

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] タバリス錠100mg、同錠150mg
[一 般 名] ホスタマチニブナトリウム水和物
[申 請 者 名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

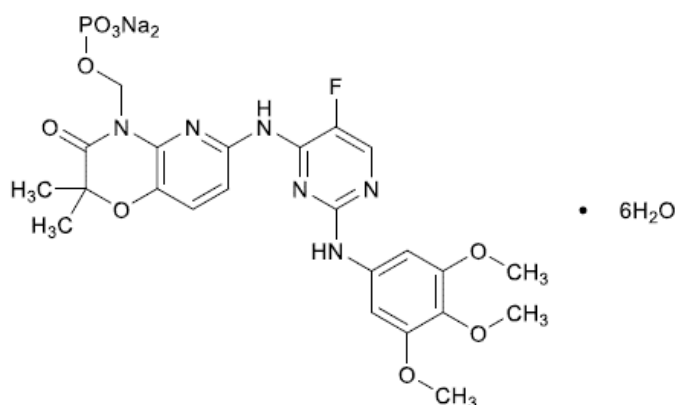
令和 4 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] タバリス錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] ホスタマチニブナトリウム水和物
[申 請 者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にホスタマチニブナトリウム水和物 126.2 mg 又は 189.3 mg（ホスタマチニブとして 100 mg 又は 150 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： C₂₃H₂₄FN₆Na₂O₉P・6H₂O

分子量： 732.51

化学名：

（日 本 名） リン酸(6-{[5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)メチルニナトリウム 六水和物

（英 名） Disodium(6-([5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 455 号、令和 2 年 2 月 13 日付け薬生薬審
発 0213 第 2 号）

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

慢性特発性血小板減少性紫斑病

[用法及び用量]

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和4年10月4日

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

申請品目

- [販 売 名] タバリス錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] ホスタマチニブナトリウム水和物
[申 請 者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日
[剤形・含量] 1錠中にホスタマチニブナトリウム水和物 126.2 mg 又は 189.3 mg（ホスタマチニブとして 100 mg 又は 150 mg）を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

慢性特発性血小板減少性紫斑病

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。投与開始後 4 週までに血小板数増加効果が認められず、安全性に問題ない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。本剤は、食事の有無にかかわらず服用できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	42
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	91
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	91

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ITP は、血小板膜糖タンパクに対する自己抗体が産生され、血小板や巨核球に結合した結果、網内系マクロファージの FcγR シグナルが活性化し、主に自己抗体と結合した血小板の貪食・破壊が亢進することにより血小板減少を来す後天性の自己免疫疾患である。

本薬は、米国 Rigel Pharmaceuticals 社により創製された脾臓チロシンキナーゼ阻害薬であり、プロドラッグである。本薬は、小腸の ALP により代謝され活性本体である R406 となり、脾臓チロシンキナーゼを阻害することでマクロファージに発現する FcγR を介するシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体と結合した血小板のマクロファージによる貪食・破壊を抑制すること、B 細胞に発現する BCR のシグナル伝達を抑制し、抗血小板抗体産生を抑制すること等により、血小板数の減少を改善すると考えられる。

海外では、2018 年 4 月に米国で、2020 年 1 月に欧州で、「既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療」に係る効能・効果で承認され、2022 年 9 月現在、欧米を含む 31 カ国で承認されている。

本邦では、2019 年より申請者により開発され、今般、国内外の臨床試験成績等を基に製造販売承認申請がなされた。なお、本邦では、本薬は 2020 年 2 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている（指定番号：（R2 薬）第 455 号、令和 2 年 2 月 13 日付け薬生薬審発 0213 第 2 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のホスタマチニブナトリウム水和物は、オーストリア Patheon Austria GmbH & Co KG により MF 登録番号 304MF10064 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、解離定数（リン酸基、ピリミジニウム、リン酸基）、分配係数、融点、吸湿性及び溶解度について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、NMR（¹H-、¹³C-、¹⁹F-、³¹P-NMR）、IR、UV/VIS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造方法は、別添のとおりである。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- ・ CQA の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
ナトリウム含量	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
	製造方法
含量	規格及び試験方法
	製造方法
微生物学的品質	規格及び試験方法
有機不純物	規格及び試験方法
	製造方法
	製造方法
残留溶媒	規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、不純物A*（¹H-NMR）〕、水分、微生物限度、ナトリウム含量（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	30℃	65%RH	二重 LDPE 袋+HDPE 容器	■ カ月（■ ロット）
加速試験		40℃	75%RH		■ カ月（■ ロット）
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	二重 LDPE 袋+HDPE 容器	■ カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の LDPE 袋に充填し、HDPE ドラムに入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 126.2 mg 又は 189.3 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム EP、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム及び■■■■■（本剤 100 mg 錠）又は■■■■■（本剤 150 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■■■■■、打錠、コーティング、■■■■■、包装・表示、試験・保管工程により製造される。なお、■■■■■工程中の■■■■■工程及び■■■■■工程が重要工程とされ、重要工程及び■■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ CQA の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
	製造方法
	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（XXXXXXXXXX）、溶出性（UV/VIS）、XXXXXXXXXX及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	PTP ^a +アルミニウム袋 ^b +紙箱	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a : PVC/PCTFE フィルム及びアルミニウム箔

b : アルミニウム/PE ラミネート

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PVC/PCTFE フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装し、アルミニウム/PE ラミネート袋及び紙箱に入れて室温で保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXX カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として炭酸水素ナトリウム EP が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、炭酸水素ナトリウム EP の品質について、以下のように考える。日本薬局方の炭酸水素ナトリウムと規格の差異はあるものの、本質的には同一物質と判断し、名称を炭酸水素ナトリウム EP とし、別紙規格で管理することは可能である。また、提出された資料より、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断する。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料より、炭酸水素ナトリウム EP に、今回の使用量及び使用方法における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験においては、本薬、本薬の活性本体である R406 及び R406 のベシル酸塩が用いられたが、本薬及び R406 のベシル酸塩の投与量はそれぞれホスタマチニブ換算量及び R406 の遊離塩基換算量として記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト Syk に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

R406 (0.008~2 $\mu\text{mol/L}$) を、ATP 存在下でヒト Syk 及び Syk のペプチド基質とともにインキュベートし、リン酸化ペプチドの生成量を指標に R406 の Syk 活性に対する阻害作用を検討した結果、R406 は濃度依存的にペプチド基質のリン酸化を阻害し、 K_i 値は 30 nmol/L であった。

3.1.1.2 各動物種の Syk に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4 (参考資料))

ヒト、マウス又はラット Syk を ATP とともにインキュベートした後、R406 (1~3000 nmol/L) 及び蛍光標識された Syk のペプチド基質を添加し、リン酸化ペプチドの生成量を指標に R406 の Syk 活性に対する阻害作用を検討した結果、R406 はいずれの動物種においても濃度依存的にペプチド基質のリン酸化を阻害し、ヒト、マウス及びラット Syk 活性に対する R406 の IC_{50} はそれぞれ 25、20 及び 30 nmol/L であった。

3.1.1.3 マクロファージの $\text{Fc}\gamma\text{R}$ シグナルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.5)

ヒト末梢血由来の初代培養マクロファージを用いて、抗ヒト IgG 抗体刺激による $\text{TNF}\alpha$ 産生に対する R406 (3~10000 nmol/L) の作用をフローサイトメトリーにより検討した結果、R406 は濃度依存的に $\text{TNF}\alpha$ 産生を阻害し、 EC_{50} は 111 nmol/L であった。

3.1.1.4 B 細胞の BCR シグナル及び Syk 活性化に対する作用 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6 (参考資料)、4.2.1.1.7 (参考資料))

ヒト末梢血由来の初代培養 B 細胞を用いて、抗ヒト IgM 抗体により BCR の架橋刺激を与えた際の B 細胞表面における CD69 の発現量に対する R406 (3~10000 nmol/L) の作用をフローサイトメトリーにより検討した結果、R406 は濃度依存的に CD69 の発現を抑制し、 EC_{50} は 216 nmol/L であった。

ヒト全血に抗ヒト IgM 及び IgG 抗体を添加し、BCR の架橋刺激を与えた際の B 細胞表面における CD69 の発現量に対する R406 (0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) の作用をフローサイトメトリーにより検討した結果、R406 は濃度依存的に CD69 の発現を抑制し、 IC_{50} は 5.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト全血に抗ヒト IgM 及び IgG 抗体を添加し、B 細胞における Syk のリン酸化に対する R406 (0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) の作用をフローサイトメトリーにより検討した結果、R406 は濃度依存的に Syk のリン酸化を抑制し、 IC_{50} は 3.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 マウス血小板減少モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9)

雌性マウス (各群 12 例) に、本薬 (20、40 又は 80 mg/kg) 又は溶媒 (0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロピルパラベン水溶液) を単回経口投与した 30 分後に抗 CD41 抗体を単回腹腔内投与し、血小板数の減少を誘発した。また、雌性マウス (12 例) に、溶媒の単回経口投与 30 分後に生理食塩液を単回腹腔内投与した。抗 CD41 抗体又は生理食塩液投与 4 時間後に血小板数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を測定した結果、生理食塩液群で 108.0 ± 4.3 ($\times 10^4/\mu\text{L}$ 、以下同様)、抗 CD41 抗体群で 14.1 ± 2.0 、本薬 20、40 及び 80 mg/kg 群でそれぞれ 23.0 ± 4.4 、 42.5 ± 8.0 及び 46.1 ± 4.6 であり、本薬 40 及び 80 mg/kg 群で抗 CD41 抗体群と比較して有意に高かった。

雌性マウス (各群 12 例) に、本薬 (20、40 又は 80 mg/kg) 又は溶媒 (0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロピルパラベン水溶液) を単回経口投与した 30 分後に抗 CD42 抗体を単回腹腔内投与し、血小板数の減少を誘発した。また、雌性マウス (12 例) に、溶媒の単回経口投与 30 分後に生理食塩液を単回腹腔内投与した。抗 CD42 抗体又は生理食塩液投与 4 時間後に血小板数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を測定した結果、生理食塩液群で 114.4 ± 3.6 ($\times 10^4/\mu\text{L}$ 、以下同様)、抗 CD42 抗体群で 27.7 ± 3.0 、本薬 20、40 及び 80 mg/kg 群でそれぞれ 36.6 ± 3.9 、 50.0 ± 5.8 及び 56.3 ± 3.6 であり、本薬 40 及び 80 mg/kg 群で抗 CD42 抗体群と比較して有意に高かった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 血小板活性化に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1)

健康被験者の末梢血から調製した多血小板血漿にコラーゲン (20 $\mu\text{g/mL}$) 又は ADP (33 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CD62P 発現量を指標として血小板活性化に対する R406 (1.25~10 $\mu\text{mol/L}$) の作用をフローサイトメトリーで検討した。その結果、R406 添加時では非添加時と比較して、コラーゲンによる CD62P 発現量の上昇を最大 42%抑制したが、ADP による CD62P 発現量の上昇には影響しなかった。

3.2.2 自然免疫に対する作用 (CTD 4.2.1.2.2)

走化性の細菌ペプチド fMLP 刺激による好中球の遊走、白血球による大腸菌の食作用、及び大腸菌による白血球酸化バーストに対する R406 の作用をそれぞれフローサイトメトリーで検討した結果、いずれも最高検討濃度 (それぞれ 10、50 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) まで明らかな影響はみられなかった。好中球の殺菌活性に対する R406 (1.25~25 $\mu\text{mol/L}$) の作用を黄色ブドウ球菌の成長を指標に検討した結果、R406 25 $\mu\text{mol/L}$ 添加時に非添加時と比較して最大 27%抑制された。

3.2.3 各分子標的に対する作用 (CTD 4.2.1.2.4)

203 種の酵素、受容体及びトランスポーターに対する R406 (10 $\mu\text{mol/L}$) の結合親和性及び酵素活性を指標とした生化学アッセイにより検討した結果、16 種の分子標的¹⁾に対して 50%以上の阻害が示された。8 種の心臓に発現する電位依存性イオンチャネルに対する R406 (最大 100 $\mu\text{mol/L}$) の作用を ATP 存在下でパッチクランプ法により検討した結果、hNa_v1.5 に対して 50%以上の阻害が示された。

3.2.4 各種キナーゼに対する作用 (CTD 4.2.1.2.5 (参考資料)、4.2.1.2.6 (参考資料))

388 種のキナーゼに対する R406 (10 $\mu\text{mol/L}$) の結合親和性を検討した結果、16 種のキナーゼ²⁾に対して Syk と同等以上に小さい K_d を示した。

139 種のキナーゼに対する R406 (0.001~10 $\mu\text{mol/L}$) の作用を、ATP 存在下で各分子標的のキナーゼ活性を指標とした生化学アッセイにより検討した結果、 IC_{50} の比較で 24 種のキナーゼ³⁾に対して Syk に対する効果と同等以上の阻害作用を示した。

3.2.5 Lyn、Aurora 及び Btk に対する作用 (CTD 4.2.1.2.7 (参考資料))

95 種のキナーゼに対する R406 (0.3~3 $\mu\text{mol/L}$) の作用を、ATP 存在下で各分子標的のキナーゼ活性を指標とした生化学アッセイにより検討した結果、R406 3 $\mu\text{mol/L}$ 添加時に 66 種の分子標的に対して 50%以上の阻害が示された。Syk に対する効果と同等以上の阻害作用が示されたキナーゼのうち Lyn、Aurora 及び Btk について追加の細胞アッセイを行った。

B 細胞に抗ヒト IgM 抗体による BCR の架橋刺激をし、Syk のリン酸化の標的である BLNK (Y96) 及び Lyn のリン酸化の標的である Syk (Y352) に対する R406 (0.08~2.0 $\mu\text{mol/L}$) の作用をウェスタンブロットにより検討した。その結果、R406 は濃度依存的に BLNK のリン酸化を阻害したが、R406 のいずれの濃度においても Syk のリン酸化の阻害はみられなかった。

A549 細胞を微小管重合阻害剤であるノコダゾールにより細胞周期を停止させ、系列希釈した R406 又は Aurora キナーゼ阻害薬である R648 を添加し、ヒストン H3 のリン酸化への影響を検討した。その結果、ヒストン H3 のリン酸化に対する EC_{50} は、R406 及び R648 でそれぞれ 4.33 及び 0.30 $\mu\text{mol/L}$ であった。

THP-1 細胞に系列希釈した R406 とともに、Syk 依存性シグナル伝達経路を活性化させる IgG 抗体、又は Btk 依存性シグナル伝達経路を活性化させる LPS を添加し、TNF α 産生量への影響を検討した。その結果、TNF α 産生量に対する R406 の EC_{50} は、IgG 抗体添加時及び LPS 添加時でそれぞれ 0.170 及び 2.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.2.6 VEGFR2 及び Ret に対する作用 (CTD 4.2.1.2.8 (参考資料)、4.2.1.2.9)

R406 の VEGFR2 に対する作用を、ATP 存在下での VEGFR2 による基質のリン酸化の阻害を指標とした生化学アッセイ (0.0006~10 $\mu\text{mol/L}$)、及び HUVEC 細胞の VEGFR2 の活性化の阻害を指標とした細胞アッセイ (0.009~20 $\mu\text{mol/L}$) により検討した。その結果、R406 の生化学アッセイにおける IC_{50} は 43 nmol/L であり、細胞アッセイにおける EC_{50} は 333 nmol/L であった。

¹⁾ アデノシン A3 受容体、FGFR1、FLT1、SRC、UGT1A1、YES1、PDE5、FAAH (ラット)、アデノシントランスポーター (ヒト、モルモット)、モノアミントランスポーター (ウサギ)、ROCK1、EGFR、5-リボキシゲナーゼ、カテプシン L、カテプシン S

²⁾ STK16、JAK2、FLT3、PDGFRB、MLK2、NEK6、GCN2、PLK4、IRAK3、RET、KIT、NEK5、PLK3、JAK3、MLK1、MLK3

³⁾ FLT3、FLT4、FLT1、MAP3K9、JAK2、RET、TNK2、SRC、TBK1、ULK3、CSF1R、AURKB、BMX、NTRK1、FGFR1、KDR (VEGFR)、LCK、FGFR3、LYN、MAPK10、YES1、TSSK1B、FYN、PLK3

R406 の Ret に対する作用を、ATP 存在下での Ret の自己リン酸化の阻害を指標とした生化学アッセイ (0.017~1000 nmol/L)、SK-N-SH 細胞及び TT 細胞の Ret の自己リン酸化の阻害を指標とした細胞アッセイ (0.003~2 μ mol/L) により検討した。その結果、R406 の生化学アッセイにおける IC₅₀ は 5 nmol/L であり、細胞アッセイにおける EC₅₀ は 80 nmol/L であった。

3.2.7 出血時間及び血栓形成に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.10 (参考資料))

雄性マウス (各群 5 例) に、R406 のベシル酸塩 (10、30 又は 100 mg/kg)、ASA (100 mg/kg) 又は溶媒 (70% PS、20% PEG-400、10% PG) を経口投与した 1 時間後に尾部先端を切断し、出血時間を測定した。その結果、出血時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、溶媒群で 78 $\pm$ 29 秒、ASA 群で 147 $\pm$ 51 秒、R406 のベシル酸塩 10、30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 57 $\pm$ 16、59 $\pm$ 12 及び 55 $\pm$ 20 秒であり、R406 のベシル酸塩のいずれの用量群でも溶媒群と比較して出血時間の延長は認められなかった。

雄性ラット (各群 6~13 例) を、①本薬 (7.9、24 又は 79 mg/kg) 及び ASA (11 mg/kg) (ASA 併用群)、②本薬 (7.9、24 又は 79 mg/kg) 及び ASA の溶媒 (0.1% CMC) (本薬単独群)、③本薬の溶媒 (0.1% CMC) 及び ASA (11 mg/kg) (ASA 単独群)、④本薬の溶媒及び ASA の溶媒を投与する群 (溶媒群) に分けた。本薬又は本薬の溶媒の経口投与から 95 分後に ASA 又は ASA の溶媒を静脈内投与し、その 25 分後に塩化鉄 (III) 処理により血栓形成を誘導した。血栓形成誘導前後に頸動脈にプローブを設置し、血流を測定した。また、血栓形成誘導から 10 分後に尾部先端を切開し出血時間を測定、血栓形成誘導から 60 分後に頸動脈を切除し血栓重量を測定した。その結果、頸動脈の血流⁴⁾ (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、溶媒群で 5.0 $\pm$ 2.34%、ASA 単独群で 26.1 $\pm$ 10.4%、本薬単独群 (10、30 及び 100 mg/kg) でそれぞれ 16.6 $\pm$ 9.01%、30.4 $\pm$ 11.7% 及び 38.2 $\pm$ 15.1%、ASA 併用群 (本薬 0、30 及び 100 mg/kg) でそれぞれ 70.8 $\pm$ 16.8%、55.4 $\pm$ 18.0% 及び 46.3 $\pm$ 12.9% であった。血栓重量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、溶媒群で 4.2 $\pm$ 0.46 mg、ASA 単独群で 3.6 $\pm$ 0.51 mg、本薬単独群 (7.9、24 及び 79 mg/kg) でそれぞれ 5.4 $\pm$ 0.48、3.7 $\pm$ 0.66 及び 3.9 $\pm$ 0.80 mg、ASA 併用群 (本薬 7.9、24 及び 79 mg/kg) でそれぞれ 2.5 $\pm$ 0.54、2.3 $\pm$ 0.35 及び 2.5 $\pm$ 0.60 mg であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 5 のとおりであった。

