 2 mg 群 9.3 万/μL，3 mg 群 19.5 万/μL，4 mg 群 13.4 万/μL と 3 mg 群のみ他の用量群よりも高かった. しかし，検証試験 (M0631) の 3 mg 群では 14.5 万/μL であり用量設定試験 (M0626) の 4 mg 群と同程度であった [2.7.3.3.2.3.2 項参照]. 用量設定試験 (M0626) の 3 mg 群で 19.5 万/μL を示した患者は，スクリーニング時 (投与開始 11 日前) には 4.5 万/μL であり選択基準に合致していたが，ベースライン時 Day 1 (投与開始直前) は 6.5 万/μL であり，血小板数の変動が大きい患者であった. この 19.5 万/μL を示した患者を除くと，最大血小板数の最大値は用量設定試験 (M0626) で 2 mg 群 9.3 万/μL，3 mg 群 12.7 万/μL，4 mg 群 13.4 万/μL，検証試験 (M0631) の 3 mg 群で 14.5 万/μL と，用量設定試験 (M0626) の用量群間及び検証試験 (M0631) の 3 mg 群で大きな差はみられなかった [2.7.6.15.2 項参照].

2.5.4.6.2.3 血小板輸血後の推移

用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群の血小板輸血患者は，3 mg 群 20.3% (13/64 例)，プラセボ群 84.1% (53/63 例) でありプラセボ群で輸血実施率が高かったが，1 回あたりの輸血量 (平均) は，3 mg 群もプラセボ群も 12.2 単位であった. 血小板輸血前からの血小板輸血後の血小板増加数の中央値 (最小～最大) は，3 mg 群では輸血直後に 1.60 (0.0～7.0) 万/μL, 輸血後 1 日目に 1.90 (0.1～5.1) 万/μL, 輸血後 2 日目に 1.10 (−0.1～6.2) 万/μL であり，プラセボ群では輸血直後に 1.20 (−0.4～5.5) 万/μL, 輸血後 1 日目に 1.00 (−0.6～4.6) 万/μL, 輸血後 2 日目に 0.60 (−0.8～3.5) 万/μL であった [表 2.7.3.3-12]. プラセボ群の結果から，血小板輸血による血小板数増加の程度は約 1 万/μL で，血小板補充効果が輸血翌日には減退し始める傾向が確認された.

2.5.4.6.3 血小板数増加の維持期間

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 2 試験について，血小板数が 5 万/μL 以上，7 万/μL 以上，又はレスポンダー基準を維持した日数を評価した. 非盲検試験 (M0623 及び M0625) は用量探索を目的とした少数例での非盲検試験であったため当該評価は実施しなかった. 用量設定

試験 (M0626) の 5 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は, 血小板輸血を実施しなかった患者では 2 mg 群 21.7 日, 3 mg 群 21.0 日, 4 mg 群 27.2 日であり, 血小板輸血実施患者でのプラセボ群 1.1 日と比較して有意に長かった (2 mg 群及び 3 mg 群 P<0.0001, 4 mg 群 P=0.0002) [表 2.7.3.3-15]. 7 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は, 血小板輸血を実施しなかった患者では 2 mg 群 2.5 日, 3 mg 群 7.1 日, 4 mg 群 14.3 日であり, 血小板輸血実施患者でのプラセボ群 0.0 日と比較して有意に長かった (2 mg 群 P=0.0334, 3 mg 群 P=0.0024 及び 4 mg 群 P=0.0010) [表 2.7.3.3-15]. レスポンダー基準の維持日数 (中央値) は, 血小板輸血を実施しなかった患者では 2 mg 群 9.6 日, 3 mg 群 11.9 日, 4 mg 群 16.5 日であり, 血小板輸血実施患者でのプラセボ群 0.0 日と比較して有意に長かった (2 mg 群 P=0.0015, 3 mg 群 P=0.0009 及び 4 mg 群 P=0.0003) [表 2.7.3.3-15]. また, いずれの維持日数も, 本剤の用量増加に伴って長くなる傾向が認められた [2.7.3.3.2.4 項参照].

検証試験 (M0631) の 5 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は, 血小板輸血を実施しなかった患者での 3 mg 群は 22.1 日であり, 血小板輸血実施患者でのプラセボ群 3.3 日と比較して有意に長かった (P<0.0001). 7 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は, 血小板輸血を実施しなかった患者での 3 mg 群は 7.7 日であり, 血小板輸血実施患者でのプラセボ群 0.0 日と比較して有意に長かった (P<0.0001). レスポンダー基準の維持日数 (中央値) は, 血小板輸血を実施しなかった患者での 3 mg 群は 12.8 日であり, 血小板輸血実施患者でのプラセボ群 0.0 日と比較して有意に長かった (P<0.0001) [2.7.3.3.2.4 項参照].

2.5.4.7 部分集団解析

比較対照試験 (M0626 及び M0631) を併合した 3 mg 群の術前の血小板輸血回避率に基づき検討した.

性別, 年齢別 (65 歳未満/65 歳以上), 体重別 (60 kg 未満/60 kg 以上), Child-Pugh 分類別 (A/B), 脾腫の有無別, 脾臓サイズ別 (Spleen Index 又は体積の中央値未満/中央値以上), 及び予定されていた侵襲術の種類別 (経皮的肝癌焼灼術/その他) で有意な違いは認められなかった. ベースライン時の血小板数別では, 3.5 万/μL 未満で 40.0% (4/10 例), 3.5 万/μL 以上 4.5 万/μL 未満で 81.3% (26/32 例), 4.5 万/μL 以上で 95.5% (21/22 例) であり [表 2.7.3.3-16], 血小板数 3.5 万/μL 未満の患者で血小板輸血回避率が低くなる傾向が認められた [2.7.3.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3.4 項参照]. しかし, 3 mg 群の 3.5 万/μL 未満の患者での術前の輸血回避率は 40.0%であり, FAS 全体のプラセボ群の術前の輸血回避率 [M0626 試験で 20.0% (3/15 例), M0631 試験で 12.5% (6/48 例)] よりも高かったことから, 3.5 万/μL 未満の患者であっても, 有効性は認められていると考える.

血小板数に基づく投与中止基準の有効性への影響も評価した. 血小板数以外の理由 (被験者の申し出による中止) で投与を中止した 1 例では術前の血小板輸血を回避できなかったが, 血小板数による投与中止基準に合致した患者での術前の血小板輸血回避率は 100.0% (11/11 例) であり, 本剤の投与を中止せず 7 日間の投与を完了した患者での術前の血小板輸血回避率 76.9% (40/52 例) よりも高かった [表 2.7.3.3-18]. また, 血小板数による投与中止基準に合致して本剤の投与を中止した患者の血小板数の最大値は 5.9 万～14.0 万/μL であり, 慢性肝疾患による血小板減少患者で血栓リスクが高まると示唆されている, 20 万/μL を超えるような血小板の過剰な増加を示す患者はいなかった [2.7.3.3.3.3 項参照]. 血小板数による投与中止基準に合致して本剤

の投与を中止した患者での血小板数 5 万/μL 以上が維持された日数は 13.6～33.6 日であり，ほとんどの患者が比較対照試験の 3 mg 群の血小板輸血を実施しなかった患者の維持期間の中央値 (M0626 試験では 21.0 日，M0631 試験では 22.1 日) 以上であり，十分な期間維持されていた [2.7.3.3.3.3 項参照]．このことから，血小板数による投与中止基準に合致して本剤の投与を途中で中止しても，術前の血小板輸血は回避できることが示された．

2.5.4.8 用量-反応関係

用量 0.25～4 mg/日で実施した非盲検試験 (M0623 及び M0625) において血小板輸血した患者の割合，レスポンダーの割合及び血小板数の推移の結果から，本剤による血小板数の増加作用は，1.5 mg/日以上で認められ，1.5～4 mg/日の用量範囲で，血小板数の増加の程度は本剤の用量増加に伴って高くなる傾向が認められた (2.5.4.6.1.1 項及び 2.5.4.6.2.1 項参照)．

プラセボ対照二重盲検下で 2，3，4 mg/日を用いて実施した用量設定試験 (M0626) で，主要評価項目とした術前の血小板輸血回避率は，本剤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の有意な差はなく，術前の血小板輸血回避率は 2～4 mg/日のいずれの投与群も 80%以上であり，プラセボ群よりも有意に高かった (2.5.4.5.2 項参照)．レスポンダーの割合及び血小板数の推移の結果からも，2～4 mg/日で本剤の用量増加に伴って増加する傾向が認められた (2.5.4.6.1.2 項参照)．レスポンダーの割合が 50%を超えたのは，2 mg 群で投与開始 12～14 日目 (3 日間)，3 mg 群で投与開始 10～17 日目 (8 日間)，4 mg 群で投与開始 8～17 日目 (10 日間) であり，本剤の用量増加に伴って効果がより早く発揮され，より長く維持される傾向が認められた [2.7.3.3.2.2.2 項参照]．血小板数の推移及び血小板数増加の維持期間も，2～4 mg/日で本剤の用量増加に伴って長くなる傾向が認められた (2.5.4.6.3 項参照)．

2.5.4.9 効果の持続，耐薬性

観血的手技は，緊急時を除き，予めスケジュールをたてて実施される．重度の血小板減少を合併する慢性肝疾患患者に観血的手技を実施する場合，術前に血小板輸血等が実施され，術中・術後の出血を予防するためのリスク管理が必要に応じて行われている．また，肝癌治療の RFA 後の効果判定では腫瘍残存が見つかった場合等，短期間に複数回の侵襲術が行われることもある．このように，術後の出血予防に加え，短期間に複数回の侵襲術を実施する事例も想定されることから，術後もある程度の期間は血小板数を維持していることが望ましい．しかし，現在の標準療法である血小板輸血による血小板補充効果は極めて短期間であることが経験上知られており，本剤の臨床試験でも，プラセボ群で血小板輸血を実施した患者の輸血後の血小板数は約 1 日で減退する傾向が認められた [2.7.3.5 項参照]．

本剤 3 mg 群での血小板数のレスポンダー基準 (投与開始前よりも 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上) の維持日数 (中央値) は，用量設定試験 (M0626) では 11.9 日，検証試験 (M0631) では 12.8 日であった．また，「血液製剤の使用指針」で血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている血小板数 5 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は，用量設定試験 (M0626) では 21 日，検証試験 (M0631) では 22.1 日であり，3 mg/日投与で，術前の血小板輸血を回避できる血小板数が約 20 日間は維持されていた [2.7.3.5 項参照]．

また，比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群 64 例中 11 例 (17.2%) が血小板数による投与中止基準に合致し，投与期間が 4～6 日間となった (4 日間が 4 例，5 日間が 3 例，6 日間が 4 例) が，血小板数 5 万/μL 以上の維持期間は 13.6～33.6 日であり，11 例中 9 例で 20 日間以上維持されていた [2.7.3.5 項参照].

2.5.4.10 有効性の結論

1. 慢性肝疾患による血小板減少患者に本剤を 1 日 1 回 7 日間投与した場合，2～4 mg/日のいずれの用量でも，約 80%の患者で観血的侵襲術前の血小板数が 5 万/μL 以上を示し術前の血小板輸血が不要となった．このことは，3 mg/日で，2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験で再現された.
2. 慢性肝疾患による血小板減少患者に本剤を 1 日 1 回 7 日間投与した場合，本剤による血小板数の増加作用は，1.5 mg/日以上で認められ，血小板数は，投与開始 5 日目頃から増加し始め，投与開始 14 日目頃に最大となり，投与開始 28 日目にはほぼ投与開始前の値に戻ることが示された.
3. 2～4 mg/日の範囲内で，本剤の用量増加に伴って，血小板が増加する患者の割合や血小板数の最大値が増加する傾向が認められ，効果がより早く発揮されより長く維持される傾向が認められた.
4. 血小板輸血を実施しなかった患者でのベースラインからの最大増加数 (中央値) の結果から 3 mg 群での本剤による最大血小板補充効果の程度は約 4 万/μL であり，血小板数 5 万/μL 以上を約 20 日間は維持することが示された．一方，プラセボ群の血小板輸血後 (1 回あたりの平均輸血量は 12.2 単位) の血小板数の推移から，血小板輸血による血小板補充効果は約 1 万/μL であり，輸血後約 1 日で血小板数が減退 (血小板補充効果が消失) することが示唆された.
5. 本剤 3 mg/日投与時の有効性は，性別，年齢，体重，Child-Pugh 分類 (A 又は B)，脾腫の有無，脾臓のサイズ，侵襲術の種類の影響を受けなかったが，投与開始時の血小板数が 3.5 万/μL 未満の患者ではやや有効性が低かった.
6. 投与期間中に血小板数が増加したことによって本剤の投与を中止しても，血小板輸血を回避するのに十分な有効性が示されることが確認された.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 評価した試験

安全性は，国内血小板機能試験 (M061B)，用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625)，用量設定試験 (M0626)，及び検証試験 (M0631) の計 5 試験で評価した.