⁴⁾ エッチング時のピーク血流と測定時の最終 50 分間の平均血流を相対比較した割合 (%)

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	Irwin 法	R406 のベシル酸塩： 0 ^a 、5、15 及び 50 mg/kg 単回投与	経口 投与	50 mg/kg：接触反応、驚愕反 応、自発運動及び毛繕いの 低下、発声	4.2.1.3.1
心血管系	hERG チャネ ル安定発現 HEK293 細胞	hERG 電流	R406：2 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.3 (参考資料)
	カニクイザ ル(雄 1 群 4 例)	血圧、心拍 数、心電図 (テレメト リー法)	R406 のベシル酸塩： 0 ^a 、5、15 及び 50 mg/kg 単回投与	経口 投与	50 mg/kg：心拍数の減少	4.2.1.3.4
	SD ラット (雄 1 群 5～ 6 例)	血圧、心拍 数、心電図 (テレメト リー法)	本薬：0 ^b 、10、30 及 び 100 mg/kg 単回投与	経口 投与	10 mg/kg 以上：血圧上昇 100 mg/kg：QA 間隔及び PR 間隔延長	4.2.1.3.5 (参考資料)
呼吸系	SD ラット (雄 1 群 8 例)	呼吸数、一 回換気量 (プレチス モグラフ 法)	R406 のベシル酸塩： 0 ^a 、5、15 及び 50 mg/kg 単回投与	経口 投与	影響なし	4.2.1.3.2

a：TPGS/PG (40：60)

b：0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロプルパラベン水溶液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の ITP に対する薬理作用について

申請者は、Syk の生理機能及び本薬の ITP に対する薬理作用について、以下のように説明した。Syk は造血系細胞の全般に発現する非受容体型チロシンキナーゼであり、肥満細胞のヒスタミン放出やサイトカイン産生、マクロファージの食作用、破骨細胞の活性化、B 細胞の分化及び活性化等の役割を担う (J Exp Med 1997; 186: 1027-39、Trends Pharmacol Sci 2014; 35: 414-22 等)。ITP における血小板数の減少は、主にマクロファージが抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板を貪食することにより生じると考えられており、これに続く自己反応性 T 細胞の活性化及び B 細胞からの抗血小板自己抗体産生の亢進が ITP の病態を形成すると考えられている (最新医学 2013; 68: 1362-70、J Thromb Haemost 2009; 7: 322-9)。マクロファージでは、血小板上の抗血小板自己抗体の Fc 部分がマクロファージの FcγR に結合することにより下流にある Syk シグナルが活性化し、この Syk シグナルの活性化がオプソニン化された血小板の貪食及び破壊に重要な役割を果たすと考えられている (J Exp Med 1997; 186: 1027-39、Mol Cell Biol 1998; 18: 4209-20 等)。また、Syk 欠損マウスにおいて B 細胞の分化、成熟及び生存が障害されることから、Syk シグナルの活性化は抗血小板自己抗体産生に関与する B 細胞の活性化にも関与することが示唆されている (Trend Pharmacol Sci 2014; 35: 414-22、Int Immunol 2012; 24: 539-50 等)。

本薬は、小腸の ALP によって活性本体である R406 に変換される。*In vitro* 試験において、R406 はヒト、マウス及びラットの Syk 活性を阻害し、その IC₅₀ は各動物種で同程度であった。また、R406 はヒト由来のマクロファージの FcγR シグナル伝達及びヒト由来の B 細胞の BCR シグナル伝達を阻害した。*In vivo* 試験では、マウスに抗 CD41 抗体又は抗 CD42 抗体を投与することにより誘発される血小板数の減少に対する本薬の用量依存的な抑制効果が示された。血小板数減少抑制効果が認められた最小用量である本薬 40 mg/kg をマウスに投与したときの R406 の推定曝露量 (AUC_{0-∞}：11360 ng・h/mL) は、臨床推奨

用量である本薬 100 mg を BID 投与したときの定常状態での R406 の曝露量⁵⁾ (AUC_{0-24h}:9220~10080 ng・h/mL) と同程度であったことから、当該検討の結果を基に本薬をヒトに投与した際の有効性を推定することは可能と考える。

以上より、本薬は経口投与後に生成される R406 が Syk の活性を阻害し、マクロファージによるオプソニン化された血小板の貪食・破壊の抑制、及び B 細胞による抗血小板自己抗体産生の抑制を介して、ITP における血小板数減少に対する改善作用を示すと考える。

機構は、以下のように考える。In vitro 試験の結果から、本薬の代謝物である R406 が Syk 活性を阻害し、マクロファージの FcγR を介したシグナル伝達及び B 細胞における BCR シグナル伝達を阻害することが示された。In vivo 試験では、抗 CD41 抗体又は抗 CD42 抗体誘発性血小板減少モデルを用いた検討において、本薬の投与により用量依存的な血小板数の減少抑制効果が認められたことから、ITP 患者においてマクロファージによりオプソニン化された血小板の貪食・破壊の抑制作用を示すことが期待できると判断する。検討された血小板数減少モデルは、ITP における B 細胞の抗原特異的な活性化及び抗血小板自己抗体の産生誘導の病態を反映していないものの、in vitro 試験においてマクロファージ及び B 細胞の Syk 依存性シグナル伝達の阻害が同程度の濃度で認められたことを踏まえると、本薬は B 細胞による抗血小板自己抗体産生の抑制作用も発揮して血小板数減少の改善に寄与する可能性はある。

3.R.2 本薬の副次的薬理作用について

申請者は、本薬の副次的薬理作用について、以下のように説明した。Syk は造血系細胞全般に発現し、コラーゲン受容体を介した血小板活性化と関連することが知られていることから、R406 の血小板機能に対する作用を検討した。多血小板血漿を用いた in vitro 試験において、R406 (5 µmol/L) は、ADP による血小板活性化を阻害しない一方で、コラーゲンによる血小板活性化を阻害した (CTD 4.2.1.2.1)。マウスにおいて血漿中 R406 (非結合形) 濃度として 25 µmol/L に相当する用量まで出血時間の延長は観察されず、本薬は Syk シグナル経路を介した血小板活性化及びコラーゲン受容体を介した Syk シグナル経路の活性化を阻害するが (CTD 4.2.1.2.1)、その他の血小板凝集及び血液凝固経路で代償されることにより止血機能には影響しないと考える。

また、本薬のオフターゲット作用について、以下のように考える。各分子標的に対する作用を検討した試験において (CTD 4.2.1.2.4)、アデノシン A3 受容体に対して強い阻害作用 (K_i 値: 17 nmol/L) が示された。アデノシン A3 受容体欠損マウスでは炎症反応の抑制が確認されているが (Neuroscience 2002; 114: 523-7)、特段の懸念は想定されず、臨床上問題となる可能性は低いと考える。各種キナーゼに対する R406 の作用を検討した試験 (CTD 4.2.1.2.5~7) において、R406 は生化学アッセイにより多くのキナーゼに阻害作用を示したが、強い阻害作用が示されたキナーゼのうち Lyn、Aurora、Btk 並びに非臨床毒性試験や臨床試験で認められた安全性に関連が示唆される Ret 及び KDR (VEGFR) については細胞アッセイによる評価も行った結果、Ret を除き、生化学アッセイの結果と異なり、Syk に対する阻害作用と比較してそれらの標的に対する阻害作用は小さかった。上記以外で生化学アッセイにより Syk と同等以上の阻害作用が認められた標的分子のうち、FGFR3 及び SRC の阻害は骨形成に影響する可能性があり、また FLT1 (VEGFR1) 及び KDR (VEGFR2) の阻害は血圧に影響する可能性がある。FLT4、NTRK1 及び ULK3 の阻害は胎児発生に影響する可能性があり、細胞アッセイでも強い阻害作用が示されている Ret

⁵⁾ 本薬 100 mg BID 投与時: 日本人健康成人に本薬 100 mg を BID 反復経口投与したときの AUC_{0-24h} (「6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人における反復投与試験」の項参照)

についても同様に胎児発生に影響する（CTD 4.2.1.2.8）。上記以外で Syk と同等以上の阻害作用が認められた標的分子については、①細胞アッセイにおいて Syk の基質と該当標的分子の基質のリン酸化の阻害の程度には 4～50 倍以上の乖離があること（J Pharmacol Exp Ther 2006; 319: 998-1008）、②本薬の組織移行性の低い部位に発現が限局していること（J Comp Neurol 2005; 490: 119-32、Mol Hum Reprod 2004; 10: 433-44 等）、③遺伝子欠損動物の表現型に関する知見から懸念が想定されないこと（Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 13063-8、Mol Cell Biol 2002; 22: 5235-47 等）、④本薬の臨床試験で関連する有害事象が認められていないこと等から、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。R406 はコラーゲン受容体を介した血小板活性化を抑制するものの、生体での止血機能に影響は認められていないことから、ヒトで血小板凝集抑制作用が臨床上問題となる可能性は低いと判断するが、ヒトにおける出血症状の発現に関しては、「7.R.2.2 出血症状の発現抑制について」の項で引き続き検討する。R406 は Syk 以外のキナーゼを含む複数の分子標的に対しても阻害作用を示すことから、ヒトにおいて本薬のオフターゲット作用による影響が生じる可能性がある。影響が想定される骨形成、血圧上昇及び胎児発生に関する安全性については、引き続き非臨床毒性試験及び臨床的安全性の項で検討する（「5.5 生殖発生毒性試験」、「5.R.4 骨形成に与える影響について」、「7.R.3.1.3 高血圧について」の項参照）。

3.R.3 安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。心血管系に及ぼす本薬の影響について、サルに R406 のベシル酸塩 50 mg/kg を経口投与した際に血圧の上昇傾向が認められており、ラットでは本薬 10 mg/kg 以上を投与した際に血圧上昇が認められた。その機序の解明を目的とした探索的試験において、覚醒下ラットにおいて血漿中 R406 濃度が血圧変化と関連し（CTD 4.2.1.3.5）、麻酔下ラットにおいて R406 による血圧上昇が認められ、大腿動脈での血管抵抗の増加が示唆された一方で（CTD 4.2.1.3.7、4.2.1.3.8）、ラット摘出大動脈及びヒト摘出皮下動脈を用いた血管機能試験では、R406 は血管収縮を直接誘発しなかった（CTD 4.2.1.3.9、Br J Pharmacol 2014; 171: 2308-20）。麻酔下ラットでの血管内皮機能に及ぼす影響を検討した試験において、R406 は大腿動脈閉塞による反応性充血後の血流増加及びアセチルコリン誘発血管弛緩を阻害しなかった一方で、VEGF 誘発血管弛緩を阻害したこと（CTD 4.2.1.3.11）、ヒト微小血管内皮細胞において R406 が VEGF 刺激による NO 合成を阻害することが示されたことから（IC₅₀ : 0.34 µmol/L）（CTD 4.2.1.3.12）、本薬による血圧上昇は、R406 が VEGFR2 のキナーゼ機能及びその下流のシグナル伝達を阻害し、血管内皮における VEGF 介在性の NO 放出を阻害することにより血管抵抗を増加させることによるものと推察された。なお、麻酔下ラットで血圧上昇とともに心収縮力の低下が認められたこと（CTD 4.2.1.3.8）、ラット摘出心臓を用いた検討において R406 は 300 nmol/L まで冠血流量、心拍数及び心収縮力に影響を及ぼさなかったこと（CTD 4.2.1.3.10）から、血圧上昇は心拍出量の増加とは関連しないと考えた。サルにおいて血圧への影響が認められなかった最大用量（15 mg/kg）投与時の R406（非結合形）の C_{max}（30.6 ng/mL）は、最大臨床推奨用量である本薬 150 mg を BID 投与したときの R406（非結合形）の C_{max}⁶⁾（13.8 ng/mL）の約 2.2 倍と大きくなく、本薬の国内外の第Ⅲ相試験においても本薬投与時の有害事象として高血圧が高頻度に認められたこと等から、本薬の投与時には血圧上昇のリスクに注意する必要がある。

6) 本薬 150 mg を BID 投与時：外国人持続性/慢性 ITP 患者に本薬 150 mg を BID 反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h}（「6.2.3.1 海外第Ⅲ相試験」の項参照）並びに非結合形分率（98.3%）

機構は、血圧上昇の発現機序に関する申請者の説明は妥当であり、本薬の作用に起因する血圧上昇が懸念されることから、ヒトにおける安全性及び適切な注意喚起の内容については引き続き「7.R.3.1.3 高血圧について」の項で検討する必要があると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及び本薬の活性代謝物である R406 の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、ラット、ウサギ及びサルにおける本薬の定量下限はいずれの動物種でも 1 ng/mL、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける R406 の定量下限はいずれの動物種でも 1 ng/mL であった。また、本薬及び R406 の ¹⁴C-標識体投与後の生体試料中の放射能は、定量的全身オートラジオグラフィー又は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。なお、非臨床薬物動態試験においては、本薬、本薬のカルシウム塩、本薬の活性本体である R406 及び R406 のベシル酸塩が用いられたが、投与量はホスタマチニブ換算量及び R406 の遊離塩基換算量で記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.4（参考資料）、4.2.2.2.6（参考資料）、4.2.2.2.11（参考資料）、4.2.2.2.12（参考資料））

雌性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ及び雌性サルに本薬、ホスタマチニブのカルシウム塩又は R406 のベシル酸塩を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの R406 の PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬、ホスタマチニブのカルシウム塩又は R406 のベシル酸塩を
単回経口投与又は単回静脈内投与したときの R406 の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与化合物	投与量 (mg/kg)	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^a (%)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
マウス	経口	本薬	10	4/時点	0.25	2090	1360	1.14	60.1	—	—
			50	4/時点	0.25	14500	14200	1.26	125	—	—
	静脈内	R406 のベシル酸塩	1	4/時点	—	—	227	0.58	—	0.96	73.5
ラット	経口	R406 のベシル酸塩	5	4	1.13±0.60	502±97	2120±433	1.88±0.72 ^b	41.5±8.46	—	—
			50	4	1.50±0.58	6130±1790	27700±9980	2.11±0.68	54.2±19.5	—	—
	静脈内	R406 のベシル酸塩	1	4	—	—	1020±225	1.51±0.52	—	1.10±0.24	16.9±3.99
ウサギ	経口	ホスタマチニブのカルシウム塩	6.25	3	2.00±0.00	2580±191	20800±2860	5.75±2.12	39.7±5.45	—	—
			40	3	3.54±2.67	19000±7870	220000±34400	4.59±0.85	65.4±10.3	—	—
	静脈内	R406 のベシル酸塩	1	3	—	—	8390±659	3.41±0.67	—	0.32±0.08	1.99±0.16
サル	経口	R406 のベシル酸塩	15	3	1.00±0.00	2480±832	8390±2920	2.85±0.48	43.5±15.2	—	—
	静脈内	R406 のベシル酸塩	1	3	—	—	1290±277	3.09±0.78	—	1.16±0.15	13.4±3.27

—：算出せず

a：投与量で標準化した AUC_{0-∞} の R406 静脈内投与時に対する割合として算出

b：3 例

4.1.1 反復投与

4.1.1.1 マウス (CTD 4.2.3.2.2)

雌雄マウスに本薬を 13 週間 BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 マウスに本薬を 13 週間 BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} ^a (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
10	1	318	44	1296	303
	91	537	48	1747	434
30	1	1050	188	7274	990
	91	2326	220	18769	1441
100	1	6930	4147	45036	34244
	91	6460	2960	56063	36944
300	1	10990	14008	135395	117508
	91	8587	12664	152592	148524

3 例/採血時点

a : 投与 24 時間後の血漿中 R406 濃度を 0 として算出

4.1.1.2 ラット (CTD 4.2.3.2.6)

雌雄ラットに本薬を 26 週間 BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 ラットに本薬を 26 週間 BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
5	1	202	332	1382	2185
	182	291	540	2648	4959
17	1	1125	1938	8155	14582
	182	1414	2900	11738	28956
60/ 40 又は 30 ^a	1	6641	9128	49366	113685
	182	4265	6162	41832	55676

3 例/採血時点

a : 投与 12~27 日目に 40 mg/kg/日 (雄) 又は 30 mg/kg/日 (雌) へ減量

4.1.1.3 ウサギ (CTD 4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギに、本薬を 13 日間 (妊娠 7 日目から 19 日目まで) BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表9 ウサギに本薬を13日間BID反復経口投与したときのR406のPKパラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10	7	3985±514	36613±3737
	19	4336±759	38228±8519
22	7	8825±1246	92919±19444
	19	9663±2247	111105±48971
50	7	19121±4258	161095±18886
	19	26901±13410	248369±71858

4例

4.1.1.4 サル (CTD 4.2.3.2.8)

雌雄サルに、本薬を39週間BID反復経口投与したときのR406のPKパラメータは、表10のとおりであった。

表10 サルに本薬を39週間BID反復経口投与したときのR406のPKパラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
5	1	331±105	407±53	1902±538	2095±529
	273	318±45	432±71	1770±953	2378±666
17	1	2026±506	2044±499	12328±2595	14586±3952
	273	1422±593	1613±167	9853±5236	10251±2829
60/34 ^a	1	4410±1055	5209±1176	36819±13658	42471±12623
	273	1549±109	2049±529	11472±2150	16547±5595

4例

a: 投与92日目以降は34mg/kg/日へ減量

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿にR406をそれぞれ100～20000 ng/mL (最終濃度、以下同様)、100～10000 ng/mL、100～40000 ng/mL及び100～10000 ng/mLで添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ97.7%～99.2%、97.6%～98.1%、99.4%～99.6%及び98.3%～98.6%であった。

4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.3.4)

雄性有色ラットに本薬の¹⁴C-標識体20 mg/kgを単回経口投与したときの、投与1、4、8、24、96及び168時間後における各組織の放射能濃度が測定された (各時点1例)。放射能濃度は大部分の組織において投与1時間後に最高値を示し、投与24時間後までに定量下限濃度 (0.107 µg eq./g) 未満となった。血液中の放射能濃度は投与1時間後で最高値 (2.79 µg eq./g) を示し、投与8時間後には0.240 µg eq./g、投与24時間後には定量下限濃度未満となった。いずれかの時点で血液中の最高放射能濃度と比較して高い最高放射能濃度が認められた組織は、小腸 (53.8 µg eq./g)、肝臓 (11.5 µg eq./g)、盲腸 (9.12 µg eq./g)、脂肪 (白色: 7.59 µg eq./g、褐色: 4.39 µg eq./g)、眼 (ブドウ膜) (7.38 µg eq./g)、腎臓 (皮質: 6.42 µg eq./g、髄質: 3.60 µg eq./g)、膀胱 (5.93 µg eq./g)、副腎 (4.83 µg eq./g)、胃 (粘膜) (3.54 µg eq./g) 及び大腸 (3.11 µg eq./g) であった。中枢神経系組織中の放射能濃度は投与1時間後に大脳 (0.149 µg eq./g) 及び延髄 (0.109 µg eq./g) で定量可能であった以外は、いずれの測定時点においても定量下限濃度未満で

あった。投与 168 時間後まで定量可能な放射能が認められた組織は、ブドウ膜 (0.570 $\mu\text{g eq./g}$) 及び肝臓 (0.246 $\mu\text{g eq./g}$) であった。

雄性白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 1、8 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度が測定された (各時点 1 例)。血液中の最高放射能濃度と各組織中の最高放射能濃度の相対的な関係は、ブドウ膜における最高放射能濃度が血液中よりも低かったこと以外は有色ラットと概ね類似していた。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4)

妊娠ラット (各群 6 例) に本薬 2.5、6.25 又は 12.5 mg/kg を、妊娠 6 日目から 17 日目まで 12 日間 BID 反復経口投与後、妊娠 21 日目に同量の本薬を追加投与したとき、投与量によらず、投与 1 時間後の母動物における血漿中 R406 濃度は、胎児における血漿中 R406 濃度の 4.9~10.5 倍であった。

妊娠ウサギ (各群 4 例) に本薬 5、11 又は 25 mg/kg を、妊娠 7 日目から 19 日目まで 13 日間 BID 反復経口投与後、妊娠 29 日目に同量の本薬を追加投与したとき、投与 1 時間後の母動物における血漿中 R406 濃度は、胎児における血漿中 R406 濃度の 0.9~14.8 倍であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1 (参考資料)、4.2.2.4.3 (参考資料)、4.2.2.4.5 (参考資料)、4.2.2.6.2 (参考資料))

ウシ小腸由来の精製 ALP に本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、本薬はインキュベーション開始 15 秒後までに完全に R406 に加水分解された。精製 ALP の非存在下では、本薬の加水分解は認められなかった。

マウス、ラット及びサル肝ミクロソームに R406 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、NADPH 存在下で 37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、いずれの動物種でも主要代謝物として R529 (R406 のパラ-O-脱メチル体) が検出された。

本薬、R406 又は R529 を嫌気性条件下でサル腸内細菌と 37°C で 36 時間インキュベーションしたとき、R529 でのみ R567 (R406 の 3,5-ベンゼンジオール体) が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4.10 (参考資料))

雄性マウス (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中に本薬の未変化体は検出されず、主要な血漿中代謝物は R406 (63.4%、血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ に占める割合、以下同様) であった。その他の代謝物として R529 の O-グルクロン酸抱合体 (6.2%)、R406 の脱ジメチル体の O-ジグルクロン酸抱合体 (3.9%) 及び R406 の N-脱トリメトキシフェニル体 (2.4%) が認められた。

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中に本薬の未変化体は検出されず、主要な血漿中代謝物は R406 (73.4%) であった。その他の代謝物として R406 の N-グルクロン酸抱合体 (5.0%)、R529 の O-グルクロン酸抱合体 (4.7%) 及び R406 の N-脱ジメチルピリドオキサジノン体 (2.7%) が認められた。

雌性ウサギ（1例）に本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中に本薬の未変化体は検出されず、主要な血漿中代謝物は R406（83.1%）であった。その他の代謝物として R406 のメタ-O-脱メチル体の硫酸抱合体（6.7%）及び R529 の O-グルクロン酸抱合体（1.9%）が認められた。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物（CTD 4.2.2.4.9、4.2.2.4.10）

雌雄マウス（各 9 例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中には R406 の脱ジメチル体の O-ジグルクロン酸抱合体（雄：1.5%、雌：2.2%）（投与放射能に対する割合、以下同様）、R529 の O-グルクロン酸抱合体（雄：1.5%、雌：2.0%）、及び R529 の硫酸抱合体（雄：0.5%、雌：0.7%）、糞中には R406 の N-脱トリメトキシフェニル体（雄：31.9%、雌：21.8%）、R406 の N-脱ジメチルピリドオキサジノン体（雄：7.4%、雌：18.7%）、本薬の未変化体（雄：5.3%、雌：5.2%）、R529 の硫酸抱合体（雄：5.3%、雌：3.2%）、R406（雄：2.1%、雌：3.8%）、及び R529（雄：2.0%、雌：2.5%）が認められた。

雄性ラットに R406 の¹⁴C-標識体 15 mg/kg を単回経口投与又は R406 の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与（各投与経路 3 例（うち 1 例は胆管カニューレを留置））したときの尿中、糞中及び胆汁中の代謝物プロファイルを検討した（各検体 1 例）。投与 6 時間後までの尿中には R529 の O-グルクロン酸抱合体（経口投与 23%及び静脈内投与 24%、以下同順）（試料中に占める割合、以下同様）、及び R529 の硫酸抱合体と R406 の N-グルクロン酸抱合体の共溶出物（10%及び 12%）、投与 24 時間後までの糞中には R529（58%及び 50%）、R406（27%及び 12%）、及び R406 の N-グルクロン酸抱合体（8%及び 22%）、投与 0～2、2～6、6～12 及び 12～24 時間後における胆汁中には R529 の O-グルクロン酸抱合体（55～69%及び 61～71%）、及び R529 の硫酸抱合体と R406 の N-グルクロン酸抱合体の共溶出物（23～45%及び 20～23%）が認められた。

雌性ウサギ（3 例）に本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 6～24 時間後における尿中には R529 の O-グルクロン酸抱合体（2.0%）（投与放射能に対する割合、以下同様）、R529 の硫酸抱合体（0.6%）、R406 のメタ-O-脱メチル体の硫酸抱合体（0.5%）、及び R406 のメタ-O-脱メチル体の O-グルクロン酸抱合体（0.3%）が認められ、投与 48 時間後までの糞中には 2 種類の R406 のトリヒドロキシル体の O-ジグルクロン酸抱合体（41.2%及び 5.5%）、R406 の N-脱トリメトキシフェニル体（15.1%）、及び本薬の未変化体（5.5%）が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5.1（参考資料）、4.2.2.5.2（参考資料）、4.2.2.5.3（参考資料）、4.2.2.5.4）

雌雄マウス（各 9 例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は雄でそれぞれ 8.3%及び 82.9%、雌でそれぞれ 10.3%及び 82.4%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3 例）に R406 の¹⁴C-標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 6.0%、37.0%及び 46.7%であった。

雄性ウサギ（3 例）に本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 6.9%及び 84.4%であった。

胆管カニューレを留置した雄性サル（2例）に本薬 ^{14}C -標識体 12 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 4.6%、17.7%及び 68.9%であった。

4.4.2 乳汁移行性（CTD 4.2.3.5.3.1）

雌性ラット（各群 4 例）に本薬 1.25、6.25 又は 12.5 mg/kg を、着床から離乳まで BID 反復経口投与したとき、授乳 14 日目の 2 回目投与 2 時間後における血漿中に対する乳汁中の R406 濃度の比は投与量によらず 5.5～9.9 であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 組織分布について

機構は、組織分布試験（「4.2.2 組織分布」の項参照）において、有色ラットのブドウ膜で血液中より高濃度の放射能が認められ、投与 168 時間後まで放射能が定量可能であったことから、メラニン含有組織に本薬又は本薬の代謝物が分布及び蓄積することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与した組織分布試験において、投与 1～8 時間後の眼（ブドウ膜）に血液中の最高放射能濃度を超える濃度の放射能が検出され、放射能の消失遅延が認められた。ブドウ膜に分布した放射能の消失は他の組織より緩やかであるが、消失は確認されているため、本薬又は本薬の代謝物には可逆的なメラニン親和性があると考えた。そのため、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織（眼及び皮膚）への分布及び蓄積が安全性上問題となる可能性について、非臨床試験及び臨床試験成績から考察した。

サルを用いた本薬の 13 又は 39 週間反復投与毒性試験及び R406 のベシル酸塩の 4 週間反復投与毒性試験では、ヒトに本薬を最大臨床推奨用量投与時の R406 の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の約 1.0～4.6 倍に相当する用量投与時まで眼及び皮膚の眼科学的又は病理学的異常は認められなかった（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）。また、マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験では、R406 は最高濃度の 10 mg/L まで光毒性は認められなかった。

国内外の第Ⅲ相試験の安全性情報を用いて、MedDRA SOC「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に該当した事象を評価した結果、「眼障害」に関連する有害事象は、海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）では本剤群で 4.9%（5/102 例）、プラセボ群で 4.2%（2/48 例）、海外第Ⅲ相試験の本剤投与期（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）では 6.2%（9/146 例）に認められ、国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の第Ⅰ期では認められず、本剤投与期では 9.1%（3/33 例）に認められた。また、「皮膚および皮下組織障害」に関連する有害事象は、海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）では本剤群で 17.6%（18/102 例）、プラセボ群で 10.4%（5/48 例）、海外第Ⅲ相試験の本剤投与期（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）では 30.8%（45/146 例）に認められ、国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の第Ⅰ期では本剤群 18.2%（4/22 例）、プラセボ群 8.3%（1/12 例）、本剤投与期では 42.4%（14/33 例）に認められた。R788-1301 試験で認められたこれらの眼及び皮膚に関連する有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、高度の事象は認められなかった。海外第Ⅲ相試験では、眼及び皮膚に関連する高度の有害事象が 4 例 6 件に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、治験薬の用量を変更せず投与継続可能であった。また、発現時期別の有害事象の発現状況を評価した結果、本薬の長期投与により眼及び皮膚に関する有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

以上より、本薬の非臨床試験及び臨床試験において、メラニン含有組織である眼及び皮膚に関する毒性所見又は治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められておらず、メラニン含有組織への本薬又は本薬の代謝物の分布及び蓄積が、本剤の臨床使用において安全性上の問題となる可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の第Ⅲ相試験における眼及び皮膚に関連する有害事象の発現割合は本剤群でプラセボ群よりも高く、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布又は蓄積がこれらの副作用の発現に関与している可能性は否定できない。しかしながら、国内外の第Ⅲ相試験で認められた眼及び皮膚関連の有害事象の多くが重症度が軽度の有害事象であること、本薬を長期投与したときに発現割合が増加する傾向は認められていないこと等を踏まえると、メラニン含有組織への本薬又は本薬の代謝物の分布及び蓄積が、本剤の臨床使用において安全性上の問題となる可能性は低いと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（光毒性試験、免疫毒性試験、不純物に関する試験等）の成績が提出された。毒性試験においては、本薬、ホスタマチニブのカルシウム塩又は本薬の活性本体である R406 のベシル酸塩が用いられたが、投与量はホスタマチニブ換算量及び R406 の遊離塩基換算量として記載する。また、十分な R406 の曝露下で毒性評価を行うため、主要な毒性試験は BID 反復経口投与で実施された。

5.1 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、R406 のベシル酸塩を用いたマウス小核試験の用量設定試験の結果から R406 の急性毒性が評価された（表 11）。R406 の概略の致死量は 400 mg/kg と推察された。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	経口	0 ^a 、200 ^b 、400 ^c	死亡：400（雄 1/3 例） ≥200：運動失調、嗜眠 400：立毛、部分的閉眼、衰弱（雄）、 異常呼吸（雄）	400	4.2.3.1.1

a：TPGS/PG（40：60）

b：200 mg/kg を単回経口投与

c：溶媒又は 200 mg/kg を BID 反復経口投与

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験、ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験、ラットを用いた 13 週間又は 26 週間反復投与毒性試験、サルを用いた 28 日間反復投与毒性試験、サルを用いた 13 週間又は 39 週間反復投与毒性試験が実施された（表 12）。主な所見として、造血器毒性、骨・軟骨毒性（歯牙への影響を含む）、AST、ALT 等の肝機能パラメータの高値が認められた。ラットを用いた本薬の 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量（17 mg/kg/日）における R406 の AUC_{0-24h} は 11738 ng・h/mL（雄）

及び 28956 ng・h/mL (雌)、サルを用いた本薬の 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (17 mg/kg/日) における R406 の AUC_{0-24h} は 9853 ng・h/mL (雄) 及び 10251 ng・h/mL (雌) であり、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 150 mg を BID 投与したときの R406 の AUC_{0-24h}⁶⁾ (11000 ng・h/mL) と比較して、ラットで約 1.1 倍 (雄) 及び約 2.6 倍 (雌)、サルで雌雄ともに約 0.9 倍であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	経口	13 週間	本薬: 0 ^b 、 10、30、100、 300	≥30: 小葉中心性肝細胞肥大 (雄) ≥100: 骨髓減少 (雌)、脾臓リンパ球減少 (雌) 300: 肝臓重量高値・脾臓重量低値、骨髓減少、肝: 小葉中心性肝細胞肥大	100	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (SD)	経口	28 日間 + 休薬 14 日間	R406 のベ シル酸塩: 0 ^c 、10、30、 100	≥10: リンパ球数低値 (雄)、脾臓重量低値 (雌) ≥ 30: 白血球数低値、リンパ球数低値、AST 高値、ALT・ ALP 高値 (雌)、肝臓重量・脾臓重量・胸腺重量低 値、骨髓細胞密度減少 100: ALT 高値 回復性: あり	10	4.2.3.2.3
雌雄 ラット (SD)	経口	28 日間 + 休薬 14 日間	ホスタマチ ニブのカル シウム塩: 0 ^b 、2.5、10、 30、100/50 ^d	死亡・瀕死屠殺: 100/50 (雌 2/10 例) ≥10: 肝臓重量 (雌)・脾臓重量 (雄)・胸腺重量 (雌) 低値 ≥30: 白血球数・赤血球数・ヘモグロビン (雌)・ヘ マトクリット (雌)・リンパ球数・好酸球数・好塩基 球数 (雌) 低値、血小板数 (雄)・赤血球容積分布幅 高値、アルブミン・総タンパク低値 (雌)、カルシウ ム低値 (雌)、AST (雌)・ALT (雌)・ALP (雄) 高値、腎臓重量 (雌)・肝臓重量・下垂体重量 (雌)・ 脾臓重量・胸腺重量低値、骨髓細胞密度減少、肺泡マ クロファージ増加 100 (雄)、100/50 (雌): 立毛、消瘦、蒼白、活動性 低下、皮膚緊張度の低下、異常な摂食行動、部分的閉 眼、元気消失、円背位、正向反射の低下、摂餌量及び 体重の低値、ヘモグロビン・ヘマトクリット・好塩基 球数低値、血小板数高値、APTT 短縮、アルブミン・ 総タンパク・グロブリン (雄) 低値、カルシウム低 値、AST・ALT・ALP (雌) 高値、尿中結晶の増加、 心臓重量 (雄)・腎臓重量・肝臓重量・下垂体重量・ 前立腺重量・精巣重量・甲状腺重量・子宮重量低値、 大腿骨頭の軟骨異形成、胃粘膜の変性・鉍質沈着 回復性: あり	10	4.2.3.2.4
雌雄 ラット (SD)	経口	28 日間 + 休薬 14 日間	本薬: 0 ^b 、5、 17、60	≥5: 骨髓細胞数低値 (雌) ≥17: 白血球数 (雄)・リンパ球数低値 (雄)、ALT 高値 (雌) 60: 被毛の汚れ、被毛の部分的菲薄化・消失、消瘦 (雌)、摂餌量及び体重の低値 (雌)、白血球数・赤 血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球 数・好酸球数・好塩基球数低値、赤血球容積分布幅・ 血小板数高値、グルコース (雄) 低値、アルブミン (雌)・総タンパク・グロブリン (雄) 低値、カルシ ウム (雌) 低値、AST・ALT・ALP 高値、骨髓細胞数 低値、大腿骨頭部周囲の淡色物質、大腿骨頭の軟骨 異形成、骨髓細胞密度減少 回復性: あり	17	4.2.3.2.5

表 12 反復投与毒性試験 (続き)