安全性解析対象集団は，本剤を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団とした．血小板機能試験 (M061B) では登録された全例の 8 例，用量探索試験 (M0623) では未投与例 1 例を除く 34 例，高用量探索試験 (M0625) では登録された全例の 21 例，用量設定試験 (M0626) では割付けされた全例の 61 例，検証試験 (M0631) では割付けされた全例から未投与例 1 例を除く 96 例が安全性解析対象集団であった．なお，血小板機能試験 (M061B) では，本剤の治験に

参加経験があった患者も登録可能な選択/除外基準としていたことから，8 例中 3 例は先行して実施されていた検証試験 (M0631) でプラセボ又は 3 mg が投与された患者であった (3 mg 群 1 例，プラセボ群 2 例) [2.7.4.1.2 項参照].

有害事象の併合解析は，同じ有害事象評価方法で実施されたプラセボ対照比較試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群の併合 (比較対照試験併合), 及び慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合で実施した [2.7.4.1.1.2 項参照]. 比較対照試験併合解析は，全体で 127 例 (3 mg 群 64 例，プラセボ群 63 例) ，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合解析は，延べ 220 例 (0.25～1 mg 群 16 例，1.5～2.5 mg 群 39 例，3 mg 群 79 例，4 mg 群 23 例，及びプラセボ群 63 例) で実施した.

2.5.5.2 評価試験の概観

2.5.5.2.1 対象患者及び観血的侵襲術の選択

用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625)，用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の 4 試験に関しては 2.5.4.2 項で概観した．血小板機能試験 (M061B) は，実施スケジュール及び本剤の投与方法に関しては検証試験 (M0631) と同じ方法で実施した．ただし，血小板機能を評価することを目的に実施した試験であったため観血的侵襲術の実施は必須としなかったが，実施する場合は血小板機能検査終了後でかつ投与開始 9～14 日目に検証試験 (M0631) と同様の観血的侵襲術を実施可とした (結果として全例で実施された) [2.7.4.1.1.2 項参照].

2.5.5.2.2 安全性評価方法

安全性評価項目は，治験薬投与後に発現した有害事象，バイタルサイン (血圧，脈拍数のみ)，心電図，臨床検査，門脈血栓の有無及び門脈血流方向で評価した．血小板機能試験 (M061B) のみ，血小板機能検査 (血小板凝集能，血小板放出能及び末梢血塗抹標本) も実施した.

有害事象は，後観察終了時 (M0623 試験では投与開始後 28 日間，その他の試験は 35 日間) 又は観察・検査中止時まで調査された．いずれの試験でも，有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定した (明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれないと判定された有害事象を副作用とした). 臨床検査値に関する有害事象は，いずれの試験でも，治験責任 (分担) 医師が投与開始前 (ベースライン) から悪化した臨床検査値の異常変動が臨床的に重要なものか否かを判断し，重要と判断されたものが有害事象として報告された [2.7.4.1.1.2 項参照].

2.5.5.3 全般的な曝露状況

評価試験の安全性解析対象集団全体で，0.25，0.5，1，1.5，2，2.5，3，4 mg/日，又はプラセボが 1 日 1 回 7 日間投与された．途中で投与量を変更した患者はなかった．なお，血小板機能試験 (M061B) で本剤が投与された 8 例中 3 例は，検証試験 (M0631) でプラセボ又は 3 mg が投与された患者であった (3 mg 群 1 例，プラセボ群 2 例) [2.7.4.1.2 項参照].

治験薬投与期間は，1.5 mg 以下の投与群では全例が 7 日間投与であったが，2 mg 以上の投与群では，2～6 日間で投与を中止した患者が認められた．比較対照試験併合の 3 mg 群では，4 日間投与が 6.3% (4/64 例)，5 日間投与が 6.3% (4/64 例)，6 日間投与が 6.3% (4/64 例)，7 日間投与が 81.3% (52/64 例) であった [2.7.4.1.2 項参照].

2.5.5.4 患者集団特性

すべて日本人慢性肝疾患患者で実施された．比較対照試験併合の全体の分布は，性別の比率は男性がやや多く (男性 68 例, 女性 59 例), 年齢 [平均 (最小～最大)] は 68.1 (40～88) 歳であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体でも，男性がやや多く，年齢 [平均 (最小～最大)] は 67.9 (40～88) 歳であり，比較対照試験併合の全体と同様の分布であった [2.7.4.1.3.1 項参照].

2.5.5.5 慢性肝疾患の背景，病歴，併用治療

慢性肝疾患の内訳は，比較対照試験併合の全体で，C 型 (74.0%)，B 型 (12.6%)，アルコール性 (8.7%)，非アルコール性 (6.3%) の順に多く，投与群間でも同じ傾向が認められた．C 型及び B 型に関しては，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた [非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，アルコール性及び非アルコール性に関しては調査していなかったため，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では C 型及び B 型のみ集計]．比較対照試験併合でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体でも，Child-Pugh 分類 C の患者は治験から除外していたため，Child-Pugh 分類は A 又は B の患者のみであり，A と B がほぼ同数であった．また，胃食道静脈瘤及び脾腫は約 9 割の患者で合併していたが，腹水を合併している患者は少なかった．投与群間でも同じ傾向が認められた．ベースラインの血小板数 [平均 (最小～最大)] は比較対照試験併合全体で 4.07 (1.7～6.7) 万/μL，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で 4.02 (1.7～6.7) 万/μL であり，どちらも投与群間で大きな違いはなかった [2.7.4.1.3.2 項参照].

病歴に関しては，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験のすべての患者で何らかの疾患を合併しており，肝硬変，肝細胞癌，C 型慢性肝炎，及び胃炎は半数以上の患者で認められた．併用治療に関しても，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験のすべての患者で治験薬以外の薬物治療を治験登録後に受けており (継続投与と新規開始の両方を含む)，ウルソデオキシコール酸，リドカイン，ペンタゾシン，ヒドロキシジン，及びイオパミドールが，半数以上の患者で投与されていた [2.7.4.1.3.3 項参照].

2.5.5.6 観血的侵襲術

非盲検試験 (M0623 及び M0625) 及び用量設定試験 (M0626) の 3 試験では，経皮的肝癌焼灼術 (経皮的 RFA 又は経皮的 MCT) のみを対象術式として実施された．検証試験 (M0631) 及び血小板機能試験 (M061B) では，経皮的肝癌焼灼術以外の観血的侵襲術も対象術式として実施され，経皮的肝癌焼灼術以外の術式は，内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL)，内視鏡的硬化療法 (EIS)，TACE，及びその他の術式が実施された (M061B 試験では，観血的侵襲術の実施は必須ではな

かったが全例で実施された). その他の術式として実施された術は，アルゴンプラズマ凝固 (APC)，肝生検，経皮的エタノール注入療法 (PEIT)，内視鏡的粘膜切除術 (EMR) であった [2.7.4.1.3.3 項参照].

2.5.5.7 有害事象発現頻度の概要

有害事象の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 95.3% (61/64 例)，プラセボ群 100.0% (63/63 例), 慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合解析では 0.25～1 mg 群 100.0% (16/16 例)，1.5～2.5 mg 群 97.4% (38/39 例)，3 mg 群 96.2% (76/79 例)，4 mg 群 95.7% (22/23 例)，プラセボ群 100.0% (63/63 例) であり，いずれの群でもほとんどの患者で有害事象が認められた [表 2.7.4.2-1]. 重篤な有害事象 (死亡例含む) は, 全体で 14 例 (0.25～1 mg 群に 1 例, 1.5～2.5 mg 群に 5 例，3 mg 群に 2 例，4 mg 群に 1 例，及びプラセボ群に 5 例) に認められた. 投与中止に至った有害事象はなかった [2.7.4.2.1 項参照].

副作用の発現頻度は，比較対照試験併合では，3 mg 群 10.9% (7/64 例)，プラセボ群 1.6% (1/63 例) であり，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合解析では，0.25～1 mg 群 18.8% (3/16 例), 1.5～2.5 mg 群 17.9% (7/39 例), 3 mg 群 10.1% (8/79 例), 4 mg 群 13.0% (3/23 例)，プラセボ群 1.6% (1/63 例) であり，本剤の各投与群の発現頻度はプラセボ群と比較して高かった [表 2.7.4.2-1]. 本剤が投与された 157 例中 21 例 (13.4%) で 30 件の副作用が認められた.

2.5.5.8 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.8.1 発現頻度 10%以上の有害事象

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現した有害事象のうち, プラセボ群よりも発現頻度が高かった事象は，処置による疼痛 (3 mg 群 46.9%，プラセボ群 42.9%)，処置による高血圧 (3 mg 群 43.8%，プラセボ群 41.3%)，処置による嘔吐 (3 mg 群 12.5%，プラセボ群 11.1%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3 mg 群 32.8%，プラセボ群 28.6%)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3 mg 群 21.9%, プラセボ群 15.9%), 及び血中ビリルビン増加 (3 mg 群 12.5%，プラセボ群 4.8%) であった [表 2.7.4.2-2]. これらの事象の 3 mg 群のプラセボ群に対する相対リスクは，最大でも血中ビリルビン増加の 2.63 であり，血中ビリルビン増加以外の相対リスクはすべて 2 未満であったこと，相対リスクの 95%信頼区間の下限はいずれも 1 未満であったことから，3 mg 群とプラセボ群の発現頻度が大きく異なる事象は認められなかったと考える. また，いずれの事象も，用量設定試験 (M0626) の 2～4 mg の用量範囲でも，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合の各用量群間でも，用量増加に伴って発現頻度が上昇する傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.1.1 項参照].

比較対照試験併合でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも本剤の投与群で 10%以上に発現した副作用は認められなかった [2.7.4.2.1.1.1 項参照].

以上のことから，頻度が高かった有害事象で，本剤投与によって引き起こされる可能性が高い事象は認められなかったと考えられる.

2.5.5.8.2 重症度別

比較対照試験併合では，高度の有害事象は 3 mg 群 48.4% (31/64 例) 及びプラセボ群 52.4% (33/63 例)，中等度の有害事象は 3 mg 群 31.3% (20/64 例) 及びプラセボ群 28.6% (18/63 例) に認められ [表 2.7.4.2-3]，3 mg 群とプラセボ群で発現頻度は同程度であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた [2.7.4.2.1.1.2 項参照].

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった有害事象のうち，高度の有害事象の発現頻度がプラセボ群よりも 3 mg 群で高かった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3 mg 群 6.3%，プラセボ群 0%) 及び血中ビリルビン増加 (3 mg 群 3.1%，プラセボ群 0%) のみであった [表 2.7.4.2-3]．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた [2.7.4.2.1.1.2 項参照].

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加の高度の有害事象の発現頻度が 3 mg 群で高くなる傾向は認められたが，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加にはそのような傾向が認められなかった．また，血中ビリルビン増加は高度の有害事象だけでなく軽度及び中等度の有害事象も含めて全般的に 3 mg 群での発現頻度が高かった [表 2.7.4.2-3].

2.5.5.8.3 発現時期別 (治療期/後観察期)

比較対照試験併合では，治療期中 (治験薬投与終了/中止前日まで) に発現した有害事象は 3 mg 群 26.6% (17/64 例) 及びプラセボ群 20.6% (13/63 例)，後観察期中 (治験薬投与終了/中止日同日以降) に発現した有害事象は 3 mg 群 93.8% (60/64 例) 及びプラセボ群 98.4% (62/63 例) であり [表 2.7.4.2-4]，3 mg 群とプラセボ群で有害事象の時期別の発現頻度は同程度であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた [2.7.4.2.1.1.3 項参照].