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週間 又は 26 週間 ＋ 休薬 4 週間	本薬: 0 ^b 、5、 17、60/40 ^e 又は 60/30 ^e	13 週間投与群 ≥17: 白血球数・赤血球数 (雌)・リンパ球数低値 60/40 (雄) 又は 60/30 (雌): 皮膚緊張度の低下、乏毛、脱毛、乾燥した赤色/茶色/黒色/黄色物質の付着、蒼白、削瘦、切歯不正咬合、切歯破損、体重増加量の低値、体重減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・好酸球数低値、赤血球容積分布幅・血小板数高値、グルコース低値 (雌)、アルブミン (雌)・総タンパク・グロブリン (雄) 低値、カルシウム (雌) 低値、リン (雄) 高値、AST・ALT (雄)・ALP (雌) 高値、コレステロール低値 (雄)、胸腺の小型化、骨髓細胞密度減少 回復性: あり 26 週間投与群 ≥5: リン高値 (雄)、副腎の空胞化 ≥17: 白血球数・赤血球数・ヘモグロビン (雌)・ヘマトクリット (雌)・リンパ球数低値、赤血球容積分布幅 (雌)・血小板数高値、クロール高値 (雌)、骨髓細胞密度減少 60/40 (雄) 又は 60/30 (雌): 乏毛、脱毛、薄毛、被毛汚染、乾燥した赤色/茶色/黒色物質の付着、切歯不正咬合、切歯破損、体重増加量の低値 (雌)、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、赤血球容積分布幅高値、ナトリウム (雌)・カリウム (雌) 高値、グルコース低値 (雌)、アルブミン (雌)・総タンパク (雌)・グロブリン (雌) 低値、カルシウム低値 (雌)、AST (雌)・ALT (雄)・ALP (雌) 高値、トリグリセリド (雌) 低値、副腎の変色領域、胸腺の小型化 回復性: あり	17	4.2.3.2.6
雌雄 カニ クイ ザル	経口	28 日間 ＋ 休薬 14 日間	R406 のベ シル酸塩: 0 ^f 、0 ^e 、10、 30、100	≥30: リンパ球数低値 (雌)、骨髓細胞密度減少 100: 血小板数高値 回復性: あり	100	4.2.3.2.7
雌雄 カニ クイ ザル	経口	13 週間 又は 39 週間＋ 休薬 4 週間	13 週間投 与群 本薬: 0 ^b 、5、 17、60 39 週間投 与群 本薬: 0 ^b 、5、 17、60/34 ^g	13 週間投与群 ≥17: 体重の低値 (雌)、骨髓細胞密度減少 60: 軟便、液状便、蒼白、円背位、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球数・単球数 (雌) 低値、赤血球容積分布幅・血小板数・網状赤血球数 (雌) 高値、ALT (雄)・ALP (雄) 高値、コレステロール (雌) 高値 回復性: あり 39 週間投与群 瀕死屠殺: 60/34 (雄 2/4 例) ^h 60/34: 白血球数高値 (雄)、ヘモグロビン低値 (雄)、好中球数高値 (雄)、骨髓細胞密度減少 (雌) 回復性: あり	17	4.2.3.2.8

a: 溶媒又は各被験物質の各用量の半量を BID 反復投与

b: 0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロピルパラベン水溶液、c: TPGS/PG (40:60)

d: 雌動物は一般状態の悪化により、投与 5～7 日目に 50 mg/kg/日に減量。

e: 一般状態の悪化により、投与 12～27 日目に 40 mg/kg/日 (雄) 又は 30 mg/kg/日 (雌) に減量。

f: 水、g: 一般状態の悪化により、投与 14 週目から 34 mg/kg/日に減量。

h: 瀕死屠殺例では、暗色便、蒼白、活動性低下、衰弱、うずくまり、食欲減退、冷感、部分的閉眼、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、網状赤血球数の高値、腎臓・肝臓・下垂体・肺・脾臓・胃・十二指腸から結腸・脾臓・骨髓・膀胱の蒼白、盲腸から直腸の暗色内容物が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験として、マウス骨髄小核試験が実施された（表 13）。いずれの試験結果も陰性であったことから、申請者は、本薬、ホスタマチニブのカルシウム塩又は R406 のベシル酸塩は遺伝毒性を有しないと判断した。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	本薬： 1回目：0 ^a 、1.5、5.0、15、50、150、 500 ^b 、1500 ^b 、5000 ^b 2回目：0 ^a 、50、150、500、1500、 5000 ^b	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9＋	本薬： 1回目：0 ^a 、1.5、5.0、15、50、150、 500 ^b 、1500 ^b 、5000 ^b 2回目：0 ^a 、50、150、500 ^b 、1500 ^b 、 5000 ^b		
	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	ホスタマチニブのカルシウム塩： 1回目：0 ^a 、1.5、5.0、15、50、150、 500 ^b 、1500 ^b 、5000 ^b 2回目：0 ^a 、50、150、500 ^b 、1500 ^b 、 5000 ^b	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9＋	ホスタマチニブのカルシウム塩： 1回目：0 ^a 、1.5、5.0、15、50、150、 500 ^b 、1500 ^b 、5000 ^b 2回目：0 ^a 、50、150、500 ^b 、1500 ^b 、 5000 ^b		
	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	R406 のベシル酸塩： 1回目：0 ^a 、1.5、5.0、15、50、150、 500 ^b 、1500 ^b 、5000 ^b 2回目：0 ^a 、50、150、500 ^b 、1500 ^b 、 5000 ^b	陰性	4.2.3.3.1.3
			S9＋	R406 のベシル酸塩： 1回目：0 ^a 、1.5、5.0、15、50、150、 500 ^b 、1500 ^b 、5000 ^b 2回目：0 ^a 、50、150、500 ^b 、1500 ^b 、 5000 ^b		
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9＋ (4 時間)	R406 のベシル酸塩：0 ^a 、50、100、 200、400 ^b 、420 ^b 、440 ^b 、460 ^b 、480 ^b 、 500 ^b	陰性	4.2.3.3.1.4
			S9－ (4 時間)	R406 のベシル酸塩：0 ^a 、50、100、 200、400 ^b 、420 ^b 、440 ^b 、460 ^b 、480 ^b 、 500 ^b		
			S9－ (20 時間)	R406 のベシル酸塩：0 ^a 、50、100、 200、400 ^b 、420 ^b 、440 ^b 、460 ^b 、480 ^b 、 500 ^b		
<i>in vivo</i>	マウス小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄		R406 のベシル酸塩：0 ^c 、20、60、 200 (24 時間) 0 ^c 、200 (48 時間)	陰性	4.2.3.3.2.1

a : DMSO

b : 沈殿が認められた。

c : TPGS/PG (40 : 60)

5.4 がん原性試験

マウスを用いた 104 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験（表 14）が実施された。本薬の投与に起因する腫瘍性病変の発現は認められなかったことから、本薬にがん原性はないものと判断された。ラットを用いたがん原性試験において評価された最高用量における R406 の AUC_{0-24h} は雄で 8118～16432 ng・h/mL、雌で 11024～15244 ng・h/mL であり、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 150 mg を BID 投与したときの R406 の AUC_{0-24h} ⁶⁾（11000 ng・h/mL）と比較して約 0.7～1.5 倍であった。

また、申請者は、マウスを用いた 104 週間がん原性試験における 500/250 mg/kg/日投与群では、70 週程度で投与が終了しており、適切ながん原性評価には投与期間が不足していると考え、非発がん量としては 150 mg/kg/日も考慮し、安全域について考察した（「5.R.3 がん原性試験における安全域について」の項参照）。

表 14 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な病変		非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	経口	104 週間	本薬：0 ^b 、0 ^c 、 50、150、 500/250 ^d 、 1200 ^e	腫瘍性病変	特記所見なし	500/250 又は 150	4.2.3.4.1.1
				非腫瘍性病	骨成長板の肥厚		
雌雄 ラット (SD)	経口	104 週間	本薬： 雄：0 ^c 、10、 25、45 ^f 、80 ^g 雌：0 ^c 、5、 12、24 ^h 、40 ⁱ	腫瘍性病変	特記所見なし	雄：45 雌：24	4.2.3.4.1.2
				非腫瘍性病	骨成長板の肥厚、 大腿骨頭関節面の 変性、歯牙形成不 全		

a：溶媒又は本薬の各用量の半量を BID 反復投与

b：水

c：0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロピルパラベン水溶液

d：352 日目から 250 mg/kg/日に減量。雄は 515 日目に投与を中止し、555 日目に剖検。雌は 449 日目に投与を中止し、494 日目に剖検。

e：雄は 7 日目に投与を中止し、14 日目に剖検。雌は 20 日目に投与を中止し、44 日目に剖検。

f：612 日に投与終了。

g：95 日目に安楽死させた。

h：619 日目に投与終了。

i：410 日目に投与終了。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、一般生殖能試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、幼若ウサギを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された（表 15）。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では本薬の催奇形性を示唆する所見や胚致死作用が認められ、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、ほ乳期間中の出生児の生存率の低値が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験での胎児に対する無毒性量（5 mg/kg/日）における R406 の AUC_{0-24h} （992 ng・h/mL）は、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 150 mg を BID 投与したときの R406 の AUC_{0-24h} ⁶⁾（11000 ng・h/mL）と比較して約 0.09 倍であり、本薬の臨床使用時において胚・胎児毒性や出生児に対する影響が否定できないことから、申請者は、添付文書において妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とし、妊娠可能な女性に対しては本薬投与中及び最終投与後一定期間

は適切な避妊を行うよう注意喚起することとした。また、授乳婦に対しては本薬投与中は授乳しないことが望ましい旨注意喚起することとした。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	交配前 28 日～剖検前日	本薬：0 ^b 、5、14、40	特記すべき所見なし	一般毒性：40 生殖能：40	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (SD)		交配前 15 日～妊娠 7 日	本薬：0 ^b 、5、11、25	25：受胎率・妊娠率低値、着床後胚死亡率高値	一般毒性：25 生殖能：11	
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日	本薬：0 ^b 、5、12.5、25	母動物： 25：体重低値、妊娠子宮重量低値 胚・胎児： ≥12.5：骨格奇形・変異の増加 25：着床後胚死亡率高値、胎児体重低値、骨化遅延、浮腫、内臓奇形（腕頭動脈の無発生、腎盂及び尿管の拡張等）	母動物 一般毒性：12.5 生殖能：12.5 胚・胎児：5	4.2.3.5.2.3
	雌ウサギ (New Zealand White)	経口	妊娠 7～19 日	本薬：0 ^b 、10、22、50	母動物： 50：死亡（1/23 例）、早産 胚・胎児： ≥22：内臓奇形（腎臓の無発生・位置異常・回転異常、癒合腎、腕頭動脈の無発生等） 50：着床後胚死亡率高値、胎児体重低値	母動物 一般毒性：22 生殖能：22 胚・胎児：10	4.2.3.5.2.4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～授乳 20 日	本薬：0 ^b 、2.5、12.5、25	母動物： 25：摂餌量・体重増加量低値 F1 出生児： ≥12.5：生存率低値、体重低値 25：性成熟遅延、下部正中線の白色化、浮腫、離乳後の脱水・足の腫脹、精巣・精巣上体重量の低値、泌尿生殖器系の形態異常、平均黄体数・着床痕数・F2 生存胎児数低値、F2 胎児体重高値	母動物 一般毒性：12.5 生殖能：12.5 F1 出生児：2.5	4.2.3.5.3.1
新生児を用いた試験	雌雄ウサギ (9 週齢) (New Zealand White)	経口	4 週間	本薬：0 ^b 、10、30、60	瀕死屠殺：60（雄 1/10 例） ≥10：ALP 高値（雌）、総ビリルビン高値、卵胞の変性・壊死 ≥30：ALP 高値、赤血球分布幅高値、血小板数高値（雄）、脾臓重量低値（雄）、骨髓細胞密度減少、成長板異形成・骨折 60：体重増加量低値（雄）、ALT 高値、GLDH 高値（雌）、リン低値（雄）、リンパ球数低値、脾臓・副腎（雌）・胸腺重量低値、関節軟骨の変性	<10	4.2.3.5.4.2

a：溶媒又は本薬の各用量の半量を BID 反復投与

b：0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロピルパラベン水溶液

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

R406 のベシル酸塩を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され（表 16）、R406 のベシル酸塩は光毒性を有しないと申請者は判断した。

表 16 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	UV-A 照射 (5J/cm ²) あり・なしの条件下で R406 のベシル酸塩 0.06～10 mg/L を 2.5 時間曝露させ細胞生存率を算出	光毒性なし	4.2.3.7.7.1

5.6.2 免疫毒性試験

本薬の免疫機能に与える影響を評価するため、3 種類の宿主抵抗性マウスモデルを用いた *in vivo* 免疫毒性評価が実施された（表 17）。いずれの試験においても明確な免疫毒性は認められなかった。

表 17 免疫毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法 ^a	結果	添付資料 CTD
免疫毒性試験	連鎖球菌宿主抵抗性マウスモデル	本薬 0 ^b 、20、50、80 mg/kg/日を 27 日間経口投与後、連鎖球菌を感染。	体重、脾臓重量、肺重量に影響なし。肺における除菌作用に減弱なし。	4.2.3.7.2.1 (参考資料)
	インフルエンザウイルス宿主抵抗性マウスモデル	本薬 0 ^b 、20、50、80 mg/kg/日を 28 日間経口投与。投与開始 7 日後にインフルエンザウイルスを感染。	体重、肺重量、抗インフルエンザ IgG 抗体に影響なし。80 mg/kg/日投与群では、脾臓重量低値、及び感染 6 日目のウイルス力価の上昇が認められた。	4.2.3.7.2.2 (参考資料)
	リステリア菌宿主抵抗性マウスモデル	本薬 0 ^b 、10、30、60 mg/kg/日を 28 日間経口投与。投与開始 21 日後にリステリア菌を感染。	体重に影響なし。30 mg/kg/日以上投与群で脾臓重量低値が認められたが、除菌作用に影響なし。	4.2.3.7.2.3 (参考資料)

a：媒体又は本薬の各用量の半量を BID 反復投与

b：0.1% CMC Na、0.1%メチルパラベン、0.02%プロピルパラベン水溶液

5.6.3 不純物に関する試験

本薬に含有される潜在的な不純物について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された（表 18）。Ames 試験で陽性が認められた不純物B* は、TTC 未満の値で管理される。

また、R406、不純物C*及び不純物A* が ICH Q3A 及び ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物に該当するが、規格及び試験方法で定められた規格値での安全性については、実施済みの非臨床安全性試験の結果や公表文献から問題はないものと判断された。

表 18 不純物に関する試験

被験物質	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	試験成績	添付資料 CTD
不純物B*	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA/pKM101</i>	S9－	0 ^a 、16、50、160、500、1600 ^b 、 5000 ^b	S9+の TA100 株 で陽性	4.2.3.7.6.1 (参考資料)
			S9+	0 ^a 、16、50、160、500、1600 ^b 、 5000 ^b		
不純物D*	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA/pKM101</i>	S9－	0 ^a 、0.5、1.6、5、16、50、160、 500 ^b 、1600 ^b 、5000 ^b	陰性	4.2.3.7.6.2
			S9+	0 ^a 、0.5、1.6、5、16、50、160、 500 ^b 、1600 ^b 、5000 ^b		
不純物E*	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA/pKM101</i>	S9－	0 ^a 、0.16、0.5、1.6、5、16、 50、160、500 ^b 、1600 ^b 、2300 ^b	陰性	4.2.3.7.6.3
			S9+	0 ^a 、0.16、0.5、1.6、5、16、 50、160、500 ^b 、1600 ^b 、2300 ^b		
不純物F*	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA/pKM101</i>	S9－	0 ^a 、0.16、0.5、1.6、5、16、 50、160 ^b 、500 ^b 、1600 ^b	陰性	4.2.3.7.6.4
			S9+	0 ^a 、0.16、0.5、1.6、5、16、 50、160 ^b 、500 ^b 、1600 ^b		
不純物G*	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0 ^a 、10、25、50、75、150、 300、600、1200、2500 ^b 、5000 ^b	陰性	4.2.3.7.6.5
			S9+	0 ^a 、10、25、50、75、150、 300、600、1200、2500 ^b 、5000 ^b		
不純物H*	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス 菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0 ^a 、10、25、50、75、150、 300、600、1200 ^b 、2500 ^b 、5000 ^b	陰性	4.2.3.7.6.6
			S9+	0 ^a 、10、25、50、75、150、 300、600、1200 ^b 、2500 ^b 、5000 ^b		

a : DMSO

b : 沈殿が認められた。

5.6.4 APOE*3 Leiden マウスへのロスバスタチン併用投与試験

広範な動脈硬化性プラークを形成する APOE*3 Leiden マウスを用いた薬理試験において、本薬とロスバスタチンの併用投与により、それぞれの単独投与と比較して死亡及び肝機能障害の毒性所見の増強が認められたため（社内資料）、その発生機序を解明するための試験が実施された（表 19）。その結果について、併用投与によりロスバスタチンの排泄トランスポーターである BCRP が阻害され、ロスバスタチン濃度が上昇したことが原因であると申請者は考察した。

表 19 併用投与試験

試験系	投与経路	投与期間	投与群	主な所見	添付資料 CTD
雌マウス (APOE*3 Leiden)	経口	最大 5 日	1 群：通常食対照群 2 群：西洋食対照群 3 群：西洋食＋本薬 0.3% (w/w)＋ロスバスタチン 0.0046% (w/w) 4 群：西洋食＋本薬 0.3% (w/w) 5 群：西洋食＋ロスバスタチン 0.0046% (w/w)	3 群：衰弱、運動失調、立毛、体重・摂餌量低値、AST・ALP・ γ -GTP・ビリルビン高値、肝臓重量高値、脾臓重量低値、肝臓大型化、肝細胞肥大・単細胞壊死 4 群：脾臓重量低値 5 群：体重低値、肝重量高値、肝細胞単細胞壊死	4.2.3.7.7.2 (参考資料)

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本剤の臨床使用を妨げる程の問題は認められていないと判断した。反復投与毒性試験において、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 150 mg を BID 投与したときの R406 の曝露量⁶⁾と同程度の曝露量で、造血器毒性、骨・軟骨毒性（歯牙への影響を含む）、AST、ALT 等の肝機能パラメータの高値が認められたことから（ラットを用いた本薬の 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量における R406 の曝露量で約 1.1 倍（雄）及び約 2.6 倍（雌）、サルを用いた本薬の 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量における R406 の曝露量で雌雄ともに約 0.9 倍）、臨床使用時にはこれらの組織及び臓器に関連する副作用の発現に注意が必要と考える。

5.R.1 骨髓造血細胞に対する影響について

機構は、サルを用いた R406 のベシル酸塩の 28 日間反復投与毒性試験で無毒性量と申請者が判断した用量（100 mg/kg/日）においても骨髓の造血系細胞の減少や赤血球数、白血球数の低値が散見されたことから、当該無毒性量の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。無毒性量と判断した用量以下の用量において、本薬の薬理作用に起因すると考えられる骨髓及び造血系細胞への影響が認められたものの、比較的軽度で回復性を有する変化であり、一般状態や動物の体重等への影響は認められなかったことから、これらの変化を毒性とは判断せず、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日が妥当であると判断した。

機構は、本試験の無毒性量を 100 mg/kg/日とすることは可能と判断するが、当該無毒性量投与時の R406 の曝露量は臨床使用時における曝露量と大きな乖離がなく、臨床使用時においても同様の造血系細胞への影響は生じると推定されることから、ヒトにおける造血系細胞への影響については、「7.R.3.1.2 好中球減少について」の項で引き続き検討する。

5.R.2 創傷治癒等への影響について

機構は、R406 が VEGFR の阻害作用も有することが示唆されていることから、血管新生阻害に起因した創傷治癒の遅延等が生じる可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。R406 は生化学アッセイにおいて VEGFR2 に対する強い阻害作用を示したものの、細胞アッセイでは阻害作用は相対的に弱く（「3.2.6 VEGFR2 及び Ret に対する作用」の項参照）、R406 の EC₅₀（157 ng/mL）はヒトに最大臨床推奨用量である本薬 150 mg を BID 投与したときの R406（非結合型）の C_{max}⁶⁾（13.8 ng/mL）と比較して約 11 倍の乖離があった。ラットを用いたホスタマチニブのカルシウム塩又は本薬の反復投与毒性試験や幼若ウサギを用いた本薬の 4 週間反復投与毒性試験においては、R406 による VEGFR2 阻害に伴う血管新生阻害に起因すると考えられる大腿骨頭

の軟骨形成異常や成長板異形成が認められたものの、いずれも本薬の最大臨床推奨用量投与時の曝露量⁶⁾と比較してラットでは約 4.8～8.0 倍、幼若ウサギでは約 11～25 倍高い曝露条件下のみで認められた。本薬のこれまでの国内外の臨床試験においても創傷治癒等への影響を示唆する有害事象は認められていないことも踏まえると、R406 による VEGFR の阻害作用に基づく影響が生じる可能性は低いと考える。

機構は、R406 による VEGFR の阻害作用に基づく創傷治癒等への影響が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と考える。

5.R.3 がん原性試験における安全域について

機構は、ラット 104 週間がん原性試験（「5.4 がん原性試験」の項参照）では、最大耐量までの検討が実施され、陰性結果が得られているものの、その安全域はほぼ 1 倍であることから、十分な安全域は得られていないことに関して情報提供を行う必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本試験では、雌雄ともに高用量群（雄：80 mg/kg/日、雌：40 mg/kg/日）で体重が大きく減少し、最大耐量を超えたと判断し、早期（雄の 80 mg/kg/日では投与 95 日目、雌の 40 mg/kg/日では投与 410 日目）に本薬の投与を中止したため、十分な安全域を得ることができなかった。しかしながら、ラットを用いた本薬の 26 週間反復投与毒性試験では、雄の 60/40 mg/kg/日群（安全域：3.8 倍）及び雌の 60/30 mg/kg/日群（安全域：5.1 倍）においても増殖性病変の増加は認められなかったこと、マウス 104 週間がん原性試験において、本薬のがん原性を示唆する所見が認められておらず、500/250 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日投与時における安全域はそれぞれ 5.4～20 倍及び 1.2～7.1 倍であったこと等を考慮すると、ヒトにおける本薬のがん原性の懸念は低いものとする。ラット 104 週間がん原性試験において十分な安全域が得られていないことについては、インタビューフォームを用いて情報提供する。

機構は、以下のように考える。本薬のがん原性の懸念が低いとする申請者の説明は概ね妥当であるものの、提示された試験成績から本薬のがん原性に対する十分な安全性が示されたとは判断できない。したがって、ラットがん原性試験において十分な安全域が得られていないことについて情報提供する必要があり、申請者の対応は妥当と判断する。

5.R.4 骨形成に与える影響について

申請者は、本薬のマウス、ラット及び幼若ウサギにおける反復投与毒性試験において認められた大腿骨頭及び胸骨の軟骨異形成、成長板の異形成、切歯の歯牙形成異常等について、以下のように説明した。これらの所見は、R406 の VEGFR 阻害に伴う血管新生阻害に起因するものと考えており（Toxicol Pathol 2006; 34: 131-47）、本薬は VEGFR 阻害により骨形成阻害作用を有し、小児においては骨格発育に影響を及ぼす可能性があることから、小児の患者への本剤の投与は推奨されない。添付文書においては、小児等を対象とした臨床試験は実施していないこと、非臨床試験で骨形成異常が認められていることを情報提供することが適切と考える。本申請の対象は成長板の閉鎖した成人患者であることから、通常、成人の ITP 患者への投与に際して当該所見が臨床上問題となることはないと考えますが、本薬の骨形成阻害作用を考慮すると骨粗鬆症患者における骨粗鬆症の増悪や、骨折患者における骨折の治癒遅延等が懸念される。以上より、本事象を重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後に情報収集を行う予定である。

機構は、動物で認められた本薬が骨形成に与える影響に関連する申請者の対応は妥当と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）では市販予定製剤 100 及び 150 mg、海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験）では[REDACTED]を除いて市販予定製剤と同一処方の OFC- I 錠 100 及び 150 mg が使用された。本薬投与時の R406 の PK に対する食事の影響は OFC- I 錠 150 mg を用いて検討した。OFC- I 錠 150 mg と市販予定製剤 150 mg の BE は BE 試験により示されており（「6.1.1 BE 試験」の項参照）、市販予定製剤 100 mg と 150 mg の BE は含量違い BE ガイドラインに従い溶出試験により示されている。

本薬及び R406 の生体試料中濃度は LC-MS/MS により測定された。本薬の血漿中濃度の定量下限は 0.500 ng/mL であり、R406 の定量下限は血漿で 0.050～2.50 ng/mL、血液で 0.050～2.50 ng/mL であった。また、R406 のグルクロン酸抱合体の尿中濃度の定量下限は 10.0 ng/mL であった。

6.1.1 BE 試験（C788-054 試験、CTD 5.3.1.2.2（参考資料）、実施期間 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 月）

外国人健康成人 42 例を対象に、OFC- I 錠 150 mg 又は市販予定製剤 150 mg を空腹時に単回経口投与する 2 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

OFC- I 錠 150 mg 投与時に対する市販予定製剤 150 mg 投与時の R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.94 [0.82, 1.08] 及び 0.99 [0.91, 1.07] であった。

6.1.2 食事の影響試験（D4300-019 試験、CTD 5.3.1.3.1（参考資料）、実施期間 2012 年 9 月～12 月）

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬投与時の R406 の PK に対する食事の影響、ラニチジン併用投与の影響、海外第Ⅱ相試験用製剤投与時の R406 の PK、並びにロットの異なる複数製剤間の相対的 BA を検討するための非盲検無作為化試験が実施された。本試験は 2 つのパートから構成され、連続する 5 つの投与期間（休薬期間：7 日間以上）において、7 つの投与方法（A、B、C、D、E、F 及び G）が割り当てられた（表 20）。本項では、食事の影響について記載する（ラニチジンとの薬物相互作用については、「6.2.5.4 ラニチジンとの薬物相互作用試験」の項参照）。

表 20 D4300-019 試験のデザインの概要

パート 1		パート 2		
第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	第 5 期
D	F	A→B→C、B→C→A 又は C→A→B		
E	G			

A：OFC- I 錠 150 mg×1 錠（ロット A）、空腹時単回経口投与

B：OFC- I 錠 150 mg×1 錠（ロット B）、空腹時単回経口投与

C：OFC- I 錠 150 mg×1 錠（ロット C）、空腹時単回経口投与

D：OFC- I 錠 150 mg×1 錠（ロット C）、食後単回経口投与

E：海外第Ⅱ相試験用製剤 50 mg×3 錠、食後単回経口投与

F：OFC- I 錠 150 mg×1 錠（ロット C）＋ラニチジン 150 mg×1 錠、空腹時単回経口投与

G：海外第Ⅱ相試験用製剤 50 mg×3 錠、空腹時単回経口投与

空腹時投与（投与方法 C）に対する食後投与（投与方法 D）の R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.15 [0.89, 1.48] 及び 1.23 [1.02, 1.49] であった。

6.1.3 絶対的 BA 試験（D4300-027 試験、CTD 5.3.1.1.1（参考資料）、実施期間 2012 年 7 月～8 月）

外国人健康成人男性 10 例に、本薬 150 mg を空腹時に単回経口投与した 1.75 時間後に R406 の ^{14}C -標識体 100 μg を 15 分間かけて静脈内投与したとき、R406 の絶対的 BA（用量補正した $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均の比（経口投与/静脈内投与）に基づき算出）の幾何平均値 [90%CI] は 54.6 [42.48, 70.29] % であった。また、静脈内投与後の R406 の ^{14}C -標識体の血漿中濃度データから算出された R406 の CL 及び V_{ss} の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ 15.7 (25.3) L/h 及び 256 (37.4) L であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3.1（参考資料）、4.2.2.3.2（参考資料））

ヒト血漿に R406 100、1000 又は 4000 ng/mL を添加したとき、タンパク結合率は 98.2%～98.4% であった。ヒト血清アルブミン及びヒト α_1 -酸性糖タンパクに R406 の ^{14}C -標識体 100、1000 又は 4000 ng/mL を添加したとき、タンパク結合率は 93.4%～97.7% 及び 69.9%～79.1% であった。

6.2.1.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3.2（参考資料））

ヒト血液に R406 の ^{14}C -標識体 50、500 又は 2000 ng/mL を添加したとき、R406 の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 2.6、2.6 及び 1.9 であり、血球移行性に飽和が認められた。また、R406 は主に赤血球に分布し、単球への分布はわずかであった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝（CTD 4.2.2.4.3（参考資料）、4.2.2.4.5（参考資料）、4.2.2.6.2（参考資料））

ヒト小腸ミクロソームに本薬 10 $\mu mol/L$ を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、本薬はインキュベーション開始 15 分後までに完全に R406 に加水分解された。

ヒト肝ミクロソームに R406 1 $\mu mol/L$ を添加し、NADPH 存在下で 37°C で 50 分間インキュベーションしたとき、主要代謝物として R529 が検出された。

本薬、R406 又は R529 を嫌気性条件下でヒト腸内細菌と 37°C で 36 時間インキュベーションしたとき、R529 でのみ R567 が検出された。

6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定（CTD 4.2.2.6.2（参考資料））

ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4）発現ミクロソームに R406 1 $\mu mol/L$ を添加し、37°C で 50 分間インキュベーションしたとき、R406 の代謝は CYP3A4 及び CYP2C9 の存在下でのみ認められ、インキュベーション開始 15 分後における R406 の消失速度は CYP3A4 の存在下で CYP2C9 の存在下の 5.6 倍であった。

ヒト肝ミクロソームに R406 1 $\mu mol/L$ を添加し、各ヒト CYP 分子種の阻害薬存在下、37°C で 50 分間インキュベーションすることで、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。R406 の代謝は、ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤、1 $\mu mol/L$ ）及びトロレアンドマイシン（CYP3A4 阻害剤、100 $\mu mol/L$ ）存在下で阻害され、フラフィリン（CYP1A2 阻害剤、10 $\mu mol/L$ ）、スルファフェナゾール（CYP2C9 阻

害剤、10 $\mu\text{mol/L}$ ）、3-*N*-ベンジルニルパノール（CYP2C19 阻害剤、5 $\mu\text{mol/L}$ ）及びキニジン（CYP2D6 阻害剤、10 $\mu\text{mol/L}$ ）の存在下では阻害されなかった。

6.2.1.3.3 本薬のグルクロン酸抱合に關与する UGT 分子種の同定（CTD 4.2.2.4.13（参考資料））

ヒト肝ミクロソームに R406 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、アラメチシンとともに氷上で 15 分間インキュベーション後、UDPGA 存在下で 60 分間インキュベーションしたとき、主要な 1 種を含む複数の R406 の *N*-グルクロン酸抱合体が検出された。ヒト肝ミクロソームで生成された R406 の *N*-グルクロン酸抱合体の HPLC 溶出プロファイルとヒト尿試料の HPLC 溶出プロファイルの比較により、ヒト肝ミクロソームで生成された主要な R406 の *N*-グルクロン酸抱合体はヒト尿中に存在する主要な R406 の *N*-グルクロン酸抱合体であることが示された。

ヒト UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 又は UGT2B15）発現ミクロソームに R406 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、アラメチシンとともに氷上で 15 分間インキュベーション後、UDPGA の存在下で 60 分間インキュベーションしたとき、主要な R406 の *N*-グルクロン酸抱合体の生成は UGT1A9 発現系でのみ認められた。

6.2.1.4 酵素阻害

6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する阻害（CTD 4.2.2.6.1（参考資料）、4.2.2.6.2（参考資料）、4.2.2.6.3、4.2.2.6.4）

ヒト肝ミクロソーム及び CYP3A4 の基質を用いて、CYP3A4 の代謝に対する本薬 0.4～25 $\mu\text{mol/L}$ の可逆的阻害作用を検討した。本薬の CYP3A4 に対する IC_{50} は 25 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝に対する R406 0.1～25 $\mu\text{mol/L}$ （CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19：0.2～20 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2E1：0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2D6 及び CYP3A4：0.1～25 $\mu\text{mol/L}$ ）の可逆的阻害作用を検討した。R406 は CYP1A2（フェナセチンの *O*-脱エチル化）、CYP2C9（ジクロフェナクの 4'-水酸化）、CYP2C19（（*S*）-メフェニトインの 4'-水酸化）、CYP2D6（デキストロメトルフアンの *O*-脱メチル化）CYP3A4（ミダゾラムの 1'-水酸化）及び CYP3A4（テストステロンの 6 β -水酸化）に対する可逆的阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 59、21、67、89、13 及び 12 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、R406 は CYP2C8 に対する可逆的阻害作用も示し、 IC_{50} は 31 $\mu\text{mol/L}$ であった。CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2E1 に対する R406 の可逆的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝に対する R406 0.3～50 $\mu\text{mol/L}$ （CYP3A4：1.6～50 $\mu\text{mol/L}$ 、その他：0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の時間依存的阻害作用を検討した。R406 は CYP3A4（ミダゾラムの 1'-水酸化）及び CYP3A4（テストステロンの 6 β -水酸化）に対して時間依存的阻害作用を示し、その他の CYP 分子種に対する R406 の時間依存的阻害作用は認められなかった。

6.2.1.4.2 UGT 分子種に対する阻害（CTD 4.2.2.6.6（参考資料））

ヒト肝ミクロソーム及び UGT1A1 の発現系ミクロソームを用いて、UGT1A1 に対する R406 0.025～12.5 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。R406 はビリルビン（1 $\mu\text{mol/L}$ ）のグルクロン酸抱合に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 0.4 及び 0.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6.7)

ヒト肝細胞 (3 例) に R406 1、3 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 72 時間インキュベーションしたときの R406 の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対する誘導作用を検討した。R406 は CYP2C8 (アモジアキンの N-脱アルキル化) 及び CYP2C19 ((S) -メフェニトインの 4'-水酸化) に対する誘導作用を示し、R406 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの代謝活性の上昇倍率は、それぞれ陽性対照であるリファンピシンの 75% 及び 28% であった。R406 は CYP1A2 (フェナセチンの O-脱エチル化)、CYP2B6 (ブプロピオンの水酸化)、CYP2C9 (ジクロフェナクの 4'-水酸化) 及び CYP3A (テストステロンの 6 β -水酸化) に対する誘導作用を示さなかった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討

6.2.1.6.1 トランスポーターによる本薬及び R406 の輸送 (CTD 4.2.2.2.2、4.2.2.6.8、4.2.2.6.11 (参考資料)、4.2.2.6.12 (参考資料)、4.2.2.6.13、4.2.2.6.14)

Caco-2 細胞単層膜に R406 0.1、1.0 又は 3.0 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの P_{app} A $\rightarrow$ B 及び P_{app} B $\rightarrow$ A はそれぞれ $2.27\sim 6.09\times 10^{-6}$ cm/s 及び $7.76\sim 36.1\times 10^{-6}$ cm/s であり、排出比 (P_{app} B $\rightarrow$ A/ P_{app} A $\rightarrow$ B) は 4.1~7.2 であった。P-gp 阻害薬であるキニジン 100 $\mu\text{mol/L}$ 及び ケトコナゾール 25 $\mu\text{mol/L}$ 存在下では、R406 1.0 $\mu\text{mol/L}$ の排出比 (3.9) がそれぞれ 2.3 及び 1.6 に低下した。

BCRP を発現する Sf9 細胞から調製した膜小胞に ATP 存在下又は非存在下で本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 又は R406 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、ATP 存在下における本薬の細胞内取込みは ATP 非存在下と同程度であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に R406 0.3 又は 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、R406 の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

OAT1 又は OAT3 を発現させた卵母細胞に R406 0.1、1.0 又は 3.0 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、R406 の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

OCT2 を発現させた HEK293 細胞に R406 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、R406 の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.2.2、4.2.2.6.8、4.2.2.6.9 (参考資料)、4.2.2.6.10 (参考資料)、4.2.2.6.11 (参考資料)、4.2.2.6.12 (参考資料)、4.2.2.6.13、4.2.2.6.14)

Caco-2 細胞から調製した単層膜、BCRP 若しくは MRP2 を発現する Sf9 細胞から調製した膜小胞、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、又は OAT1 若しくは OAT3 を発現させた卵母細胞、及び各トランスポーターの基質⁷⁾ を用いて、各トランスポーターに対する本薬及び R406 の阻害作用を検討した結果は、表 21 のとおりであった。

⁷⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp: ジゴキシシン (5 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP: エストロン-3-硫酸 (1 $\mu\text{mol/L}$)、MRP2: エストラジオール 17 β -D-グルクロニド (50 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1: エストラジオール 17 β -D-グルクロニド (0.02 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3: コレシストキニンオクタペプチド (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1: メトトレキサート (10 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3: メトトレキサート (10 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2: メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1: メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、MATE2-K: メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)

表 21 本薬及び R406 のトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	被験物質	検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$) ^a
P-gp	本薬	0.30～100	3.2
	R406	0.30～100	> 10
BCRP	本薬	0.00090～2.0	0.050
	R406	0.00090～2.0	0.031
MRP2	R406	0.050～40	> 40
OATP1B1	R406	0.30～100	> 10
OATP1B3	R406	0.01～10	> 1
OAT1	R406	0.10～30	> 30
OAT3	R406	0.11～32	> 32
OCT2	R406	0.015～11	> 11
MATE1	R406	0.10～10	2.29
MATE2-K	R406	0.10～10	0.195

a : P-gp については基質の見かけの膜透過係数比 ($P_{\text{app}} \text{ B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$) に対する阻害作用、BCRP については BCRP 発現膜小胞内への基質の取込み量の差 (ATP 存在下 - ATP 非存在下) に対する阻害作用、その他のトランスポーターについては細胞内への基質取込み量の差 (トランスポーター発現細胞 - トランスポーター非発現細胞) に対する阻害作用を評価

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人における単回及び反復投与試験 (C406-001 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月)

白人健康成人男性に、R406 80、250、400、500 若しくは 600 mg を単回経口投与、又は R406 100、200 若しくは 300 mg を BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータは、それぞれ表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 白人健康成人男性に R406 を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (h)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^b (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
80	5	1.5 (1.0, 1.5)	489 (25.4)	4320 (22.6)	14.1 (26.9)
250	5	1.0 (1.0, 1.5)	1980 (24.1)	17900 (16.0)	14.5 (23.9)
400	6	1.5 (1.0, 2.0)	3350 (21.8)	32500 (41.9)	15.9 (59.5)
500	5	1.0 (1.0, 1.5)	3610 (19.5)	29100 (21.2)	20.3 (27.8)
600	6	1.3 (1.0, 1.5)	3840 (22.6)	35700 (21.2)	11.8 (46.2)

a : 中央値 (最小値, 最大値)、b : 幾何平均値 (幾何変動係数%)

表 23 白人健康成人男性に R406 を BID 反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	評価時点 (日)	t _{max} ^a (h)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^b (ng·h/mL)	AUC _{ss} ^{b, d} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
100 ^c	6	1	1.0 (1.0, 1.5)	806 (46.0)	6160 (28.0)	—	—
		7	1.0 (1.0, 1.5)	1550 (7.2)	17100 (34.8)	18400 (21.5)	14.0 (43.4)
200 ^c	6	1	1.0 (0.5, 1.5)	1680 (21.8)	10700 (19.5)	—	—
		7	1.0 (0.5, 2.0)	2600 (19.1)	29300 (55.7)	30500 (30.0)	13.3 (42.4)
300 ^c	6	1	1.3 (0.5, 2.0)	3160 (26.8)	28300 (35.4)	—	—
		7	1.3 (0.5, 2.0)	7380 (30.8)	122000 (36.5)	104000 (23.5)	13.7 (21.7)