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象は治療期中には発現せずすべて後観察期中に発現した．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向であった [2.7.4.2.1.1.3 項参照].

以上のことから，頻度が高かった有害事象で，本剤投与中に発現頻度が高くなる事象は認められなかった．

2.5.5.8.4 発現時期別 (観血的侵襲術の前/後)

比較対照試験併合では，術前 (対象術式として実施された初回観血的侵襲術の実施前日まで) に発現した有害事象は 3 mg 群 35.9% (23/64 例) 及びプラセボ群 50.8% (32/63 例)，術後 (対象術式として実施された初回観血的侵襲術の実施日以降) に発現した有害事象は 3 mg 群 92.2% (59/64 例) 及びプラセボ群 96.8% (61/63 例) であり [表 2.7.4.2-5]，3 mg 群とプラセボ群で有害事象の時期別の発現頻度は同程度であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた [2.7.4.2.1.1.4 項参照].

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象のうち，3 mg 群では処置による疼痛及び処置による高血圧以外はすべて術後に発現した．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．2 例に認め

られた処置による疼痛及び処置による高血圧は，発現時期が術前として集計された．いずれも治験実施計画書の規定に沿って実施された観血的侵襲術 (経皮的 RFA/MCT) の実施前に，規定外で実施された観血的侵襲術 (TACE 又は抗癌剤のリピオドリゼーション) による事象であったため，術前で集計された [2.7.4.2.1.1.4 項参照].

以上のことから，頻度が高かった有害事象で，観血的侵襲術の実施前に発現した事象は認められなかったと判断した．

2.5.5.9 死亡

用量探索試験 (M0623) の 0.5 mg 群で処置合併症及び血胸による死亡が 1 例，用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群で上部消化管出血による死亡が 1 例の計 2 例で報告された．

死亡例の概要を表 2.5.5.9-1 に示す．用量探索試験 (M0623) の 0.5 mg 群の 1 例は，経皮的肝癌焼灼術手技によるものと考えられ，本剤との因果関係はなしと判断された [2.7.4.2.1.2 項参照]. 用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群での 1 例は，本剤投与終了 29 日目に発現しており，事象発現 3 日前には血小板数もほぼ投与前の変動範囲内の値まで下がっており，かつ一過性の血小板減少も見られないこと [ベースライン時 4.7 万/μL，投与開始 32 日目 5.2 万/μL (投与終了後の最小値)] 等から本剤との因果関係はなしと判断された [2.7.4.2.1.2 項参照].

以上のことから，本剤投与と関連性のある死亡例は認められなかったと考える．

表 2.5.5.9-1　死亡例の概略

投与群	試験番号	重篤な有害事象 (基本語 [a])	患者番号	投与期間	侵襲術 (実施日 [b])	発現日		本剤との因果関係の判定理由の概略
						投与開始日起算 [b]	投与終了日起算 [c]	
0.5 mg	M0623	処置合併症 血胸	7ED001	7	RFA (11)	11	5	経皮的肝癌焼灼術手技によるもの
2 mg	M0626	上部消化管出血	9CE002	7	RFA (11, 21)	35	29	投与終了から時間が経過していること，事象発現数日前に血小板数も投与前の範囲内にまで戻っていたこと

[a] MedDRA version 17.0.
[b] 投与開始日を 1 とする.
[c] 投与終了/中止日を 1 とする.

2.5.5.10 その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は，用量探索試験 (M0623) に 1 例，高用量探索試験 (M0625) に 2 例，用量設定試験 (M0626) に 5 例，検証試験 (M0631) に 5 例の計 13 例で報告された．比較対照試験併合では 3 mg 群 3.1% (2/64 例)，プラセボ群 7.9% (5/63 例)，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では 0.25～1 mg 群 0% (0/16 例), 1.5～2.5 mg 群 12.8% (5/39 例), 3 mg 群 2.5% (2/79 例)，4 mg 群 4.3% (1/23 例)，プラセボ群 7.9% (5/63 例) であり，本剤の各群とプラセボ群は同程度の発現頻度であった. 重篤な副作用は, 3 mg 群で 1 例のみであった [表 2.7.4.2-9].

用量探索試験 (M0623) では, 2 mg 群に肝梗塞及び術後発熱が 1 例, 高用量探索試験 (M0625) では，2.5 mg 群に誤嚥が 1 例，4 mg 群に発熱が 1 例で報告された．用量設定試験 (M0626) では，2 mg 群に肝細胞癌が 2 例，出血性びらん性胃炎が 1 例，3 mg 群に洞不全症候群及び切開部位出血が 1 例，プラセボ群に膝蓋骨骨折が 1 例で，検証試験 (M0631) では，3 mg 群に門脈血栓症が 1 例，プラセボ群に蕁麻疹，喘息，食道静脈瘤出血，術後発熱，胸水が各 1 例で報告された．重篤な副作用は，検証試験 (M0631) の 3 mg 群の門脈血栓症の 1 例であった [2.7.4.2.1.3 項参照].

本剤投与群で報告された重篤な有害事象の概要を表 2.5.5.10-1 に示す．重篤な副作用である門脈血栓症は，過去に何度も同様の侵襲術を実施した際には認められなかったことや，本剤投与後に血小板の上昇も見られることから (発現日直前の血小板数及び発現日までの最大値は 7.7 万/μL)，本剤との因果関係はおそらく関連ありと判断された．その他，肝梗塞，術後発熱，発熱，及び切開部位出血は，時間的関連性や発現状況から治験期間中に実施された侵襲術や他の有害事象に対する侵襲的処置によるものと考えられ，治験薬との因果関係はなしと判断された．肝細胞癌，誤嚥，洞不全症候群は，治験薬投与開始前から病変又は素因があったと考えられ，治験薬との因果関係はなしと判断された．出血性びらん性胃炎は他の有害事象である上気道炎の咳嗽によるものと考えられる上，投与終了 24 日目に発現しており，本剤投与と有害事象との間の時間的関連性は低いため，治験薬との因果関係はなしと判断された.

以上のことから，門脈血栓症以外の重篤な有害事象は，他の要因により説明が可能なこと，本剤投与開始前から病変又は素因が存在したこと，あるいは本剤投与終了から有害事象発現までの間に時間的関連性が低いこと等から，本剤投与との関連性は低いと考える.

表 2.5.5.10-1　本剤投与群で報告された死亡以外の重篤な有害事象の概略 (用量別)

投与群	試験番号	重篤な有害事象 (基本語 [a])	患者番号	投与期間	侵襲術 (実施日 [b])	発現日		本剤との因果関係の判定理由の概略
						投与開始日起算 [b]	投与終了日起算 [c]	
2 mg	M0623	肝梗塞 術後発熱	7DB001	7	RFA (9)	9	3	経皮的肝癌焼灼術の手技によるもの
	M0626	肝細胞癌	9CE002	7	RFA (11, 21)	14	8	治験薬投与開始前の画像でも認められていた病変であった
			9FU003	6	RFA (9, 16, 23)	22	17	
		出血性びらん性胃炎	9CE004	6	RFA (11)	29	24	上気道炎の咳嗽によるもの
2.5 mg	M0625	誤嚥	6EB001	6	TACE (12), RFA (13), EIS (15, 20)	27	22	患者が高齢 (同意取得時 76 歳) であること及び過去にも同様の事象の発現経験があった
3 mg	M0626	洞不全症候群	9LC001	5	−	9	5	心疾患の素因があったことによるもの
		切開部位出血				26	22	洞不全症候群の治療のためのペースメーカー留置術によるもの
	M0631	門脈血栓症	2MB001	7	TACE (10)	14	8	何度も同様の侵襲術を実施しているにも関わらず今回初めて発現しており，投与後に血小板の上昇も見られる
4 mg	M0625	発熱	6DB001	7	RFA (12)	13	7	経皮的肝癌焼灼術の焼灼によるもの

[a] MedDRA version 17.0.
[b] 投与開始日を 1 とする.
[c] 投与終了/中止日を 1 とする.

2.5.5.11 その他の重要な有害事象

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，有害事象による投与中止例はなかった.

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象のうち，臨床検査値異常に関連する事象として，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び血中ビリルビン増加が認められたため，本剤の肝胆道系への影響を 2.5.5.12.5 項で述べる.

2.5.5.12 器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.5.5.12.1 出血に関連する有害事象

出血に関連する有害事象は，ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 標準検索式の「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」の階層に属する事象で集計した.

比較対照試験併合では，出血に関連する有害事象は 3 mg 群 18.8% (12/64 例) 及びプラセボ群 33.3% (21/63 例) であり，3 mg 群の発現頻度はプラセボ群よりも低かった．認められた事象のうち，処置による出血 (3 mg 群 7.8%，プラセボ群 3.2%)，皮下出血 (3 mg 群 4.7%，プラセボ群 1.6%)，及び紫斑 (3 mg 群 3.1%，プラセボ群 0%) は 3 mg 群の発現頻度がプラセボ群よりも高かったが，その他の事象はすべて 3 mg 群の発現頻度はプラセボ群よりも低かった [表 2.7.4.2-12].

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．出血に関連する副作用は 3 mg 群，プラセボ群のいずれの群にも認められなかった [2.7.4.2.1.5.2 項参照].

処置による出血，皮下出血，及び紫斑は，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，3 mg 群の発現頻度がプラセボ群よりも高かった．これらの事象のうち，本剤群で後観察期中に発現した事象は，処置による出血 6 例 (いずれも 3 mg 群)，皮下出血 2 例 (いずれも 3 mg 群)，紫斑 2 例 (3 mg 群 1 例及び 4 mg 群 1 例) であったが，いずれの患者も，投与中止/終了後に一過性の血小板減少は認められなかった [2.7.4.2.1.5.2 項参照].

比較対照試験では，観血的侵襲術直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合に必ず血小板輸血を実施するとした判断基準を設定し，それ以外では，出血に関連する有害事象が発現した場合のみ使用可としていた．出血に関連した有害事象発現によって血小板輸血を実施した患者は，用量探索試験 (M0623) の 0.5 mg 群の 1 例 (重篤な有害事象の血胸のため，10 単位輸血)，用量設定試験 (M0626) 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)，検証試験 (M0631) 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) であり，投与群間で偏りは認められなかった [2.7.4.2.1.5.2 項参照].

以上のことから，出血に関連する有害事象で，本剤投与による影響で発現した可能性が高い事象はなかったと考えられる．

2.5.5.12.2 塞栓及び血栓に関連する有害事象

塞栓及び血栓に関連する有害事象は，MedDRA 標準検索式の「動脈の塞栓および血栓」，「静脈の塞栓および血栓」，「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」の階層に属する事象で集計した．

比較対照試験併合では，塞栓及び血栓に関連する有害事象は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) であった．塞栓及び血栓に関連する副作用は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 0% (0/63 例) であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では，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)，塞栓及び血栓に関連する副作用は 3 mg 群 1.3% (1/79 例) 及び 4 mg 群 8.7% (2/23 例) で認められた [2.7.4.2.1.5.3 項参照].