— : 算出せず

a : 中央値 (最小値, 最大値)、b : 幾何平均値 (幾何変動係数%)、c : 1 日目に単回投与後、2 日目から 5 日間 BID 反復投与し、7 日目に再度単回投与、d : R406 を BID (10 時間間隔) 反復投与したときの定常状態における 1 日当たりの R406 の曝露量を、7 日目投与 0～10 時間の AUC と 0～14 時間の AUC の和として推定したもの

6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人における反復投与試験（D4300-007 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 2010 年 7 月～2011 年 5 月）

日本人健康成人男性に、本薬 50、100 若しくは 200 mg を空腹時に BID 反復経口投与、又は日本人及び白人健康成人男性に、本薬 150 mg を空腹時に QD 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータは、それぞれ表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 日本人健康成人男性に本薬を BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	評価時点 (日)	t _{max} ^a (h)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^b (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} ^b (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
50 ^c	6	1	3.0 (1.0, 4.0)	163 (36.5)	2170 (14.9)	1080 (29.8)	15.2 (22.2)
		10	2.0 (1.5, 4.0)	340 (16.7)	—	2570 (12.5)	16.5 (19.8)
100 ^c	6	1	3.0 (1.5, 6.0)	338 (39.8)	4150 (33.0)	2080 (24.9)	15.9 (40.3)
		10	2.0 (1.5, 4.0)	615 (31.1)	—	4610 (31.0)	16.0 (35.1)
200 ^c	6	1	1.5 (1.0, 4.0)	395 (38.8)	4430 (32.1) ^d	2260 (44.9)	14.8 (9.56) ^d
		10	1.5 (1.0, 4.0) ^d	1730 (20.4) ^d	—	14100 (19.4) ^d	12.3 (17.5) ^d

—：算出せず

a：中央値（最小値，最大値）、b：幾何平均値（幾何変動係数%）、c：1 日目に単回投与後、4 日目から 6 日間 BID 反復投与し、10 日目に再度単回投与、d：5 例

表 25 日本人及び白人健康成人男性に本薬を QD 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータ

投与量 (mg)	人種	例数	評価時点 (日)	t _{max} ^a (h)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^b (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} ^b (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
150 ^c	日本人	12	1	1.5 (1.0, 4.0)	626 (39.0)	5870 (27.6)	4500 (31.6)	12.6 (34.9)
			10	4.0 (1.0, 6.0) ^d	643 (37.0) ^d	—	5900 (33.5) ^d	14.3 (30.6) ^d
	白人	12	1	1.5 (0.5, 4.0)	431 (47.7)	4620 (32.8)	3400 (34.1)	12.7 (42.8)
			10	2.0 (1.0, 4.0)	520 (45.2)	—	4980 (37.9)	12.7 (45.4)

—：算出せず

a：中央値（最小値，最大値）、b：幾何平均値（幾何変動係数%）、c：1 日目に単回投与後、4 日目から 7 日間 QD 反復投与、d：11 例

6.2.2.3 マスバランス試験（C788-014 試験、CTD 5.3.3.1.4（参考資料）、実施期間 20 年 月）

外国人健康成人男性 6 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 192 時間後までの放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）及び糞中排泄率はそれぞれ 19.3% 及び 80.0%であり、投与 72 時間後までの尿中には主に R406 の N-グルクロン酸抱合体（13.9%）、投与 120 時間後までの糞中には主に R567（12.6%）及び R406（11.6%）が認められた。血漿中放射能の大部分は R406 として存在し、血漿中の総放射能及び R406 に由来する放射能の C_{max} はそれぞれ 890±143 及び 1071±546 ng eq./mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 9557±2538 及び 7449±2413 ng eq·h/mL であった。

6.2.2.4 QT/QTc 評価試験（C788-013 試験、CTD 5.3.4.1.1（参考資料）、実施期間 20 年 月～ 月）

外国人健康成人 208 例を対象に、プラセボ、本薬 100 若しくは 300 mg を 4 日間 BID 反復経口投与（投与 4 日目は 1 回経口投与）、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT/QTc 間隔への影響を検討した。本薬 100 及び 300 mg を反復経口投与したとき、R406 の t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.25 及び 2.25 時間、C_{max} はそれぞれ 783±224 及び 3020±1180 ng/mL、AUC_{ss} はそれぞれ 11600±3140 及び 46600±1800 ng·h/mL であった。

本薬 100 及び 300 mg 投与時における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF）について、95%CI の上限値はいずれの評価時点においても 10 ms 未満であった。なお、モキ

シフロキサシン投与時における $\Delta\Delta Q_{TcF}$ の 95%CI の下限値は、いずれの評価時点においても 5 ms を超えていた。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第Ⅲ相試験（C788-049 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間 2014 年 10 月～2020 年 6 月）

外国人持続性/慢性 ITP 患者 12 例を対象に、本薬 150 mg を BID 反復経口投与したときの定常状態における R406 の PK パラメータは、表 26 のとおりであった。

表 26 外国人持続性/慢性 ITP 患者に本薬を BID 反復経口投与したときの R406 の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h^a} (ng·h/mL)
150	12	2.17 ± 2.33	810 ± 289	5450 ± 2210

a : 10 例

6.2.3.2 PPK 解析（RIG-03-16、CTD 5.3.3.5.1（参考資料））、（RIG-04-16、5.3.3.5.2（参考資料））

日本人を含む健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C788-013 試験、C788-018 試験、C788-052 試験、D4300-007 試験、D4300-009 試験、D4300-012 試験、D4300-018 試験、D4300-020 試験、D4300-026 試験及び D4300-039 試験）、RA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（C788-006 試験、C788-010 試験、C788-011 試験及び D4300-033 試験）及び海外第Ⅲ相試験（D4300-001 試験、D4300-002 試験及び D4300-003 試験）において本薬が投与された 2413 例の被験者（健康成人 419 例、RA 患者 1994 例）から得られた計 17712 点の血漿中 R406 濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（NONMEM version 7.3.0）。解析対象集団における本薬の 1 回投与量及び 1 日投与量の範囲はそれぞれ 50～300 mg 及び 50～600 mg であり、主な背景因子の分布は、人種は白人 1631 例／非白人 782 例、性別は男性 661 例／女性 1752 例、年齢は 51 [18, 87] 歳（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）、体重は 72 [35, 165] kg、BMI は 26.6 [14.4, 72.1] kg/m²、CL_{CR}（ベースライン時点）は 107 [8.67, 418] mL/min、アルブミン値（ベースライン時点）は 42 [27, 53] g/L であった。

健康被験者及び RA 患者における本薬経口投与後の血漿中 R406 濃度の経時推移は、吸収遅延、1 次及び 0 次吸収、並びに 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、モデルパラメータには、相対的バイオアベイラビリティ（F1）、吸収遅延期間（ALAG1）、1 次吸収速度定数（ k_a ）、0 次吸収期間（D1）、中心コンパートメントの分布容積（V2）、末梢コンパートメントの分布容積（V3）、全身クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）が含まれた。モデルパラメータ（CL 及び V2）の共変量の候補として、CL に対しては体重、年齢、性別、患者集団（健康被験者又はそれ以外）及び時間の影響、V2 に対しては体重、年齢、性別、患者集団、アルブミン値、1 回投与量（100 mg 又はそれ以外）及び 1 日投与量（200 mg 又はそれ以外）の影響が検討され、最終 PPK モデルには、CL に対する体重の影響、並びに V2 に対する体重及び患者集団の影響が組み込まれた。また、F1 に対する 1 日投与量（300 mg 又はそれ以外）の影響が組み込まれた。

最終 PPK モデルにおける各モデルパラメータの母集団平均の推定値（推定標準誤差%）は、体重 70 kg の健康被験者を基準集団とした場合、F1 が 1.0（固定）、ALAG1 が 0.2 h（固定）、 k_a が 1.36 h⁻¹ (5.92)、D1 が 0.412 h (7.89)、V2 が 163 L (5.05)、V3 が 211 L (3.42)、CL が 19.2 L/h (0.958)、Q が 34.7 L/h (5.19) であり、個体間変動（幾何変動係数%）の推定値（推定標準誤差%）は、ALAG1 で 51.7 (15.2)、 k_a で 60.2 (16.0)、D1 で 104 (12.9)、V2 で 52.4 (7.89)、V3 で 39.9 (13.8)、CL で 39.7 (3.48)、Q

で 41.4 (19.5) であった。モデルパラメータに対する共変量の影響については、RA 患者における V2 は健康被験者の 2.88 倍であり、CL 及び V2 はそれぞれ体重比 (70 kg 基準) の 0.662 及び 1.23 乗に比例すると推定された。また、本薬の 1 回投与量が 300 mg のときの F1 は、300 mg 未満の場合の 1.32 倍であると推定された。

構築された最終 PPK モデルを利用して、解析に含まれた RA 患者 1994 例に本薬 100 mg を BID 反復経口投与したときの R406 の 1 日曝露量を体重区分ごとに推定した結果は、表 27 のとおりであった。

表 27 健康被験者及び RA 患者に本薬 100 mg を BID 反復経口投与したときの定常状態における R406 の推定 1 日曝露量の分布 (体重区分ごと)

体重区分	例数	体重 (kg)	AUC _{ss} (ng·h/mL)
全体	1994	73.5±18.0 70.5 [35, 165]	5485±2303 5006 [1129, 20413]
50 kg 以下	122	46.1±3.71 47 [35, 50]	7712±2997 7232 [3116, 17177]
50 kg 超、90 kg 以下	1555	69.3±10.2 69 [50.2, 90]	5572±2182 5183 [1129, 20413]
90 kg 超	317	105.1±12.7 102 [90.5, 165]	4197±1725 3936 [1295, 14590]

平均値±標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

また、持続性/慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験) において本薬が投与された 113 例の被験者から得られた計 330 点の血漿中 R406 濃度データを、健康被験者及び RA 患者のデータに追加し、健康被験者及び RA 患者で構築された最終 PPK モデルのモデルパラメータが再度推定された。持続性/慢性 ITP 患者集団における本薬の 1 回投与量及び 1 日投与量の範囲はそれぞれ 100~150 mg 及び 100~300 mg であり、当該集団の主な背景因子の分布は、人種は白人 103 例/非白人 10 例、性別は男性 44 例/女性 69 例、年齢は 53 [20, 88] 歳、体重は 79 [47.2, 204] kg、BMI は 26.6 [17.3, 72.7] kg/m²、CL_{CR} (ベースライン時点) は 109 [20.9, 298] mL/min、アルブミン値 (ベースライン時点) は 44 [31, 51] g/L であった。

持続性/慢性 ITP 患者のデータの追加によるモデルパラメータ推定値の変化は小さく、最終 PPK モデルにおける各モデルパラメータの母集団平均の推定値 (推定標準誤差%) は、体重 70 kg の健康被験者を基準集団とした場合、F1 が 1.0 (固定)、ALAG1 が 0.2 h (固定)、k_a が 1.43 h⁻¹ (6.04)、D1 が 0.44 h (8.30)、V2 が 163 L (5.09)、V3 が 210 L (3.42)、CL が 19.2 L/h (0.94)、Q が 35 L/h (5.23) であり、個体間変動 (幾何変動係数%) の推定値 (推定標準誤差%) は、ALAG1 で 52.1 (15.1)、k_a で 57.1 (16.7)、D1 で 114 (13.8)、V2 で 52.5 (7.86)、V3 で 40.0 (13.8)、CL で 39.7 (3.42)、Q で 40.9 (19.0) であった。モデルパラメータに対する共変量の影響については、患者集団 (RA 患者及び持続性/慢性 ITP 患者) における V2 は健康被験者の 2.86 倍であり、CL 及び V2 はそれぞれ体重比 (70 kg 基準) の 0.64 及び 1.19 乗に比例すると推定された。また、本薬の 1 回投与量が 300 mg のときの F1 は、300 mg 未満の場合の 1.31 倍であると推定された。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (D4300-009 試験、CTD 5.3.3.3.3 (参考資料)、実施期間 2010 年 11 月～2011 年 6 月)

外国人の腎機能正常被験者 (CL_{CR} : 80 mL/min 以上)、中等度腎機能障害被験者 (CL_{CR} : 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) 及び血液透析を要する末期腎不全患者を対象に、本薬 150 mg を単回経口投与したときの R406 の PK パラメータは表 28 のとおりであった⁸⁾。なお、血液透析を要する末期腎不全患者においては、本薬を透析 2 時間前及び透析後に投与し (休薬期間: 1 週間以上)、透析による R406 の PK パラメータの影響を評価した。

表 28 本薬を単回経口投与したときの R406 の PK パラメータ

腎機能	例数	C_{max} (ng/mL)	$C_{max,u}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty,u}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
腎機能正常	8	690 (32.8)	6.87 (34.6)	7380 (37.0)	73.5 (51.6)	20.5 (25.3)
中等度腎機能障害	8	425 (88.6)	5.17 (94.3)	5790 (53.4)	77.1 (82.9)	23.8 (24.5)
血液透析を要する 末期腎不全	透析前投与	407 (60.4)	5.83 (87.7)	5450 (46.7)	78.1 (69.8)	19.6 (37.2)
	透析後投与	529 (49.6)	—	6810 (49.6)	—	22.1 (28.1)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

—: 測定せず

6.2.4.2 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (D4300-010 試験、CTD 5.3.3.3.4 (参考資料)、実施期間 2010 年 10 月～2011 年 6 月)

外国人の肝機能正常被験者、軽度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 A)、中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 C) を対象に、本薬 150 mg を単回経口投与したときの R406 の PK パラメータは表 29 のとおりであった。

表 29 本薬を単回経口投与したときの R406 の PK パラメータ

肝機能	例数	C_{max} (ng/mL)	$C_{max,u}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty,u}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
肝機能正常	8	692 (38.8)	6.67 (41.3)	8970 (36.7)	86.5 (28.4)	19.4 (31.6)
軽度肝機能障害	8	615 (34.1)	5.69 (41.3)	6390 (21.3)	59.1 (39.6)	16.7 (30.9)
中等度肝機能障害	8	602 (39.4)	6.56 (55.2)	6860 (54.3)	74.7 (67.2)	16.1 (48.1)
重度肝機能障害	8	582 (71.3)	8.96 (58.0)	9490 (40.6)	146 (31.7)	19.2 (41.5)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (C788-001 試験 (パート C)、CTD 5.3.3.1.2 (参考資料)、実施期間 2010 年 11 月～2011 年 6 月)

外国人健康成人男性 8 例を対象に、本薬 80 mg の単回経口投与の 1 日前にケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを単回経口投与し、本薬の投与 1～3 日目にケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを BID 反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。プラセボ併用投与時に対するケトコナゾール併用投与時の R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.37 [1.23, 1.53] 及び 2.02 [1.77, 2.30] であった。

⁸⁾ 本試験の第 1 期で、腎機能が両極端な腎機能正常被験者及び血液透析を要する末期腎不全被験者における安全性、忍容性及び PK を検討した結果、末期腎不全被験者では R406 の曝露量が予想以上に低下し、用量調節の根拠となるほどの R406 の PK 変化は示唆されなかったこと等から、第 2 期では、中等度腎機能障害被験者のみを組み入れることとした。

6.2.5.2 ベラパミルとの薬物相互作用試験 (D4300-011 試験、CTD 5.3.3.4.3 (参考資料)、実施期間 2010 年 9 月～11 月)

外国人健康被験者 15 例を対象に、第 1 期に本薬 150 mg を単回経口投与し、第 2 期に本薬 150 mg の単回経口投与の 1 日前からベラパミル 80 mg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与した (休薬期間: 7 日間以上)。本薬単独投与時に対するベラパミル併用投与時の R406 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.78, 1.44] 及び 1.39 [1.08, 1.80] であった。

6.2.5.3 リファンピシンとの薬物相互作用試験 (D4300-015 試験、CTD 5.3.3.4.7 (参考資料)、実施期間 2011 年 4 月～7 月)

外国人健康被験者 15 例を対象に、第 1 期に本薬 150 mg を単回経口投与し、第 2 期に本薬 150 mg の単回経口投与の 5 日前からリファンピシン 600 mg を 8 日間 QD 反復経口投与した (休薬期間: 7 日間以上)。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の R406 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.41 [0.30, 0.56] 及び 0.25 [0.19, 0.32] であった。

6.2.5.4 ラニチジンとの薬物相互作用試験 (D4300-019 試験、CTD 5.3.1.3.1 (参考資料)、実施期間 2012 年 9 月～12 月)

外国人健康成人 13 例を対象に、本薬 150 mg を単独経口投与又はラニチジン 150 mg と併用して単回経口投与した (試験デザインの詳細は「6.1.2 食事の影響試験」の項参照)。本薬単独投与時に対するラニチジン併用投与時の R406 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.98 [0.71, 1.34] 及び 0.97 [0.80, 1.18] であった。

6.2.5.5 メトトレキサートとの薬物相互作用試験 (C788-004 試験、CTD 5.3.3.4.1 (参考資料)、実施期間 20■■ 年■■ 月～20■■ 年■■ 月)

メトトレキサート (週 1 回 5～25 mg 投与) による治療を受けている外国人 RA 患者 16 例を対象に、本薬 100 mg 又はプラセボをメトトレキサートの投与 3 日目に単回経口投与した。また、投与 4 日目から同量の本薬を 5 日間 BID 反復経口投与し、投与 9 日目に再度単回経口投与した。プラセボ併用投与時に対する本薬併用投与時の投与 8 日目におけるメトトレキサート及びメトトレキサートの 7-水酸化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、メトトレキサートでそれぞれ 0.86 [0.59, 1.27] 及び 0.78 [0.54, 1.13]、メトトレキサートの 7-水酸化体でそれぞれ 0.83 [0.57, 1.20] 及び 0.88 [0.56, 1.39] であった。

6.2.5.6 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (C788-018 試験、CTD 5.3.3.4.2 (参考資料)、実施期間 20■■ 年■■ 月)

外国人健康被験者 16 例を対象に、ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与後、投与 2～7 日目に本薬 100 mg を BID 反復経口投与し、投与 8 日目に本薬 100 mg 及びミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。ミダゾラム単独投与時 (投与 1 日目) に対する本薬併用投与時 (投与 8 日目) のミダゾラムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.09 [0.95, 1.25] 及び 1.25 [1.12, 1.38] であった。

6.2.5.7 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (D4300-012 試験、CTD 5.3.3.4.4 (参考資料)、実施期間 2011 年 3 月～11 月)