認められた塞栓及び血栓に関連する有害事象は，用量探索試験 (M0623) で 2 mg 群に肝梗塞が 1 例，用量設定試験 (M0626) で 2 mg 群に肝梗塞及び門脈血栓症が各 1 例，4 mg 群に腸間膜静脈血栓症及び門脈血栓症が各 1 例，プラセボ群に腸間膜静脈血栓症が 1 例，検証試験 (M0631) で 3 mg 群に門脈血栓症が 1 例，プラセボ群に腸間膜静脈血栓症が 1 例であった．いずれの事象も中等度又は高度であった．また，検証試験 (M0631) の 3 mg 群の門脈血栓症の 1 例のみ重篤であったが，その他の事象はすべて非重篤であった．肝梗塞は，侵襲術実施直後又は 5 日後以内に発現したものであり，侵襲術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．

門脈系血栓症の概要を表 2.5.5.12-1 に示す．門脈系の血栓症は，門脈血栓の有無を評価するため，観血的侵襲術後 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 (CT) 又は磁気共鳴コンピューター断層撮影 (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/μL 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 [51, 52]．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がある [52]．また，門脈血栓は，侵襲術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 [2.7.4.2.1.5.3 項参照]．

本剤の類薬で過去に実施された侵襲術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，実薬群の血栓塞栓性有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して高かったことから治験が中止されており [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)] [53]．しかし，本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，門脈系の血栓症 (門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症) の発現頻度は，比較対照試験併合で 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) であり，3 mg/日投与後の発現頻度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全体の併合でも 1.5～2.5 mg 群 2.6% (1/39 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) であり，各群の発現頻度は同程度であった．また，前述した類薬で過去に実施された侵襲術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/μL 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 [53]．しかし，本剤の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/μL, 事象の発現直前の血小板数は 3.7 万～9.1 万/μL であり，20 万/μL 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 [2.7.4.2.1.5.3 項参照]．

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，観血的侵襲術によって門脈系血栓症を発症する可能性があるため，本剤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られる．

表 2.5.5.12-1　門脈系血栓症の概要

試験番号	M0626				M0631	
投与群	2 mg	4 mg	4 mg	プラセボ	3 mg	プラセボ
患者番号	9EH001	9JA001	9JE002	9CG001	2MB001	2CC002
事象名 (基本語)	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 [a]	18	14	18	19	14	20
重症度	高度	高度	中等度	中等度	高度	中等度
因果関係	関連なし	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない	関連なし	おそらく関連あり	関連なし
処置	あり	あり	なし	なし	あり	なし
侵襲術 (実施日 [a])	RFA (13)	TACE (8) RFA (11)	RFA 及び PEIT (13)	RFA (9, 16, 23)	TACE (10)	TACE (13)
血小板輸血 (有りの場合, 実施日 [a])	有 (13)	無	無	有 (9)	無	有 (12)
血小板数 (万/μL)[a]						
ベースライン	4.3	4.3	4.7	4.7	4.3	4.6
最高値 (実測日 [a][b])	5.4 (14)	9.1 (14)	12.7 (13)	6.2 (17)	7.7 (11, 14)	5.6 (13)
発現日直前 (実測日 [a])	3.7 (17)	9.1 (14)	8.5 (18)	6.2 (17)	7.7 (14)	4.6 (20)

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 発現日までの最高血小板数.

2.5.5.12.3 骨髄に関連する有害事象

TPO 受容体作動薬は，骨髄の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 [50, 54]. また，本剤では，マウス TPO 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変した TPO 受容体遺伝子をノックインしたマウス (TPOR-Ki/Shi マウス) を用いた骨髄毒性に関する予備試験で, 本剤の 10 mg/kg/日及びエルトロンボパグの 40 mg/kg/日を投与後に骨髄のレチクリン線維が観察されたが, 本剤 0.3 mg/kg/日では, そのような変化はみられなかった [2.6.6.9.5 項参照].

海外 ITP 継続投与試験 (M0622) で, 本剤を 321 日間投与後に中等度の骨髄レチクリン線維症が 1 例に認められた. しかし，本剤投与開始前に他の TPO 受容体作動薬であるロミプロスチムも投与 (先行する M0621 試験の割付け 31 日前まで，120 日間必要時に投与) されていたため，本事象が本剤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では，骨髄に関連する有害事象は報告されていない [2.7.4.2.1.5.4 項参照].

2.5.5.12.4 血液悪性腫瘍に関連する有害事象

TPO 受容体作動薬には，既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることが知られている [50, 54].

本剤の治験で，これまでに血液系の悪性腫瘍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では，造血器腫瘍や骨髄異形成症候群等の疾患を有する患者は治験から除外していた [2.7.4.2.1.5.5 項参照].

2.5.5.12.5 肝胆道系に関連する有害事象

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で，器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 4.7% (3/64 例) 及びプラセボ群 1.6% (1/63 例) であり，3 mg 群でプラセボ群よりも高かった．しかし，認められた事象は，肝機能異常 (3 mg 群 1 例，プラセボ群 1 例)，肝障害 (3 mg 群 1 例)，門脈血栓症 (3 mg 群 1 例) と，3 mg 群に各 1 例発現したのみであった [表 2.7.4.2-21]．また，器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象の発現頻度は，用量設定試験 (M0626) でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，本剤の用量増加に伴って発現頻度が高くなる傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.5.6 項参照]．

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現した有害事象のうち，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 mg 群 32.8% (21/64 例) 及びプラセボ群 28.6% (18/63 例)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 mg 群 21.9% (14/64 例) 及びプラセボ群 15.9% (10/63 例)，血中ビリルビン増加が 3 mg 群 12.5% (8/64 例) 及びプラセボ群 4.8% (3/63 例) で認められ，3 mg 群でプラセボ群よりも発現頻度がやや高い傾向が認められた．しかし，治験薬投与開始後に少なくとも 1 回アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた患者は 3 mg 群 18.8% (12/64 例) 及びプラセボ群 25.4% (16/63 例)，このうち 5 倍を超えた患者は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 11.1% (7/63 例)，更に 8 倍を超えた患者は 3 mg 群 0%及びプラセボ群 4.8% (3/63 例) であり，いずれも 3 mg 群ではプラセボ群よりも少なかった．また，投与開始後に少なくとも 1 回アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超え，かつ血中ビリルビン増加を発現した患者は 3 mg 群 3.1% (2/64 例) 及びプラセボ群 1.6% (1/63 例) であり，3 mg 群とプラセボ群で同程度であった [2.7.4.2.1.5.6 項参照]．

以上より，本剤は主に肝臓で代謝を受けることや肝機能の低下に伴って AUC が増大することから (2.5.3.1 項，2.5.3.2.3 項参照)，本剤により肝胆道系の有害事象が引き起こされる可能性は否定できないが，肝胆道系障害の各事象の発現頻度や用量間の発現頻度から，その影響は小さいと考えられる．また，本剤投与後の肝機能検査値の増加が，本剤投与により増幅される傾向や 3 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 8 倍を超えた患者は認められなかったことから，本剤投与により重篤な薬剤性の肝障害を起こす可能性も低いと考えられる．

2.5.5.12.6 腎に関連する有害事象

ラット 6 ヵ月反復経口投与毒性試験で腎糸球体の空胞化及び石灰沈着がみられた [2.6.6.3.1.2 項参照]．

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の全体の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 6.3% (4/63 例)，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では 0.25～1 mg 群 6.3% (1/16 例)，1.5～2.5 mg 群 2.6% (1/39 例)，3 mg 群 1.3% (1/79 例)，4 mg 群 0% (0/23 例) 及びプラセボ群 6.3% (4/63 例) であり，本剤の投与群の発現頻度は，プラセボ群よりも低かった．慢性肝疾

患による血小板減少患者対象試験全体で認められた事象は，プラセボ群では，血尿 1 例，腎機能障害 1 例，排尿困難 1 例，及び頻尿 1 例が認められたものの，3 mg 群で認められた事象は尿閉 1 例のみであった．他の用量では，0.25～1 mg 群で血尿 1 例，1.5～2.5 mg 群で腎機能障害 1 例が認められたのみであった [2.7.4.2.1.5.7 項参照].

以上のことから，本剤投与による腎臓への安全性上の影響はないと考えられる．

2.5.5.12.7 中枢神経系に関連する有害事象

一般症状及び行動に関するラット非臨床試験で，軽度かつ一過性な所見ではあったものの，自発運動量の亢進が認められた [2.6.2.6.4 項参照].

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での器官別大分類が「神経系障害」の全体の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 4.7% (3/64 例) 及びプラセボ群 7.9% (5/63 例) であり，3 mg 群ではプラセボ群よりも低かった．認められた事象は，3 mg 群では頭痛 2 例，傾眠 1 例，失神 1 例，プラセボ群では頭痛 4 例，体位性めまい 1 例であり [表 2.7.4.2-25]，各事象でも，3 mg 群の発現頻度がプラセボ群と比較して大きく異なる傾向はなかった [2.7.4.2.1.5.8 項参照].

以上のことから，本剤投与による中枢神経系への安全性上の影響はないと考えられる．

2.5.5.13 臨床検査値の評価

2.5.5.13.1 血小板数

比較対照試験の血小板輸血回避患者での本剤の各用量群の血小板数増加の概要を表 2.5.5.13-1 に示す．本剤投与後の血小板数の最大値は，用量設定試験 (M0626) では 2 mg 群 9.3 万/μL, 3 mg 群 19.5 万/μL, 4 mg 群 13.4 万/μL と 3 mg 群だけ他の用量群よりも高かったものの，検証試験 (M0631) の 3 mg 群では 14.5 万/μL であり用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群及び 4 mg 群と同程度であった (2.5.4.6.2.2 項参照).

本剤の類薬で過去に実施された侵襲術実施予定の慢性肝疾患の血小板減少患者を対象とした臨床試験で，血小板数の 20 万/μL を超えることが血栓の発現リスクを高めると考察されていたが [52]，本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で，血小板数が 20 万/μL を超えた患者はいなかった．血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避させるため，血小板数増加に基づく投与中止基準 [投与開始 5～7 日目 (M0625 試験のみ投与開始 3～7 日目) に，当日の血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合に投与を中止] を設定していた．本中止基準に合致して投与を中止した患者は，比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群では 11 例であり，4 日間投与が 4 例，5 日間投与が 3 例，6 日間投与が 4 例であった．これらの患者の血小板数の最大値は 5.9 万～14.0 万/μL であり，血小板数が 20 万/μL を超えるような過剰な増加を示す患者はいなかった [2.7.4.3.1 項参照].

表 2.5.5.13-1　比較対照試験の血小板輸血を実施しなかった患者での本剤による血小板数増加推移の概要

	国内第 2 相用量設定試験 (M0626)			国内第 3 相検証試験 (M0631)
	2 mg N=12	3 mg N=13	4 mg N=11	3 mg N=38
ベースライン (万/μL)	4.10 (3.4～4.9)	4.50 (3.6～6.7)	4.40 (2.9～4.9)	4.30 (2.3～4.9)
最大血小板数 (万/μL)	7.30 (6.0～9.3)	8.40 (5.8～19.5)	10.50 (5.8～13.4)	8.70 (5.9～14.5)
最大増加数 (万/μL)	2.85 (1.4～5.9)	4.00 (1.1～13.0)	6.20 (1.6～9.7)	4.60 (1.2～10.2)
最大値観測時点 (日)[a]	12.0 (8～21)	14.0 (8～17)	14.0 (10～17)	14.0 (6～28)

中央値 (最小～最大値).
[a] 投与開始日を 1 とする.

[出典：表 2.7.3.3-11]

2.5.5.13.2 その他の臨床検査項目

比較対照試験併合では，いずれの臨床検査項目も，3 mg 群及びプラセボ群で大きな違いはなかった [2.7.4.3.2，2.7.4.3.3.1，2.7.4.3.3.2，2.7.4.3.3.3，2.7.4.3.4 項参照].

2.5.5.14 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.14.1 バイタルサイン (血圧，脈拍数)

非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，いずれの群でも投与前からの臨床的に重要な変動は認められず，各投与群間でも明確な違いはなかった．用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) で，3 mg 群とプラセボ群での変動に大きな違いはなかった [2.7.4.4.1 項参照].

2.5.5.14.2 心電図

国内 Thorough QT 試験 (M061D) で，健康成人を対象に本剤の 6 mg (臨床用量 3 mg の反復投与時の曝露量に相当) 及び 24 mg (臨床用量を超える用量) を単回投与した時の QT 間隔に対する影響について検討した結果，6 mg 群及び 24 mg 群では，いずれの評価時点でも QT 間隔に影響がみられなかった．このことから，本剤は QT 間隔に影響を与えないと考えられる．また，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験のいずれの試験でも，いずれの群でも投与前と比較して投与後に心電図異常の頻度が高くなる傾向は認められなかった [2.7.4.4.2.1 項，2.7.4.4.2.2 項参照]．このことから，本剤投与によって，心電図異常に関連する徴候や疾患が引き起こされる可能性は低いと考えられる.

2.5.5.14.3 門脈血流方向

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験のいずれの試験でも，門脈血流方向はスクリーニングで遠肝性及びうっ滞の患者は除外するよう規定していたため，すべての被験者で求肝性であり，侵襲術実施後に血流方向が変化した被験者はいなかった [2.7.4.4.3 項参照]．このことから，本剤投与により門脈血流が影響を受ける可能性は低いと考えられる.