外国人健康女性被験者 33 例を対象に、第 1 期に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg＋レボノルゲストレル 150 µg）及びプラセボをそれぞれ QD 及び BID で 21 日間反復経口投与し、第 2 期に経口避妊薬及び本薬 100 mg をそれぞれ QD 及び BID で 21 日間反復経口投与した（休薬期間：7 日間）。プラセボ併用投与時に対する本薬併用投与時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{tau} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、エチニルエストラジオールでそれぞれ 1.34 [1.26, 1.43] 及び 1.28 [1.21, 1.36]、レボノルゲストレルでそれぞれ 0.97 [0.90, 1.04] 及び 1.05 [0.98, 1.13] であった。

6.2.5.8 ワルファリンとの薬物相互作用試験 (D4300-013 試験、CTD 5.3.3.4.5 (参考資料)、実施期間 2011 年 3 月～6 月)

外国人健康被験者 15 例を対象に、ワルファリン 25 mg を単回経口投与後、投与 8～20 日目に本薬 100 mg を BID 反復経口投与し、投与 14 日目にワルファリン 25 mg を単回経口投与した。ワルファリン単独投与時（投与 1 日目）に対する本薬併用投与時（投与 14 日目）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、(R)-ワルファリンでそれぞれ 1.02 [0.97, 1.08] 及び 1.18 [1.13, 1.23]、(S)-ワルファリンでそれぞれ 0.99 [0.92, 1.06] 及び 1.13 [1.07, 1.19] であった。

6.2.5.9 ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験 (D4300-014 試験、CTD 5.3.3.4.6 (参考資料)、実施期間 2011 年 3 月～5 月)

外国人健康被験者 15 例を対象に、第 1 期にピオグリタゾン 30 mg を単回経口投与し、第 2 期に本薬 100 mg を 8 日間 BID 反復経口投与し、本薬の投与 7 日目にピオグリタゾン 30 mg を単回経口投与した（休薬期間：5 日間以上）。ピオグリタゾン単独投与時に対する本薬併用投与時のピオグリタゾン及びヒドロキシルピオグリタゾン C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ （ヒドロキシルピオグリタゾンでは AUC_{0-48h} ）の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、ピオグリタゾンでそれぞれ 0.83 [0.64, 1.07] 及び 1.18 [1.08, 1.28]、ヒドロキシルピオグリタゾンでそれぞれ 0.91 [0.79, 1.05] 及び 0.90 [0.79, 1.02] であった。

6.2.5.10 ジゴキシンとの薬物相互作用試験 (D4300-026 試験、CTD 5.3.3.4.8 (参考資料)、実施期間 2011 年 6 月～9 月)

外国人健康被験者 23 例を対象に、第 1 期では 1 日目にジゴキシン 0.25 mg を BID 経口投与後、2～8 日目に同量のジゴキシンを QD 反復経口投与し、第 2 期にジゴキシン 0.25 mg QD 及び本薬 100 mg BID で 7 日間反復経口投与した（休薬期間なし）。ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{tau} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.70 [1.46, 1.98] 及び 1.37 [1.30, 1.46] であった。

6.2.5.11 ロスバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験 (D4300-039 試験、CTD 5.3.3.4.9 (参考資料)、実施期間 2012 年 11 月～2013 年 1 月)

外国人健康被験者 42 例を対象に、グループ A の第 1 期にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与、グループ A の第 2 期にロスバスタチン 20 mg の単回経口投与の 5 日前から本薬 100 mg を 9 日間 BID 反復経口投与（休薬期間：5～30 日間）、グループ B の第 1 期にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与、グ

ループ B の第 2 期にシンバスタチン 40 mg の単回経口投与の 5 日前から本薬 100 mg を 7 日間 BID 反復経口投与した（休薬期間：3～30 日間）。ロスバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.88 [1.69, 2.10] 及び 1.96 [1.78, 2.15] であった。シンバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、シンバスタチンでそれぞれ 2.13 [1.65, 2.74] 及び 1.70 [1.37, 2.11]、シンバスタチン酸でそれぞれ 1.83 [1.57, 2.13] 及び 1.66 [1.46, 1.90] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬投与時の R406 の PK の民族差について

申請者は、本薬投与時の R406 の PK の民族差について、以下のように説明した。日本人及び白人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（D4300-007 試験）において、本薬 150 mg を単回経口投与し、その後 7 日間 QD 反復経口投与したとき、日本人における R406 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は白人と比較してやや高値を示したものの、大きな民族差は認められなかった（「6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人における反復投与試験」の項参照）。また、国内第 III 相試験（R788-1301 試験）に参加した日本人慢性 ITP 患者（22 例）及び海外第 III 相試験（C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験）に参加した外国人持続性/慢性 ITP 患者（113 例）に、本薬 100 又は 150 mg を BID 反復投与したときの投与 1～14 時間後の血漿中 R406 濃度の分布を視覚的に評価した結果、日本人における血漿中 R406 濃度の分布は外国人と比較してやや高値を示したものの、概ね外国人での血漿中 R406 濃度の分布の範囲内であった。健康成人と持続性/慢性 ITP 患者のいずれについても、外国人と比較して日本人で R406 の曝露がやや高値を示した理由は、主に日本人と外国人の体重差によるものと考えた。

機構は、健康成人及び ITP 患者を対象とした臨床試験において、日本人に本薬を投与したときの R406 の曝露量は外国人と比較して高い傾向があるものの、その差は小さく、概ね外国人における曝露量の分布の範囲内であることが確認されていることから、本薬投与時の R406 の PK における民族差が臨床問題となる可能性は低いと考える。

6.R.2 MATE2-K 基質との薬物相互作用について

申請者は、本薬と MATE2-K 基質との薬物相互作用について、以下のように説明した。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において、R406 は MATE2-K を阻害することが示されている（「6.2.1.6 トランスポーターに関する検討」の項参照）。本薬と MATE2-K 基質との薬物相互作用試験は実施していないが、国内外の第 III 相試験及び海外製造販売後における安全性情報から、MATE2-K 基質と本薬を併用した際の安全性を評価した。

海外第 III 相試験の本剤投与期（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）において、MATE2-K 基質を併用していた被験者は 22 例であった（メトホルミン 11 例、アシクロビル又はパラシクロビル 7 例、セファレキシン 3 例、フェキソフェナジン 2 例（複数の MATE2-K 基質を重複して併用した被験者を含む））。これらの被験者のうち 3 例以上において本剤投与後に発現した有害事象の発現割合は表 30 のとおりであり、MATE2-K 基質の併用の有無により明らかな違いは認められなかった。これらの事象の重症度は、MATE2-K 基質の併用の有無によらず、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、MATE2-K の典型的な基質であるメトホルミンの曝露増加に関連すると考えられる有害事象として、メトホルミンの添付文書において重大な副作用として記載されている乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸

及び横紋筋融解症や、メトホルミンの添付文書において発現割合が 15%以上の副作用として記載されている下痢及び悪心、並びに低血糖の症状である脱力感、高度の空腹感、発汗、熱感、動悸及び頭痛の発現状況を確認したところ、メトホルミンの併用の有無によりこれらの事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった（表 31）。さらに、アシクロビル又はパラシクロビル、セファレキシン及びフェキソフェナジンの併用例においても、各 MATE2-K 基質の添付文書に記載されている重大な副作用の発現が本薬の併用により増加する傾向は認められなかった。臨床検査値の変動について、海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）の本剤群では、本剤と MATE2-K 基質を併用していた被験者 9 例（メトホルミン 7 例、アシクロビル又はパラシクロビル 2 例）において、BUN 及びクレアチニンの推移に MATE2-K 基質の併用の有無により大きな違いは認められず、MATE2-K 基質の腎臓中濃度の上昇に伴う腎機能低下は示唆されなかった。また、本薬との併用により MATE2-K の典型的な基質であるメトホルミンの血中濃度が上昇した場合にはメトホルミンの血糖降下作用が増強されることが想定されるが、メトホルミン併用例において血糖値の低下は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）において、本剤と MATE2-K 基質を併用していた被験者は 5 例であった（メトホルミン 2 例、アシクロビル 1 例、フェキソフェナジン 3 例、ミロガバリン 1 例（複数の MATE2-K 基質を重複して併用した被験者を含む））。これらの被験者において発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度のみであり、多くの有害事象は本剤と MATE2-K 基質を併用したまま回復又は軽快した。臨床検査値について、上記 5 例のうち 1 例で、MATE2-K 基質併用開始以降に基準値上限を超えた BUN 及び血中クレアチニンの上昇が認められたものの、両検査値の上昇はそれぞれ独立した一過性の上昇であり、本剤の投与を継続しても両検査値の上昇傾向は認められなかった。他 4 例で臨床検査値の変動が認められなかったことから、当該 1 例に認められたこれらの臨床検査値の変動は、本剤との併用に起因するものではないと判断した。また、メトホルミン併用例において、本剤の併用による血糖値の低下は認められなかった。

海外製造販売後の自発報告及び持続性/慢性 ITP 患者を対象とした海外臨床試験（C788-049 試験）において、20 年 月 日までに報告された重篤な有害事象（海外製造販売後の自発報告 770 件、海外臨床試験 18 件）を対象に、MATE2-K 基質併用時の安全性を調査した。その結果、海外製造販売後の自発報告では MATE2-K 基質併用における報告が 50 件認められ、その内訳はメトホルミン 39 件、アシクロビル 8 件、フェキソフェナジン 8 件、パラシクロビル 1 件、バルガンシクロビル 1 件、ダビガドラン 1 件であった（複数の MATE2-K 基質を重複して併用した被験者を含む）。このうち、メトホルミン併用例 1 例で、「血中ブドウ糖減少」が本剤の投与開始から約 2 カ月後に認められたが、当該症例が併用していたインスリン製剤の影響である可能性があり、事象発現後も本剤の投与は変更されなかったことから、本剤とメトホルミンの併用に起因するものではないと判断した。海外臨床試験で報告された 18 件の重篤な有害事象において、MATE2-K 基質併用例は認められなかった。

以上より、本薬と MATE2-K 基質を併用した被験者の安全性に関する明らかな懸念は認められず、本薬が MATE2-K 基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。したがって、R406 は *in vitro* の検討において MATE2-K を阻害することが示されている旨を添付文書で情報提供する予定であるが、さらなる注意喚起は不要と考える。

表 30 海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）において
MATE2-K 基質の併用例で 3 例以上に発現した MATE2-K 基質併用有無別の有害事象の発現状況

MATE2-K 基質併用	併用例 (22 例)	非併用例 (124 例)
下痢	12 (54.5)	41 (33.1)
高血圧	8 (36.4)	24 (19.4)
好中球減少症	5 (22.7)	3 (2.4)
鼻出血	5 (22.7)	22 (17.7)
悪心	4 (18.2)	24 (19.4)
頭痛	4 (18.2)	18 (14.5)
挫傷	4 (18.2)	13 (10.5)
疲労	4 (18.2)	10 (8.1)
嘔吐	4 (18.2)	9 (7.3)
発熱	4 (18.2)	6 (4.8)
点状出血	3 (13.6)	19 (15.3)
上気道感染症	3 (13.6)	15 (12.1)
浮動性めまい	3 (13.6)	15 (12.1)
咳嗽	3 (13.6)	8 (6.5)
上咽頭炎	3 (13.6)	7 (5.6)
便秘	3 (13.6)	5 (4.0)
気管支炎	3 (13.6)	3 (2.4)
肝機能検査異常	3 (13.6)	1 (0.8)
皮膚有棘細胞癌	3 (13.6)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

表 31 海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）においてメトホルミン
併用例で 1 例以上に発現したメトホルミン併用有無別のメトホルミン関連有害事象の発現状況

メトホルミン併用	併用例 (11 例)	非併用例 (135 例)
下痢	5 (45.5)	48 (35.6)
頭痛	2 (18.2)	20 (14.8)
ALT 増加	2 (18.2)	12 (8.9)
悪心	1 (9.1)	27 (20.0)
AST 増加	1 (9.1)	9 (6.7)
筋肉痛	1 (9.1)	7 (5.2)
肝機能検査異常	1 (9.1)	3 (2.2)
多汗症	1 (9.1)	1 (0.7)
ほてり	1 (9.1)	0 (0)
胆嚢炎	1 (9.1)	0 (0)
高ビリルビン血症	1 (9.1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）及び国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）や、海外製造販売後における本剤と MATE2-K 基質の併用例及び非併用例での安全性情報からは、本薬と MATE2-K 基質との薬物相互作用を示唆する明確な懸念は認められていない。したがって、本剤と MATE2-K 基質との併用に関する注意喚起を行わず、*in vitro* 試験で R406 が MATE2-K を阻害したことを情報提供するとしての申請者の判断は妥当である。ただし、MATE2-K 基質と本剤を併用したときの情報は限られており、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性がないとまでは判断できないことから、本剤と MATE2-K 基質との薬物相互作用に関する情報については、今後も引き続き収集に努める必要がある。

6.R.3 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者への本剤の投与について、以下のように説明した。本剤投与後の R406 の PK に対する肝機能障害の影響を検討した臨床試験（D4300-010 試験）において、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者に本剤 150 mg を単回経口投与したとき、非結合形 R406 の曝露量は肝機能正常被験者と大きく異ならなかったことから、軽度又は中等度の肝機能障害患者への本剤の投与に関する用量調節等は不要と考える。一方、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者に本剤 150 mg を単回経口投与したときの R406 の非結合形分率はいずれの測定時点においても他の集団よりも高く、R406 の $AUC_{0-\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$ は肝機能正常被験者のそれぞれ 1.7 倍及び 1.3 倍であった（「6.2.4.2 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験」の項参照）。R406 は血漿タンパク結合率が高く（98.2～98.4%）、分布容積が大きい（256 L）肝代謝依存型の薬物に分類されるため、肝機能障害に伴ってアルブミンの生合成が低下し、非結合形分率が上昇した場合であっても、R406 の非結合形濃度は上昇しないことから、重度肝機能障害被験者において認められた非結合形 R406 の曝露量の増加は、肝機能の悪化に伴って肝臓に発現する CYP3A 等の代謝活性が低下したことに起因すると考える。ただし、重度肝機能障害患者における非結合型 R406 の曝露量の増加が本剤の用量調節を必要とするほどであるかは、PK に関する結果だけでなく安全性の結果も踏まえて検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度肝機能障害を有する患者については、非結合形 R406 の曝露量の観点からは本剤の用量調節等を考慮する必要はないと判断する。重度肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、正常肝機能患者と比べて非結合形 R406 の曝露量が増加することから、臨床試験における曝露量増加に伴う安全性の懸念も踏まえて、用量調節の必要性等を引き続き検討する必要がある（「7.R.3.4. 肝機能障害を有する患者への投与について」の項参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 32 に示す 6 試験が提出された。（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 32 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	D4300-007 試験	I	健康成人	56 例 ^a	日本人： ・ 本剤 50 mg 又はプラセボを単回投与後、本剤 50 mg 又はプラセボを BID 反復投与。 ・ 本剤 100 mg 又はプラセボを単回投与後、本剤 100 mg 又はプラセボを BID 反復投与。 ・ 本剤 150 mg 又はプラセボを単回投与後、本剤 150 mg 又はプラセボを QD 反復投与。 ・ 本剤 200 mg 又はプラセボを単回投与後、本剤 200 mg 又はプラセボを BID 反復投与。 白人： ・ 本剤 150 mg 又はプラセボを単回投与後、本剤 150 mg 又はプラセボを QD 反復投与。	安全性 忍容性 PK
	海外	D4300-022 試験	II	慢性 ITP 患者	18 例 ^b	本剤 75、100、125、150、175 又は 200 mg BID で投与開始し、忍容性が良好な場合 2 週間毎に 1 回投与量を 25 mg ずつ、最大で 225 mg BID まで増量可能とする。投与期間は 6 週間～2 年間。	有効性 安全性
	海外	C788-047 試験	III	持続性/ 慢性 ITP 患者	76 例 ^a	本剤 100 mg 又はプラセボ BID で投与開始し、投与 4 週以降、血小板数が 50,000/ μ L 未満で、治験薬への忍容性が良好な場合は、150 mg 又はプラセボ BID に増量可能とする。投与期間は 24 週間。	有効性 安全性
	海外	C788-048 試験	III	持続性/ 慢性 ITP 患者	74 例 ^a	本剤 100 mg 又はプラセボ BID で投与開始し、投与 4 週以降、血小板数が 50,000/ μ L 未満で、治験薬への忍容性が良好な場合は、150 mg 又はプラセボ BID に増量可能とする。投与期間は 24 週間。	有効性 安全性
	海外	C788-049 試験	III	持続性/ 慢性 ITP 患者	124 例 ^b	本試験に移行時に血小板反応が認められた被験者は、先行試験の用法・用量を継続し、血小板反応が認められなかった被験者は、本剤 100 mg BID から投与開始し、投与 4 週以降、血小板数が 50,000/ μ L 未満で、治験薬への忍容性が良好な場合は、150 mg BID に増量可能とする。投与期間は、最長 5 年間又はすべての被験者に上市された本剤が投与可能となるまで。	有効性 安全性
	国内	R788-1301 試験	III	慢性 ITP 患者	34 例 ^a	<u>第 I 期 (24 週間)</u> 本剤 100 mg 又はプラセボ BID で投与開始し、投与 4 週以降、血小板数が 50,000/ μ L 未満で、治験薬への忍容性が良好な場合は、150 mg 又はプラセボ BID に増量可能とする。 <u>第 II 期 (28 週間)</u> 以下の用法・用量で投与開始し、血小板数、本剤への忍容性に応じて用量調節しながら投与する。 第 I 期を完了した被験者： ・ 投与 24 週後の血小板数が 50,000/ μ L 以上：第 I 期の最終用法・用量 ・ 投与 24 週後の血小板数が 50,000/ μ L 未満：第 I 期の最終用法・用量が①150 mg BID の場合は 100 mg BID、②100 mg QD、150 mg QD 又は 100 mg BID の場合は、第 I 期の最終用法・用量 第 II 期早期移行例： ・ 第 I 期の最終用法・用量が 100 mg BID 又は 150 mg BID：100 mg BID ・ 第 I 期の最終用法・用量が 100 mg QD 又は 150 mg QD：第 I 期の最終用法・用量 <u>第 III 期 (製造販売承認日まで)</u> 第 II 期の最終用法・用量で投与開始し、血小板数、本剤への忍容性に応じて用量調節しながら投与する。	有効性 安全性 PK

a：無作為化例数

b：登録例数

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 日本人及び白人健康成人における反復投与試験（D4300-007 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 2010 年 7 月～2011 年 5 月）

本剤の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的として、日本人及び白人健康成人を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 1 施設で実施された（目標症例数：56 例（日本人 40 例、白人 16 例（各コホート 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例））））。