2.5.5.14.4 脾臓の大きさ

検証試験 (M0631) で測定された脾臓の体積及び Spleen index は，スクリーニング時から本剤

投与後 (術後) の変化比は，3 mg 群とプラセボ群とで同程度であり [2.7.4.4.4 項参照]，本剤投与により脾腫を引き起こす可能性はないと考えられる．

2.5.5.14.5 血小板機能への影響

国内単回投与試験 (M0611) 及び国内反復投与試験 (M0613) で，単一のアゴニスト濃度 [アデノシン2リン酸 (ADP) 2 μM 及びコラーゲン 1 μg/mL] での簡易的な血小板凝集能検査を実施した結果，正常範囲内の凝集能が確認された [2.7.4.4.5.1 項及び 2.7.4.4.5.2 項参照]．

血小板機能試験 (M061B) で，慢性肝疾患による血小板減少患者での本剤 3 mg の 1 日 1 回 7 日間投与後の血小板機能を検討するため，検証試験 (M0631) での観血的侵襲術の実施時期である投与開始 9～14 日目に，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)，末梢血塗沫標本 (血小板の形態学的異常の有無) を検討した．血小板凝集能検査では，ADP (1 μmol/L) 及び ADP (10 μmol/L)，コラーゲン (2 μg/mL) 及びコラーゲン (5 μg/mL) のいずれの惹起物質及びいずれの濃度の場合でも，本剤投与後の血小板の凝集能に異常は認められず，最大凝集率は本剤の投与前後で大きく変動する傾向は認められなかった．また，血小板放出能検査では，本剤投与後の P-セレクチンの発現率は惹起物質により誘発され，その程度は治験薬の投与前後で大きな変化はなかった．血小板の形態学的な正異判定の結果でも，本剤投与後に血小板の形態学的な異常が増える傾向はなかった．血小板数の増加に関しては，投与開始 5～14 日目で増加が認められ，投与開始 14 日目で最高値を示した [2.7.4.4.5.3 項参照]．

以上のことから，本剤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く，本剤が血小板機能に影響を及ぼすことはないと考えられた．

2.5.5.14.6 内分泌学的検査

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において共通して副腎への影響が認められており，副腎皮質束状帯肥大又は副腎皮質の脂肪滴減少が認められたことから，本剤が副腎の機能，特に内分泌に影響する可能性が考えられた [2.6.6.9.1.3 項参照]．

非臨床試験で認められた副腎皮質に対する毒性を検討するために，健康成人を対象とした国内反復投与試験 (M0613) で，内分泌検査 [測定項目：副腎皮質刺激ホルモン (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，17-ケトステロイド] を投与開始 1，8，15，21，28 日目に実施した．その結果，いずれの検査項目も平均値の推移は，各投与群間で大きな差はみられなかった．0.5 mg 群で 1 例のみ，投与開始 28 日目 (治験薬最終投与から 14 日後で，29 日間の入院期間最終日) に血中のコルチコトロピンである ACTH 値の上昇が認められ，有害事象 (血中コルチコトロピン増加) と判断された (因果関係は「関連あるかもしれない」) が，当該被験者のその他の内分泌検査項目は，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血中コルチコトロピン増加を示す推移はなかった．このことから，この投与開始 28 日目の ACTH 値の上昇は，1 ヵ月近い入院や検査が引き起こした環境ストレス等によるもので，本剤が副腎皮質の機能に影響を

及ぼしたことに起因するとは考えられなかった [2.7.4.4.6 項参照]. 更に, 非臨床試験で毒性所見が認められた用量は, 臨床用量 (3 mg/日) の患者での曝露量に対して 8 倍以上の安全域があることから, 本剤が患者に対して副腎の内分泌系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる [2.6.6.9.1.3 項参照].

2.5.5.15 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.15.1 背景因子別

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合での有害事象及び副作用の発現頻度を, 性別, 年齢別 (65 歳未満/65 歳以上), 体重別 (60 kg 未満/60 kg 以上), Child-Pugh 分類別 (A/B), ベースライン時の血中クレアチニン値 (mg/dL) 別で比較したが, 3 mg 群とプラセボ群とで臨床的に意味のある発現頻度の違いは認められなかった [2.7.4.5.1.1 項, 2.7.4.5.1.2 項, 2.7.4.5.1.3 項, 2.7.4.5.1.4 項, 2.7.4.5.1.5 項参照].

2.5.5.15.2 侵襲術の術式別

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体を併合した際の有害事象及び副作用の発現頻度を, 対象術式として実施された観血的侵襲術別で比較した. 主な術式の内訳は, 3 mg 群で経皮的肝癌焼灼術が 57.0% (45/79 例), TACE が 21.5% (17/79 例), EVL/EIS が 11.4% (9/79 例), プラセボ群で経皮的肝癌焼灼術が 55.6% (35/63 例), TACE が 17.5% (11/63 例), EVL/EIS が 15.9% (10/63 例) であり, 7 割以上の患者が肝癌治療を対象術式として実施された (肝癌治療である経皮的肝癌焼灼術と TACE を合わせると, 3 mg 群 78.5%及びプラセボ群 73.1%) [表 2.7.4.1-14].

このように, 内視鏡的消化管静脈瘤治療 (EVL 又は EIS) やその他の侵襲術を受けた患者数が少なかったことから比較は困難ではあるものの, 3 mg 群での術式間の比較では, 器官別大分類が「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」の有害事象が, 肝癌治療のための観血的侵襲術である経皮的肝癌焼灼術又は TACE を受けた患者で多く認められた [表 2.7.4.7-27]. 特に, 発熱, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 酸素飽和度低下, フィブリン D ダイマー, フィブリン分解産物増加, 及び血中ビリルビン増加の発現頻度が, 経皮的肝癌焼灼術又は 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, これらの肝癌治療によって肝臓への侵襲が生じた結果であると考えられる [2.7.4.5.2.1 項参照].

2.5.5.16 薬物相互作用

2.5.5.16.1 P-糖たん白質阻害剤併用

ヒトトランスポーターに関する非臨床試験で, 本剤が P-gp の弱い基質であることが示唆されており, P-gp 阻害剤との併用で本剤の血漿中薬物濃度が影響を受ける可能性が示唆された (2.5.3.3 項参照). 慢性肝疾患による血小板減少患者で, 本剤投与中に P-gp 阻害剤であるクラリスロマイシンを併用していた患者は 2 例認められたが, P-gp 阻害剤併用により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった [2.7.4.5.3.1 項参照].

2.5.5.16.2 BCRP 阻害剤併用

ヒトトランスポーターに関する非臨床試験で，本剤が BCRP の基質であることが示唆されており，BCRP 阻害剤との併用で本剤の血漿中薬物濃度が影響を受ける可能性が示唆された (2.5.3.3 項参照)．慢性肝疾患による血小板減少患者で，BCRP 阻害剤を併用していた患者はいなかった [2.7.4.5.3.2 項参照]．

2.5.5.17 妊娠及び授乳時の使用

生殖発生毒性試験では，催奇形性は認められなかったが，高用量で母動物 (ラット) の分娩異常，胚・胎児の子宮内発育抑制及び次世代の発生に影響が認められた [2.6.6.9.3 項参照]．また，ラットでは，本剤が胎盤を通過し胎児に移行すること及び乳汁中にも移行することが確認されている [2.6.4.4.2 項，2.6.4.6.7 項参照]．

臨床試験で，妊娠中又は授乳時の本剤の使用経験はない．

2.5.5.18 過量投与

これまでに，慢性肝疾患による血小板減少患者には，7 日間反復投与で 4 mg/日までの投与経験がある．健康成人被験者には単回投与で 50 mg まで，14 日間反復投与で 2 mg/日までの投与経験がある [2.7.4.5.5 項参照]．

臨床試験で規定された用量を超える投与の事例はない．

2.5.5.19 薬物乱用

薬物依存に関する非臨床試験は実施していない．臨床試験で，薬物乱用及び薬物依存に関する事象は報告されていない [2.7.4.5.6 項参照]．

2.5.5.20 離脱症状及び反跳現象

本剤投与終了又は中止後の離脱症状及び反跳現象の検討として，出血に関連する有害事象のうち後観察期中の 3 mg 群の発現頻度がプラセボ群よりも高かった事象を確認したところ，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%で認められた．いずれも発現日までに投与終了後の一過性の血小板減少は認められなかった [表 2.7.4.2-14，表 2.7.4.2-15，表 2.7.4.2-16]．また，投与終了/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 群では 60.9% (39/64 例)，プラセボ群では 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 [2.7.4.5.7 項参照]．

以上より，本剤の投与を終了したことに起因して一過性の血小板減少や出血リスクの増加が起こる可能性は低いと考えられる．

2.5.5.21 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

器官別大分類が「神経系障害」の全体の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 4.7% (3/64 例) 及びプラセボ群 7.9% (5/63 例) であり，3 mg 群で低かった．認められた事象は，3 mg 群で

は頭痛 2 例，傾眠 1 例，失神 1 例，プラセボ群では頭痛 4 例，体位性めまい 1 例であり，各事象でも，3 mg 群及びプラセボ群とで発現頻度が大きく異なる傾向はなかった (2.5.5.12.7 項参照)．このことから，本剤投与による，自動車運転や機械操作に対する影響や精神機能の障害を引き起こす可能性は低いと考えられる．

2.5.5.22 市販後データ

本剤は，国内外のいずれの国でも市販されていない．

2.5.5.23 安全性の結論

1. 慢性肝疾患による血小板減少患者で 3 mg/日投与後に認められた頻度の高い有害事象のうち，本剤投与によって引き起こされた可能性が高い事象や，重症化が懸念される事象は認められず，本剤の安全性プロファイルは良好であることが示された．
2. 侵襲術によって門脈系血栓症が生成される可能性があるため，本剤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ことが示された．
3. 本剤は主に肝臓で代謝を受けるため肝機能の低下に伴って AUC が増大することから，本剤投与により肝胆道系の有害事象が引き起こされる可能性はあるものの，その影響の程度は小さいことが示された．また，本剤投与により重篤な薬剤性の肝障害を起こす可能性も低いことが示された．
4. 非臨床試験で毒性所見が認められた腎機能，中枢神経系，内分泌系に対する影響は，本剤の臨床試験では認められなかった．
5. TPO 受容体作動薬のリスクとして知られている，骨髄に関連する有害事象及び血液系悪性腫瘍に関連する有害事象は，本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では認められなかった．
6. 本剤 3 mg/日の 1 日 1 回 7 日間投与では，本剤投与中の血小板に留意し血小板数が 5 万/μL 以上かつ投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加した場合に投与をやめることで，20 万/μL を超えるような血小板数の過剰な増加を抑えられることが示された．
7. 本剤投与終了後の一過性の血小板減少や出血リスクの増加は認められなかった．
8. 本剤の投与後の血小板は，正常に機能することが確認された．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 術前の血小板産生促進効果

血小板減少を合併している慢性肝疾患の患者では，観血的手技を受ける際には，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 (2.5.1.3.2 項参照).

「血液製剤の使用指針」によると，観血的手技前の予防的な血小板輸血の実施を判断する血小板数の目安は「5 万/μL 未満」とされていることから，スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の慢性肝疾患患者を対象として臨床開発を進め，2 つのプラセボ対照比較試験 [用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631)] で本剤の 7 日間投与後の術前の血小板輸血回避率を評価した．血小板輸血は，術直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合に必ず血小板輸血を実施することとした．そのため，術前に血小板数が 5 万/μL 以上となった患者は，術前の血小板輸血を実施せずに観血的手技が実施された (侵襲術は投与開始 9～14 日目に実施)．侵襲術は，用量設定試験 (M0626) では経皮的肝癌焼灼術 (経皮的 RFA 又は経皮的 MCT) のみを対象としたが，検証試験 (M0631) では開腹，開胸，開心，開頭，又は臓器切除を伴う手術を除いた侵襲術全般を対象として実施した (2.5.4.2 項参照)．結果として，検証試験 (M0631) 及び血小板機能試験 (M061B) で，経皮的肝癌焼灼術以外の術式は，EVL，EIS，TACE，APC，肝生検，PEIT，及び EMR が実施され (2.5.5.6 項参照)，診断目的の肝生検や止血処置を目的とした APC なども対象術式として実施された.

このような設定で評価された術前の血小板輸血回避率は，用量設定試験 (M0626) では 2 mg 群 80.0% (12/15 例)，3 mg 群 81.3% (13/16 例)，4 mg 群 93.3% (14/15 例)，プラセボ群 20.0% (3/15 例)，検証試験 (M0631) では，3 mg 群 79.2% (38/48 例)，プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり，いずれの用量群もプラセボ群と比べて有意に高かった (M0626 試験では 2 mg 群 P=0.0006, 3 mg 群 P=0.0014，4 mg 群 P=0.0002，M0631 試験では P<0.0001) (2.5.4.5.2 項参照)．この効果は，性別，年齢，体重，Child-Pugh 分類 (A 又は B)，脾腫の有無 (脾臓のサイズ別含む)，並びに侵襲術の種類の影響を受けなかったことが用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の結果を併合した 3 mg 群で確認された．投与開始時の血小板数別 (3.5 万/μL 未満，3.5 万/μL 以上 4.5 万/μL 未満，4.5 万/μL 以上の 3 区分) にみると，投与開始時の血小板数が 3.5 万/μL 未満の患者では，血小板数 3.5 万/μL 以上の患者群と比較して術前の血小板輸血回避率がやや低かったものの，血小板数 3.5 万/μL 未満の患者群の術前の血小板輸血回避率は 40.0% (4/10 例) であり，プラセボ群の術前の血小板輸血回避率 [M0626 試験で 20.0% (3/15 例)，M0631 試験で 12.5% (6/48 例)] よりも高かったことから，3.5 万/μL 未満の患者であっても，有効性は認められると考えられた (2.5.4.7 項参照).

これらの結果から，本剤 3 mg/日投与により約 80%の慢性肝疾患患者で術前の血小板数が 5 万/μL 以上に産生され，侵襲術前に血小板輸血回避につながったと考えられる.

2.5.6.1.2 血小板補充効果及びその維持

観血的手技が実施される場合，一般的に術中のみでなく術後も含めた出血管理が必要である.

TPO 受容体作動薬である本剤は，造血幹細胞・巨核球系前駆細胞から巨核球への増殖・分化刺激によって血小板の産生促進効果が発揮されるため，血小板数の増加が実際に認められるには投与開始から数日を必要とするものの，本剤投与終了後も血小板補充効果が持続するという特徴がある．また，待機的な侵襲術を実施する場合は，手術室の手配等で実施可能な曜日が限定されていることが多いため，観血的手技の実施可能日の選択肢は多いほうが望ましい．これらのことを踏まえて，比較対照試験では投与終了後 28 日間までの血小板数を観測し，本剤による血小板数増加 (血小板補充) 効果及びその維持期間を評価した (表 2.5.6.1-1).

表 2.5.6.1-1　血小板補充効果の程度とその維持に関する主な評価項目 (比較対照試験)

評価目的	評価項目	記述した項
血小板数が回復するまでの血小板補充プロファイル	・ 投与開始 5 日目から 35 日目までの各観測時点で，血小板輸血せずに血小板数が 5 万/μL 以上かつ投与開始前よりも 2 万/μL 以上に増加した患者の割合 (レスポンダーの割合)	2.5.4.6.1.2 項
	・ 血小板数の推移 (最大血小板数，最大増加数，最大値観測時点)	2.5.4.6.2.2 項
血小板補充効果の維持期間	・ 血小板数が 5 万/μL 以上，7 万/μL 以上，又はレスポンダー基準に増加した維持期間	2.5.4.6.3 項

血小板輸血回避患者での本剤による血小板補充効果の維持期間に関する結果の要約を表 2.5.6.1-2 に，本剤投与後の血小板の推移を図 2.5.6.1-1 に示す．各観測時点のレスポンダーの割合は，本剤の投与開始 5 日目からレスポンダーの割合が経時的に徐々に増加し，3 mg 群でレスポンダーの割合が 50%を超えたのは，用量設定試験 (M0626) でも検証試験 (M0631) でも投与開始 10～17 日目であった．3 mg 群の血小板輸血回避患者で最大血小板数を示したのは，用量設定試験 (M0626) でも検証試験 (M0631) でも投与開始 14 日目であった (中央値)．血小板輸血回避患者で血小板数を 5 万/μL 以上維持した期間 (中央値) は，用量設定試験 (M0626) では 3 mg 群 21.0 日，検証試験 (M0631) では 3 mg 群 22.1 日であった (2.5.4.6.1.2 項, 2.5.4.6.2.2 項, 2.5.4.6.3 項参照)．一方，プラセボ群では，レスポンダーはほとんどの観測時点で認められなかった [表 2.7.3.3-9].

これらの結果から，本剤 3 mg/日の投与により，半数以上の患者が，投与開始 10 日目から少なくとも約 1 週間は血小板輸血を必要としない血小板数 (5 万/μL 以上) かつ投与開始前と比較して 2 万/μL 以上の血小板補充効果を維持すること，及び血小板輸血を回避できる血小板数 (5 万/μL 以上) が約 20 日間は維持されることが確認された．したがって，本剤による血小板補充効果及びその維持期間は，周術期の出血管理及び観血的手技のスケジュール調整 (事前に決めたスケジュールどおりに観血的手技を実施できる) に適したプロファイルを有していると考えられる．

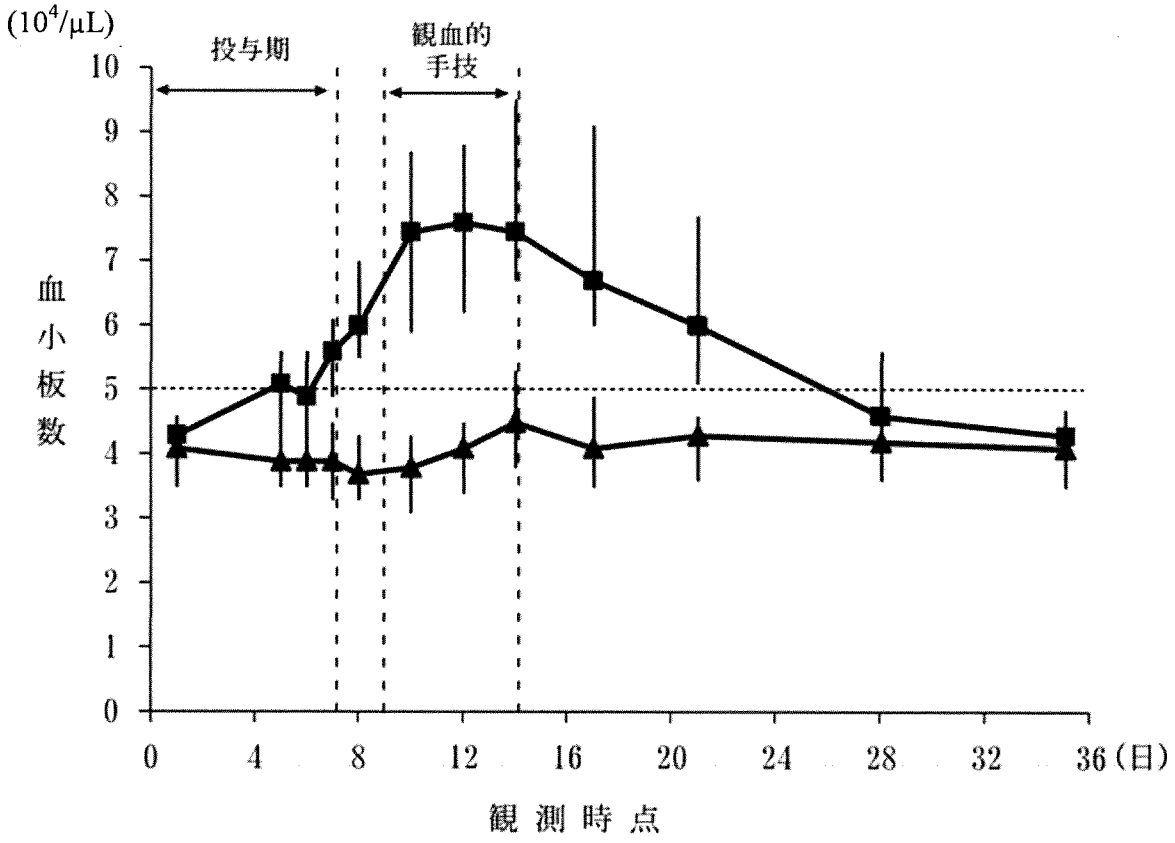
表 2.5.6.1-2　血小板輸血回避患者での血小板補充効果の維持に関する要約 (比較対照試験)

	国内第 2 相用量設定試験 (M0626)			国内第 3 相検証試験 (M0631)
	2 mg N=12	3 mg N=13	4 mg N=11	3 mg N=38
レスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点 (日) [a][b]	12, 14	10, 12, 14, 17	8, 10, 12, 14, 17	10, 12, 14, 17
血小板最大値観測時点 (日)[a][c]	12.0 (8～21)	14.0 (8～17)	14.0 (10～17)	14.0 (6～28)
血小板 5 万/μL 以上の維持期間 (日)[c][d]	21.7 (8.8～30.7)	21.0 (11.6～33.6)	27.2 (9.6～34.3)	22.1 (5.7～33.5)

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] レスポンダーの割合 = 血小板輸血せずに血小板数が 5 万/μL 以上かつ投与開始前と比較して 2 万/μL 以上に増加した患者の割合. 血小板数は, 投与開始 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 21, 28, 35 日目に観測 (ただし, 投与開始 10～35 日目は観測日の許容範囲を設定していたため, 許容範囲内に測定された値が採用された).
[c] 中央値 (最小～最大値).
[d] ベースラインの血小板数が 5 万/μL 以上であった用量設定試験 (M0626) の 3 mg 群の 2 例は, 本解析には含めなかった.

[出典：表 2.7.3.3-9, 表 2.7.3.3-11, 表 2.7.3.3-14]

図 2.5.6.1-1　検証試験 (M0631) での本剤 3 mg/日を 1 日 1 回 7 日間投与した時の血小板推移



中央値 (四分位範囲).
■ : 3 mg 群の血小板輸血回避患者 (38 例).
▲ : プラセボ群の血小板輸血実施患者 (41 例). プラセボ群では 48 例中 7 例で血小板輸血が実施されなかったが, このうち 1 例は血小板輸血実施可否を判断する前に治験を中止したため, 血小板輸血回避率の集計では, 回避されなかった症例として扱われた [したがって, プラセボ群の血小板輸血回避率は 12.5% (6/48 例)].

2.5.6.1.3 血小板製剤の代替医薬品としての価値

2.5.6.1.3.1 本剤と血小板製剤の血小板補充効果及びその維持

術前の血小板輸血回避率を主要評価項目とした用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) では，侵襲術直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合に必ず血小板輸血を実施する判断基準を設定し，それ以外の場合は，出血に関連する有害事象が発現した場合のみ使用可としていた．血小板輸血実施率は，比較対照試験を併合して治験期間中全体でみると 3 mg 群 20.3% (13/64 例) 及びプラセボ群 84.1% (53/63 例) であり，プラセボ群では 8 割以上の患者で血小板輸血が実施された．しかし，1 回あたりの輸血量 (平均) は，3 mg 群もプラセボ群も 12.2 単位であった．プラセボ群の血小板輸血後の血小板推移を見ると，輸血前からの血小板増加数の中央値 (最小～最大) は，輸血直後に 1.20 (−0.4～5.5) 万/μL，輸血後 1 日目に 1.00 (−0.6～4.6) 万/μL，輸血後 2 日目に 0.60 (−0.8～3.5) 万/μL であった (2.5.4.6.2.3 項参照)．

一方，血小板輸血回避患者での 3 mg 群のベースラインからの血小板増加数は，最大増加数の中央値 (最小～最大) が，用量設定試験 (M0626) で 4.00 (1.1～13.0) 万/μL，検証試験 (M0631) で 4.60 (1.2～10.2) 万/μL であった (2.5.4.6.2.2 項参照)．また，3 mg 群の血小板数増加 (血小板数 5 万/μL 以上) の維持期間 (中央値) は，用量設定試験 (M0626) で 21.0 日，検証試験 (M0631) で 22.1 日であった (2.5.4.6.3 項参照)．

上述のプラセボ群での血小板輸血後の血小板増加数を血小板輸血による血小板補充効果の指標，本剤 3 mg 群の血小板輸血回避患者での血小板最大増加数を本剤による血小板補充効果の指標とすると，血小板輸血による血小板補充効果が約 1 万/μL の血小板増加であるのに対して，本剤 3 mg/日投与では約 4 万/μL であることが示唆された (表 2.5.6.1-3)．更に，血小板輸血による血小板補充効果は，輸血後翌日には効果が減退し始めるが，本剤による血小板補充効果は，血小板数 5 万/μL 以上を約 20 日間維持することが示された．

このことから，本剤は，血小板輸血に比べて高い血小板補充効果と長い効果維持期間を持ち，血小板製剤よりも，観血的手技を実施する際のスケジュール調整がしやすく，予定外に追加の観血的手技を実施する際にも血小板輸血が不要となる可能性が高くなると考えられる．

表 2.5.6.1-3　本剤3 mgによる血小板補充効果及び血小板輸血による血小板補充効果 (本剤の比較対照試験併合)

	血小板増加数 (万/μL)
本剤 3 mg による血小板補充効果 [a]	
国内第 2 相用量設定試験 (M0626)	4.00 (1.1～13.0)
国内第 3 相検証試験 (M0631)	4.60 (1.2～10.2)
血小板輸血による血小板補充効果 [b]	
血小板輸血直後 (N = 51)	1.20 (−0.4～5.5)
血小板輸血後 1 日目 (N = 53)	1.00 (−0.6～4.6)
血小板輸血後 2 日目 (N = 52)	0.60 (−0.8～3.5)

中央値 (最小～最大値)．

[a] 本剤 3 mg 群の血小板輸血回避患者 (M0626 試験では N=13，M0631 試験では N=38) でのベースラインからの血小板最大増加数．

[b] 比較対照試験 (M0626 及び M0631) 併合のプラセボ群の血小板輸血実施患者での初回血小板輸血前の血小板数からの増加数．

2.5.6.1.3.2 術中・術後の出血予防

術前の血小板輸血は，術中・術後の出血予防を目的として実施される．本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，術前後の安全性も評価できるように，本剤投与終了後少なくとも 28 日間 (M0623 試験では 21 日間) は有害事象を調査し，出血に関連する有害事象の発現頻度を計数した．

比較対照試験を併合して解析すると，出血に関連する有害事象は 3 mg 群 18.8% (12/64 例) 及びプラセボ群 33.3% (21/63 例) であり，3 mg 群での発現頻度はプラセボ群よりも低く，全体として本剤投与により出血リスクが抑えられている傾向が認められた．一方，器官別大分類が「傷害、中毒および処置合併症」に分類される出血に関連する有害事象の全体の発現頻度でみると，3 mg 群 14.1%及びプラセボ群 14.3%であり [表 2.7.4.2-12]，処置に関連する出血の発現頻度は，3 mg 群とプラセボ群で同程度であった．本剤の治験では，対象術式から侵襲度の高い手術 (開腹，開胸，開心，開頭を伴う手術，及び臓器の切除を伴う手術) を除外していたため，プラセボ群での処置に関連する出血の発現頻度は低かったと考えられ，3 mg 群との出血予防効果の比較評価は困難であったと考える．しかし，本剤投与後の血小板機能は正常であることが確認されていること (2.5.5.14.5 項参照)，器官別大分類が「傷害、中毒および処置合併症」に分類される出血に関連する有害事象の 3 mg 群の発現頻度は，血小板輸血実施患者の割合が高かったプラセボ群と同程度であったことから，血小板輸血と同程度の出血予防効果は認められると考えられた (2.5.5.12.1 項参照)．

以上のことから，本剤は，少なくとも血小板製剤と同程度に出血予防が可能であり，血小板製剤の代替医薬品となり得ると考えられる．

2.5.6.1.3.3 血小板製剤の副作用 (blood safety) の回避

輸血用製剤そのものに由来するリスク (blood safety) は，主に，輸血を介した感染症，患者の血中の赤血球に対する抗体によって起こる溶血性副作用，その他の非溶血性副作用の 3 種類に大きく分けられるが，血小板製剤では，20°C～24°C での保存が求められていることにより細菌感染への潜在的リスクが他の血液製剤よりも高いこと，即時型の非溶血性副作用 (蕁麻疹，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多いことが報告されている (2.5.1.2.2 項参照)．濃厚血小板-LR「日赤」の添付文書 (2014 年 4 月改訂) では，輸血療法又は血小板輸血に特有な副作用として，感染症，GVHD，ショック，アナフィラキシー，呼吸障害・TRALI，PTP 等が明記されている．本剤の比較対照試験では，これらの感染症，GVHD に類する事象 (発熱，紅斑，下痢，顆粒球減少症)，アナフィラキシーに類する事象 (ショック，チアノーゼ，皮膚潮紅，血管浮腫，喘鳴等)，呼吸障害・TRALI に類する事象 (喘鳴，低酸素血症，チアノーゼ，肺水腫)，PTP に類する事象 (急激な血小板減少，粘膜出血，血尿) のうち，発熱 (術後発熱含む)，紅斑 (注射部位紅斑含む)，及び末梢性浮腫が本剤投与群で認められたがプラセボ群よりも発現頻度が高い傾向は認められなかった．

血小板輸血不応症も血小板輸血に特有なリスクである．血小板輸血不応状態 (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 (2.5.1.2.2 項参照)．血小板輸血不応状態を引き起こす原因には免疫性

の要因と非免疫性の要因とに分けられる．非免疫性の要因には，脾腫，発熱，出血，播種性血管内凝固，抗生剤やヘパリンの使用が挙げられるが，本剤の比較対照試験の結果から，いずれの要因も本剤投与によって誘発される傾向は認められなかった．免疫性の要因に関しては，輸血を繰り返すことにより製剤中の白血球や血小板のヒト白血球型抗原 (HLA) やヒト血小板抗原 (HPA) に感作されて抗 HLA 抗体や抗 HPA 抗体が生成されることであると言われているが [27]，本剤は，内因性 TPO とほぼ同じシグナル伝達系を介して血小板産生を促進するため，産生された血小板に対する抗体は生成されにくいと推察される．

以上より，本剤を血小板製剤の代替医薬品として使用することで，輸血に伴う副作用を軽減又は回避できると考えられる．

2.5.6.2 リスク及びリスクを軽減させる方策

2.5.6.2.1 血栓症及び血栓塞栓症リスク

血小板数が 5 万/μL 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．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いる．類薬で過去に実施された侵襲術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，実薬群の血栓塞栓性有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して高かったことから治験が中止されており [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)] (2.5.5.12.2 項参照)．

本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした治験でも，中等度から高度の塞栓及び血栓に関連する有害事象が認められ，検証試験 (M0631) の 3 mg 群の門脈血栓症の 1 例のみ重篤であった．しかし，本剤の治験で認められた門脈系の血栓症は，すべて肝癌焼灼術実施後 3～10 日以内に行われた画像診断 (CT 又は MRI) で認められており，侵襲的な治療が門脈血栓の発現を誘発した可能性は否定できない．また，類薬で過去に実施された侵襲術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/μL 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，本剤の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/μL，事象の発現直前の血小板数は 3.7 万～9.1 万/μL であり，20 万/μL 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 (2.5.5.12.2 項参照)．血小板の過剰な増加に関しては，本剤の治験で，血小板数増加に基づく投与中止基準 (投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上) に合致した際には 7 日間未満で投与を中止する設定としていたことも，20 万/μL を超えるような血小板数の過剰な増加が認められなかった一因と考えられる．その結果，本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者では，門脈系の血栓症 (門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症) の発現頻度は，比較対照試験併合で 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) であり 3 mg/日投与後の発現頻度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全体の併合でも 1.5～2.5 mg 群 2.6% (1/39 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) であり，各群の発現頻度は同程度であった．

以上のことから，本剤投与による塞栓及び血栓 (特に門脈系の血栓) のリスクを抑えるため，本剤投与中は血小板数に留意し，血小板数が 5 万/μL 以上かつ投与開始前から 2 万/μL 以上増加した場合等，投与期間中に血小板輸血が不要になる程度に血小板数が増加したことが確認できた場合は本剤の投与を中止する等の措置検討が必要と考える．

2.5.6.2.2 骨髄レチクリン増生及び骨髄線維化リスク

TPO 受容体作動薬は，骨髄に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 [50, 54]．本剤の海外 ITP 継続投与試験 (M0622) で，中等度の骨髄レチクリン線維症が 1 例に認められたが，本剤投与開始前に他の TPO 受容体作動薬であるロミプロスチムも投与されていたため，本事象が本剤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では，骨髄に関連する有害事象は報告されていない (2.5.5.12.3 項参照)．

本適応では長期投与時の安全性を評価していないことから，骨髄レチクリン増生及び骨髄線維化の発症リスクは本剤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髄に関連する有害事象が認められておらず，本適応での本剤投与時に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 ITP 継続投与試験 (M0622) で骨髄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のみとする．

2.5.6.2.3 骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスク

TPO 受容体作動薬には，既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることが知られている [50, 54]．

本剤の治験で，これまでに血液系の悪性腫瘍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では，造血器腫瘍や骨髄異形成症候群等の疾患を有する患者は治験から除外していた (2.5.5.12.4 項参照)．

造血器腫瘍や骨髄異形成症候群等の疾患への本剤のリスク評価を目的とした非臨床試験の実施や同疾患を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，骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスクは本剤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血液悪性腫瘍への進行は認められておらず，本適応での本剤投与時に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のみとする．

2.5.6.2.4 重度の肝機能障害のある患者に投与するリスク

海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616) で，軽度 (Child-Pugh 分類 A) ～中等度 (Child-Pugh 分類 B) の範囲で，AUC が肝機能低下の程度の悪化に伴って増大する傾向がみられ (健康成人との比較で，軽度肝機能低下患者で約 5%，中等度肝機能低下患者で約 20%増大)，母集団薬物動態解析では，中等度肝機能低下患者の CL/F が正常又は軽度肝機能低下患者と比較して 12.8%低いという結果が得られている．これらの結果から，本剤の薬物動態に肝機能障害の影響は認められるものの，その程度は小さく，軽度～中等度の肝機能低下が本剤の薬物動態に

及ぼす影響は小さいと考える (2.5.3.2.3 項参照). しかし，本剤は，高度の肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類 C) への投与経験はないため，重度の肝機能障害患者には慎重に投与すべきと判断する.

2.5.6.3 最適な用法・用量

2.5.6.3.1 用法

健康成人男性を対象とした国内反復投与試験 (M0613) で 1 日 1 回 14 日間経口反復投与時の薬物動態を評価した結果，投与開始 5 日目以降の C_{max} 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血漿中曝露量が更に蓄積する傾向は認められなかったこと，及び血小板増加作用 (投与開始 13～18 日目に最高値) が認められたことから (2.5.3.1 項及び 2.5.3.4 項参照)，本剤の用法は 1 日 1 回反復経口投与が適切と考えられる. 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，1 日 1 回経口投与で有効性及び安全性を評価した.

投与期間に関しては，待機的な侵襲術を実施する場合，一般的には手術室の手配等で手術実施可能な曜日が週に 1～2 日程度に固定されていることが多いため，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侵襲術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，臨床試験は投与期間を 7 日間に固定して実施した (2.5.4.2.2 項参照). 臨床試験では，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 日目以降は本剤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/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合」は本剤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の本剤 3 mg/日投与患者 79 例のうち，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，投与期間は 7 日間と設定した.

食事の影響は，国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) で，市販予定製剤と同じ成分組成比である含量違いの製剤 (4 mg 錠) を用いて検討した結果，本剤の薬物動態に対する食事 (高脂肪食) の影響はなかった. また，海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618) では高脂肪高カロリー食摂取時及び Ca 摂取時の影響を検討したが，いずれの影響もほとんど受けないことが確認された (2.5.2.4 項参照). したがって，本剤 3 mg 投与時の食事に関する制限を設けないこととした.

2.5.6.3.2 用量

健康成人を対象とした国内単回投与試験 (M0611) 及び国内反復投与試験 (M0613)，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした用量探索試験 (M0623) の結果から，本剤の AUC は用量比例性を示し，本剤投与による血小板増加作用は血漿中曝露量に伴って増加することが確認された. また，用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625) 及び用量設定試験 (M0626) の結果から，慢性肝疾患による血小板減少患者での本剤投与による血小板増加作用は 1.5～4 mg/日の範囲で用量に伴って増加することが確認された (2.5.3.4 項参照).

用量設定試験 (M0626) で評価した2, 3, 4 mgの7日間1日1回反復投与後の主要評価項目 (術前の血小板輸血回避率) は，本剤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，各用量群間で有意な差はなく，いずれの用量群もプラセボと比べて有意に高かった．血小板数増加が維持される期間は2～4 mg/日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/μL 以上かつ投与開始前よりも 2 万/μL 以上に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 (2.5.4.8 項参照)．これらの有効性の結果から，2，3，4 mg/日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と考えられるものの，効果がより早く発揮され，かつより長く維持されるには，高い用量のほうが望ましいと考えられた．

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で門脈系の血栓症のリスクが認められたが，用量設定試験 (M0626) 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みられなかった．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/日で本剤の用量増加に伴って高くなる傾向が認められた [最大血小板数 (中央値) は，2 mg 群 7.30 万/μL，3 mg 群 8.40 万/μL，4 mg 群 10.50 万/μL，プラセボ群 6.40 万/μL．ベースラインからの最大増加数 (中央値) は，2 mg 群 2.85 万/μL，3 mg 群 4.00 万/μL，4 mg 群 6.20 万/μL，プラセボ群 1.50 万/μL] (2.5.4.6.2.2 項参照)．血小板数が 5 万/μL 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/μL 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 (2.5.5.12.2 項参照)．本剤の臨床試験では血小板数が 20 万/μL を超えた患者はみられなかったが，用量設定試験 (M0626) の 3 mg 群で 19.5 万/μL 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と投与開始直前の血小板数 (スクリーニング時 4.5 万/μL, 投与開始直前 6.5 万/μL) 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適応症で対象とすべき目安 (5 万/μL 未満) よりも高かったと考えられた (2.5.4.6.2.2 項参照)．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すると，4 mg/日よりも 3 mg/日が望ましいと考えられた．

本剤 3 mg/日の術前の血小板輸血回避率 (主要評価項目) は，用量設定試験 (M0626) では 81.3% (プラセボ群 20.0%)，検証試験 (M0631) 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よりも有意に高かった (M0626 試験では P=0.0014，M0631 試験では P<0.0001) (2.5.4.5.2 項参照)．また，本剤 3 mg/日投与後の血小板数の最大値が 20 万/μL 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．本剤 3 mg/日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 (2.5.5.23 項参照)．

以上の考察に基づくと，慢性肝疾患における観血的手技前の血小板産生促進に用いる本剤の最適な用量は 3 mg/日と考えられる．

2.5.6.4 結論

血小板減少を合併している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

薬品として本剤の有効性及び安全性を評価した結果，本剤の最適な用法・用量は 3 mg/日の 1 日 1 回 7 日間投与と考えられ，本剤は以下のベネフィット及びリスクを有していると判断した．

ベネフィット：

- 慢性肝疾患患者での待機的な侵襲術に際して，術前の血小板輸血回避につながる血小板産生促進効果を有する．
- 血小板輸血に比べて高い血小板補充効果と長い効果維持期間を持ち，血小板製剤よりも侵襲術を実施する際のスケジュール調整がしやすく，予定外に追加の侵襲術を実施する際にも血小板輸血が不要となる可能性が高い．
- 本剤を血小板製剤の代替医薬品として使用することにより，血小板輸血と同程度の術中・術後の出血予防効果を保持しながら，輸血に伴う副作用を軽減又は回避できる．

リスク：

- 本剤投与による塞栓及び血栓 (特に門脈系の血栓) のリスクを抑えるため，本剤投与中は血小板数に留意し，血小板数が 5 万/μL 以上かつ投与開始前から 2 万/μL 以上増加した場合等，投与期間中に血小板輸血が不要になる程度に血小板数が増加したことが確認できた場合は本剤の投与を中止する等の措置検討が必要と考える．
- 骨髄レチクリン増生及び骨髄線維化リスク並びに骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍への進行リスクは本剤の潜在的なリスクと考えられるが，投与期間の短い本剤の適応の範囲内ではリスク軽減措置に関する情報は得られていないため，潜在的なリスクであることの注意喚起が必要と考える．
- 重度の肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類 C) には慎重に投与すべきであると判断する．

これらのベネフィット及びリスクに基づき，承認申請する効能・効果及び用法・用量は以下のとおりとした．なお，臨床試験の実施計画書及び総括報告書では，対象術式を「観血的侵襲術」と称したが，論文で使用されている「観血的手技」が効能・効果で使用する表現として適切であると判断し変更した [55, 56, 57].

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 3mg を 1 日 1 回，7 日間経口投与する

以上のことから，血小板減少を合併している慢性肝疾患患者に観血的手技を施行する際に本剤を投与することで，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できることが確認された．また，本剤は，慢性肝疾患患者の観血的手技前の血小板製剤の代替医薬品として有用であり，本剤の使用により，輸血療法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を軽減又は回避することができ，医療機関におけ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る．更に，シングルドナーからの献血に依存する貴重な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や，ドナー確保に苦慮する AB 型 Rh (−) 等の希な血液型の血小板製剤の確保，並びに信仰上の理由により輸

血を拒否する患者への対応が可能となり，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うると考えられる．

2.5.7 参考文献

1. 井廻道夫，他，編集．16 肝硬変．肝臓病学．朝倉書店；2006 年 (初版第 1 刷)：260-86.
2. 沖田極編集．定義と概念．肝硬変改訂第 2 版．最新医学別冊．最新医学社；2013：13-9.
3. 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004－2005)．日本肝癌研究会；2009：10-7.
4. 沖田極編集．疫学．肝硬変改訂第 2 版．最新医学別冊．最新医学社；2013：20-30.
5. 恩地森一監修．本邦の肝硬変の成因と現状．肝硬変の成因別実態 2008．中外医学社；2008：1-10.
6. 全国がん罹患モニタリング集計．2010 年罹患数・率報告．独立行政法人国立がん研究センター．がん対策情報センター；2014 年 3 月：45.
7. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J Hepatol 2008;48(6):1000-7.
8. 井廻道夫，他，編集．12 凝固異常．肝臓病学．朝倉書店；2006 年 (初版第 1 刷)：189-94.
9. Violi F, Basili S, Raparelli V, et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? J Hepatol 2011;55(6):1415-27.
10. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, et al. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. World J Gastroenterol 2014;20(10):2595-605.
11. Ono E, Shiratori Y, Okudaira T, et al. Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. Hepatol Res 1999;15:192-200.
12. Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. Thromb Haemost 1998;79(6):1106-10.
13. Rios R, Sangro B, Herrero I, et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2005;100(6):1311-6.
14. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26 Suppl 1:13-9.
15. García-Suárez J, Burgaleta C, Hernanz N, et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. Br J Haematol 2000;110(1):98-103.
16. Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. Alcohol Health Res World 1997;21(1):42-52.
17. Latvala J, Parkkila S, Niemelä O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. Alcohol Clin Exp Res 2004;28(4):619-24.
18. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J Clin Invest 1966;45(5):645-57.

19. Lee CM, Leung TK, Wang HJ, et al. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. World J Gastroenterol 2007;13(4):619-22.
20. Pereira J, Accatino L, Alfaro J, et al. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. Am J Hematol 1995;50(3):173-8.
21. Aref S, Sleem T, El Menshawy N, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. Hematology 2009;14(5):277-81.
22. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(8):1055-65.
23. 半田誠. 血小板減少と出血リスク. 血液フロンティア. 医薬ジャーナル社. 2011 ; 21(7) : 17-20.
24. 日本赤十字社. 「輸血療法の実施に関する指針」(改定版) 及び「血液製剤の使用指針」(改定版) 平成 17 年 9 月発行, 平成 24 年 3 月一部改正.
25. Poordad F. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26 Suppl 1:5-11.
26. 高松純樹監修, 山本晃士編集. 血小板輸血の適応と実際. 図解臨床輸血ガイド. 株式会社文光堂 ; 2011 年 : 44-57.
27. 大坂顯通. 2 血小板製剤. 輸血学テキスト. 中外医学社 ; 2013 年 : 82-8.
28. 大坂顯通. イントロダクション. 輸血学テキスト. 中外医学社 ; 2013 年 : 2-9.
29. 濃厚血小板-LR「日赤」添付文書. 2014 年 4 月改訂.
30. 稲葉頌一. 輸血副作用と合併症の対策. 現在の輸血療法-適正な輸血療法の実施に向けて. 真興交易医書出版部 ; 2008 年 : 127-34.
31. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood 2009; 113(15): 3406-17.
32. 輸血製剤副反応動向-2010-. 厚労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」平成 23 年 9 月 26 日作成. 日本輸血・細胞治療学会 (http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Index.aspx).
33. 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).
34. 西口修平編. 2 血小板減少への対策. 肝硬変のマネジメント改訂版. 医薬ジャーナル社 ; 2011 : 184-92.
35. Ogata T, Okuda K, Sato T, et al. Long-term outcome of splenectomy in advanced cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and thrombocytopenia. Kurume Med J 2013;60(2):37-45.
36. Giannini EG, Greco A, Marenco S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(10):899-902.
37. 日本消化器病学会. 3 肝硬変合併症の診断・治療. 肝硬変診療ガイドライン. 2010 年 4 月 25 日発行 ; 83-115.
38. 日本肝臓学会/編. 第 5 章　肝動脈化学塞栓療法 (TACE). 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版.

39. 日本肝臓学会/編. 第 6 章　穿刺局所療法. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版.
40. 日本肝臓学会/編. 8 章 肝癌治療後のフォローアップの仕方. 肝癌診療マニュアル第 2 版. 医学書院 ; 2010 : 139-55.
41. 日本肝臓学会/編. 慢性肝炎診療のためのガイドライン. 平成 19 年度. 2007 年 12 月発行.
42. 日本消化器病学会/編. 1 診断. 肝硬変診療ガイドライン. 南江堂 ; 2010 Apr 25 : 1-19.
43. 日本肝臓学会/編. 第 2 章, 第 3 節　画像診断. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版.
44. 日本消化器病学会/編. 2 腹水. 肝硬変診療ガイドライン. 南江堂 ; 2010 Apr 25 : 116-49.
45. 日本消化器病学会/編. 4 肝性脳症. 肝硬変診療ガイドライン. 南江堂 ; 2010 Apr 25 : 160-75.
46. 日本肝臓学会/編. 第 3 章, 第 1 節　手術. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版.
47. 日本肝臓学会/編. 第 3 章, 第 5 節　肝移植. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版.
48. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol 2013; 98(1):10-23.
49. 池田康夫編集. トロンボポエチン/トロンボポエチン受容体. 血小板減少症・増加症. 最新医学別冊. 最新医学社 ; 2009 : 17-25.
50. レボレード錠添付文書. 2013 年 10 月改訂.
51. 松谷正一, 福沢健, 渡辺悠人, 水本英明, 横須賀收. 門脈血栓症の診断と治療. 肝胆膵 2010 ; 61(2) : 259-68.
52. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in chirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:366-74.
53. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al; ELEVATE Study Group. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. N Engl J Med 2012;367(8):716-24.
54. ロミプレート皮下注添付文書. 2014 年 9 月改訂.
55. 矢坂正弘.【抗血栓薬と消化器内視鏡の新しいガイドライン-正しい理解・適切な運用のために】処方医側から見た新ガイドライン　脳卒中診療医の視点. 臨床消化器内科 2014;29 (1):45-52.
56. 平田純生. 手術および観血的手技前の抗血栓薬の中止のポイント　臨床薬理学的立場より. 日本透析医会雑誌 2009 ; 24 (2) : 253-8.
57. 長嶺伸彦, 井戸健一, 礒田憲夫ほか.【安全なセデーションのすすめ】腹腔鏡下治療のセデーションの注意点. 消化器内視鏡 2007 ; 19 (2) : 235-40.