用法・用量は、日本人では、プラセボ又は本剤 50、100 若しくは 200 mg を投与 1 日目に単回経口投与後、投与 4 日目から 7 日間 BID 反復経口投与（投与 10 日目は 1 回のみ投与）、プラセボ又は本剤 150 mg を投与 1 日目に単回経口投与後、投与 4 日目から 7 日間 QD 反復経口投与することとされた。白人では、プラセボ又は本剤 150 mg を投与 1 日目に単回経口投与後、投与 4 日目から 7 日間 QD 反復経口投与することとされた。

無作為化された 56 例（日本人 40 例：プラセボ群 10 例、本剤 50、100 及び 200 mg 群各 6 例、本剤 150 mg 群 12 例、白人 16 例：プラセボ群 4 例、本剤 150 mg 群 12 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、単回投与期間中における有害事象は、日本人のプラセボ群で 1/10 例（発疹）のみに認められた。反復投与期間中における有害事象は、日本人のプラセボ群で 50.0%（5/10 例：接触性皮膚炎 3 例、不安・頻脈、耳鳴・下痢各 1 例）、本剤 50 mg 群で 33.3%（2/6 例：腹部不快感・下痢、接触性皮膚炎各 1 例）、本剤 100 mg 群で 16.7%（1/6 例：斑状出血）に認められた。白人の本剤 150 mg 群で 33.3%（4/12 例：頭痛 2 例、接触性皮膚炎、頭痛・接触性皮膚炎各 1 例）に認められた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（D4300-022 試験、CTD 5.3.5.2.1、2007 年 1 月～2010 年 5 月）

本剤の用量探索を目的として、外国人慢性 ITP 患者を対象に、非盲検用量漸増試験が米国 2 施設で実施された（目標症例数：18 例（各用量コホート 3～6 例））。

用法・用量は、コホート毎に、本剤 75、100、125、150、175 又は 200 mg BID から投与開始し、忍容性に問題がなければ⁹⁾ 2 週間毎に 1 回投与量を 25 mg ずつ増量可能とされ、最大用量は本剤 225 mg BID とされた。投与期間は 6 週間～2 年間¹⁰⁾ とされた。低用量コホートから開始し、4 週間の投与完了後に、独立安全性評価委員会の判断に基づき 1 段階上の用量コホートの被験者登録を可能とした。

主な選択基準は、3 カ月以上前に以下に定義される慢性 ITP と診断された 18 歳以上 75 歳以下の患者とされた。

- ・ 3 回以上の独立した測定（少なくとも 1 回は試験参加の 3 カ月以上前）における血小板数が 30,000/ μ L 未満であるもの

⁹⁾ ①正常値上限の 3 倍を超える ALT、②1,000/ μ L 未満の多形核好中球、及び/又は③National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria における Grade 2 に相当する毒性

¹⁰⁾ 血小板数の増加反応が 24 カ月間持続し、安全性に問題がないと治験担当医師より判断された被験者は継続的な投与を受けられることとした。

- ・ 既往歴及び臨床検査から、HIV 感染症、リンパ増殖性疾患、骨髄異形成、全身性エリテマトーデス、薬剤性若しくは同種免疫性血小板減少症、又は異常グロブリン血症を否定できるもの
- ・ 2 つ以上の ITP 治療（IVIG の使用有無を問わない）を施行したもの

登録された 18 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。中止例は 12 例であり、中止理由の内訳は有害事象 3 例、治験担当医師判断 2 例、死亡、効果不十分、同意撤回各 1 例、その他 4 例であった。開始用量は、75 mg BID が 3 例、100 mg BID が 5 例、125 mg BID が 6 例、150 mg BID が 4 例、最大用量は、100 mg BID が 1 例、125 mg BID が 2 例、150 mg BID が 6 例、175 mg BID が 8 例、275 mg QD が 1 例であった。曝露期間（平均値（最小値～最大値））は、538.72（28～1192）日間であった。

有効性について、主要評価項目は、血小板数が 30,000/ μ L 以上かつベースラインからの 20,000/ μ L 以上増加した被験者をレスポnderとした場合のレスポnderの割合とされ、各評価時点のレスポnderの割合は、表 33 のとおりであった。

表 33 各評価時点のレスポnderの割合（ITT 集団）

評価時点	レスポnderの割合
2 週後	47.1 (8/17)
6 週後	33.3 (5/15)
12 週後	50.0 (5/10)
24 週後	57.1 (4/7)
12 カ月後	50.0 (5/10)
24 カ月後	28.6 (2/7)

割合%（例数/評価対象例数）

安全性について、50%以上に発現した有害事象は、表 34 のとおりであった。

表 34 50%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	18 例
血中ブドウ糖増加	72.2 (13)
血圧上昇	72.2 (13)
斑状出血	72.2 (13)
点状出血	66.7 (12)
下痢	66.7 (12)
AST 増加	61.1 (11)
血中ブドウ糖減少	61.1 (11)
鼻出血	50.0 (9)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、5.6%（1/18 例：無酸素性脳症）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、44.4%（8/18 例：自然流産、胃腸出血、嘔吐・下痢・脱水・動悸・悪心、うつ血性心不全・無酸素性脳症、点状出血・歯肉出血・直腸出血、尿路感染・深部静脈血栓症、悪心・嘔吐・下痢・浮動性めまい・口腔出血、肺炎各 1 例）に認められ、悪心・嘔吐・下痢、深部静脈血栓症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、27.8%（5/18 例：下痢、悪心、トランスアミナーゼ上昇、無酸素性脳症、尿路感染・深部静脈血栓症各 1 例）に認められ、下痢、悪心、トランスアミナーゼ上昇、深部静脈血栓症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験、CTD 5.3.5.1.2、2014 年 7 月～2016 年 4 月）

本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、外国人持続性/慢性¹¹⁾ ITP 患者を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 35 施設で実施された（目標症例数：約 75 例¹²⁾（本剤群 50 例、プラセボ群 25 例））。

用法・用量は、本剤 100 mg 又は相当するプラセボ BID から投与開始し、投与 4 週以降は血小板数が 50,000/ μ L 未満かつ忍容性が良好な場合、150 mg 又は相当するプラセボ BID に増量することが可能とされた。その後、血小板数及び忍容性に基づき、表 35～表 37 に従い投与量を調節することとされ、投与期間は 24 週間とされた。本剤 150 mg 又は相当するプラセボ BID で 4 週間以上投与したにも関わらず、投与 12 週以降に血小板数が 50,000/ μ L 未満、又はベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満で 20,000/ μ L 以上の増加が認められなかった被験者は、効果不十分のため早期中止することが可能とされた。治験薬の投与開始の 1 週間以上前から治験期間を通じて、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬、P-gp 基質、HMG-CoA 還元酵素阻害薬並びに ITP 治療薬（IVIG 又は抗 D IgG、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、エルトロンボパグ オラミン、ロミプロスチム、リツキシマブ又は他の抗 CD20 モノクローナル抗体、アルキル化剤）の併用は禁止された。治験期間中は、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン又はダナゾールの併用を可能とし、用法・用量は変更しないこととされ、また新たな ITP 治療薬の使用は禁止された。血小板数が 50,000/ μ L 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、救済治療として IVIG、抗 D IgG、副腎皮質ステロイドが使用可能とされた。

表 35 治験薬の用量調節における投与量レベル

減量				判断時点の 用法・用量	増量		
休薬	100 mg QD	150 mg QD	100 mg BID	150 mg BID			
	休薬	100 mg QD	150 mg QD	100 mg BID	150 mg BID		
		休薬	100 mg QD	150 mg QD	100 mg BID	150 mg BID	
			休薬	100 mg QD	150 mg QD	100 mg QD	150 mg BID

11) 持続性：診断から 3 カ月以上 12 カ月未満、慢性：診断から 12 カ月以上

12) 慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（D4300-022 試験）において、38%（6/16 例）の被験者で治療期全体の 94～100%の来院時点で血小板数が 50,000/ μ L を超えていたことを参考に、本試験における Stable platelet response の達成割合を本剤群 40%、プラセボ群 5%と仮定し、有意水準を 0.05（両側）及び割付け比を 2：1（本剤群：プラセボ群）とした場合に、Fisher の直接確率検定による群間比較において、90%の検出力が得られることに基づき決定した。

表 36 血小板数に基づく治験薬の用量調節

指標	基準	治験薬の用量調節
血小板数	250,000/ μ L 超	① 治験薬の投与量レベルを 1 段階下げる。 ② 血小板数が 200,000/ μ L 未満になるまで頻回に（72 時間毎に）血小板数を測定する。
	150,000/ μ L 超 250,000/ μ L 以下	① 治験薬の投与量を変更せずに継続投与する。 ② 血小板数が 250,000/ μ L を超えないことを安定的に確認できるまで頻回に（72 時間毎に）血小板数を測定する。

表 37 忍容性に基づく用量調節及び対応

指標	基準	治験薬の用量調節・対応
ALT、AST 又はビリル ビンの上昇	以下の a)、b) 及び c) をすべて満たす場合 a) AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 b) TBL が基準値上限の 2 倍超 c) ALP が基準値上限の 2 倍未満	① 治験薬を休薬し、薬物性肝障害の疑いで被験者の本治験の中止を検討する。 ② 治験担当医師は、肝機能検査値及び臨床症状・徴候が、正常若しくは投与開始前の状態に戻るまで、又は医学的に必要な期間にわたって追跡調査を行う。 ③ 治験担当医師は、原因を調査し診断検査を行う。
	以下の a) 又は b) を満たし、被験者に悪心、嘔吐、腹痛がある場合 a) AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 b) TBL が基準値上限の 2 倍超	① 治験薬を休薬する。 ② ALT、AST 又は TBL が基準値上限の 1.5 倍未満に回復するまで、頻回に ^a ALP を含む肝機能検査を実施する。 ③ ALT、AST 又は TBL が基準値上限の 1.5 倍未満に回復したら、投与量レベルを 1 段階下げて治験薬の投与を再開する。
	以下の a) 又は b) を満たし、被験者に症状がない場合 a) AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 b) TBL が基準値上限の 2 倍超	① 速やかに ^a ALP を含む肝機能検査を実施する。 ② ①の追加検査で ALT、AST 又は TBL の上昇が認められ、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えていた場合、治験薬を休薬する。 ③ ALT、AST 又は TBL が基準値上限の 1.5 倍未満に回復するまで、頻回に ^a ALP を含む肝機能検査を実施する。 ④ ALT、AST 又は TBL が基準値上限の 1.5 倍未満に回復したら、投与量レベルを 1 段階下げて治験薬の投与を再開する。
好中球数の減少	1,000/ μ L 未満	① 速やかに ^a 好中球数を追加で測定する。 ② ①の追加検査で好中球数が 1,000/ μ L 未満の場合、治験薬を休薬し、好中球数の測定を繰り返し ^a 実施する。 ③ 好中球数が 1,500/ μ L 超まで回復したら、投与量レベルを 1 段階下げて治験薬の投与を再開する。（再発の場合、発現時の投与量レベルから 2 段階下げて治験薬の投与を再開する。）
下痢の発現	CTCAE Grade 1 又は 2 の下痢	① 治験薬の投与量を変更せずに投与を継続し、以下を参考に症状が回復するまで管理する。 ・すべての緩下剤を中止する。 ・1 日に水をコップ 8～10 杯飲むように指導する。 ・乳製品の除去及び少量頻回の食事を推奨する。 ・好中球減少がある場合、微生物学的評価及び抗生物質投与を検討する。 ・Grade 1 でロペラミド投与開始を検討、Grade 2 でロペラミド投与を開始する。 ② 48 時間を超えて下痢が持続する場合、脱水及び電解質失調を注意深く観察する。
	CTCAE Grade 3 又は 4 の下痢	① 治験薬を休薬し、以下を参考に症状が回復するまで管理する。 ・潜在的脱水を治療するために積極的な補液を開始する。 ・好中球減少がある場合、微生物学的評価及び抗生物質投与を検討する。 ・ロペラミド投与を開始し、下痢が回復するまで投与継続する。 ② Grade 1 以下に改善したら、投与量レベルを 1 段階下げて治験薬投与を再開する。（再発の場合、発現時の投与量レベルから 2 段階下げて治験薬の投与を再開する。）

表 37 忍容性に基づく用量調節及び対応（続き）

指標	基準	治験薬の用量調節・対応
血圧の上昇	以下のいずれか又は両方に該当する場合 ・症候性の血圧上昇 ・適切な降圧治療にもかかわらず、コントロール不良の血圧上昇	治験薬を休薬する。
	SBP が 180 mmHg 以上又は DBP が 110 mmHg 以上になった場合	① 治験薬を休薬する。 ② 降圧薬の投与を開始、又は投与量を増量する。 ③ 週 2 回 ^b 血圧測定を実施する。 ④ 血圧がコントロールされるまで、降圧薬の投与量を増量する。 ⑤ SBP が 140 mmHg 未満かつ DBP が 90 mmHg 未満に回復したら、治験薬の投与を再開 ^c する。 ⑥ 追加検査で SBP が 180 mmHg 以上又は DBP が 110 mmHg 以上になった場合、治験薬の投与を中止 ^d する。
	SBP が 160 mmHg 以上 180 mmHg 未満又は DBP が 100 mmHg 以上 110 mmHg 未満の場合	① 治験薬の投与量を変更せずに投与を継続する。 ② 降圧薬の投与を開始、又は投与量を増量する。 ③ 週 2 回 ^e 血圧測定を実施する。 ④ 積極的な降圧治療にも関わらず、追加検査で SBP が 160 mmHg 以上 180 mmHg 未満又は DBP が 100 mmHg 以上 110 mmHg 未満になった場合、治験薬を休薬する。 ⑤ 血圧がコントロールされるまで、降圧薬の投与量を増量する。 ⑥ SBP が 140 mmHg 未満かつ DBP が 90 mmHg 未満に回復したら、治験薬の投与を再開 ^c する。
	SBP が 140 mmHg 以上 160 mmHg 未満又は DBP が 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満の場合	① 治験薬の投与量を変更せずに投与を継続する。 ② 1 週間以内 ^e に来院し、血圧測定を実施する。 ③ 1 週間後 ^e も SBP が 140 mmHg 以上又は DBP が 90 mmHg 以上の場合、降圧薬の投与を開始、又は投与量を増量する。 ④ 血圧がコントロールされるまで、週 1 回 ^e 血圧測定を実施する。 ⑤ 積極的な降圧治療にも関わらず、8 週間以上 SBP が 140 mmHg 以上又は DBP が 90 mmHg 以上である場合、治験薬の投与量レベルを 1 段階下げる。

a：C788-047 試験及び C788-048 試験では「72 時間毎」又は「72 時間以内」が目安とされた。

b：R788-1301 試験では「1 週間以内」とされた。

c：R788-1301 試験では投与量レベルを 1 段階下げて治験薬の投与を再開することとされた。

d：R788-1301 試験では「休薬」することとされた。

e：R788-1301 試験では「2 週間以内」、「2 週間後」又は「2 週間に 1 回」とされた。

主な選択基準は、3 カ月以上前に ITP と診断され、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬又は IVIG 製剤等）を使用した 18 歳以上の患者で、過去 3 カ月以内に 3 回以上測定（このうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定）された血小板数の平均値が 30,000/ μ L 未満（救済治療の影響を除き 35,000/ μ L を超えない）の患者とされた。また、リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、HIV 感染、肝炎等の血小板減少を来す二次性疾患、自己免疫性溶結性貧血、無作為割付け前 2 週以内に輸血又は血液製剤の使用が行われた患者は除外された。

組み入れられた被験者は、ベースラインの血小板数（15,000/ μ L 未満又は以上）及び脾摘の施行歴を層別因子として、本剤群とプラセボ群に 2:1 の比で割り付けられた。無作為化された 76 例（本剤群 51 例、プラセボ群 25 例）全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が主な有効性の解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 39 例、プラセボ群 24 例であり、中止理由の内訳は有効性の欠如（本剤群 28 例、プラセボ群 22 例、以下同順）、試験の中止基準に合致する有害事象（4 例、1 例）、その他の有害事象（3 例、1 例）、同意撤回（1 例、0 例）、試験の責務の遵守不可又は意思なし（1 例、0 例）、

治験担当医師判断（1例、0例）、追跡不能（1例、0例）であった。曝露期間（中央値（最小値～最大値））は、本剤群 85（8～183）日間、プラセボ群 85（20～173）日間であった。

本試験に組み入れられた被験者における年齢（中央値）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 57.0 歳及び 57.0 歳（以下同順）、女性の割合は 58.8%及び 68.0%、慢性 ITP の割合は 94.1%及び 88.0%、ベースラインの血小板数（中央値）は 17,000/ μ L 及び 17,000/ μ L、脾摘ありの被験者割合は 39.2%及び 40.0%、ITP 前治療薬の使用割合は、副腎皮質ステロイドが 90.2%及び 100.0%、リツキシマブが 51.0%及び 44.0%、TPO 受容体作動薬が 51.0%及び 60.0%であった。

有効性について、主要評価項目とされた Stable platelet response¹³⁾（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上）の達成割合は表 38 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 38 Stable platelet response の達成割合（ITT 集団）

	本剤群	プラセボ群	群間差（本剤群－プラセボ群） [両側 95%CI]	P 値 ^a
Stable platelet response の達成割合	17.6%（9/51 例）	0.0%（0/25 例）	17.6 [7.2, 28.1] %	0.0261

a：Fisher の直接確率検定（有意水準両側 0.05）

有効性の副次評価項目の結果は、表 39 のとおりであった。

表 39 副次評価項目の結果（ITT 集団）

	評価時点	本剤群 (51 例)	プラセボ群 (25 例)
血小板数 50,000/ μ L 以上 ^a	12 週後	21.6（11/51）	0（0/25）
	24 週後	15.7（8/51）	0（0/25）
血小板数 30,000/ μ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ μ L 以上 ^{a,b}	12 週後	16.0（4/25）	0（0/12）
	24 週後	16.0（4/25）	0（0/12）
ITP Bleeding Score（IBLS）に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度		0.13	0.14
WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度		0.61	0.46

割合%（例数/解析対象例数）、平均値

a：有効性の欠如又は有害事象のため投与 12 週以前又は 24 週以前に投与中止した被験者、及び投与 10 週以降に救済治療を受けた被験者は、ノンレスポonderとみなされた。その他、欠測によりレスポonder又はノンレスポonderを判定できない被験者の血小板数は LOCF により補完され、補完後のデータで判定を行うこととされた。

b：ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満の被験者が解析対象とされた。

安全性について、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、表 40 のとおりであった。

¹³⁾ Stable platelet response の評価にあたっては、有効性の欠如又は有害事象のため投与 24 週以前に投与中止した被験者、及び投与 10 週以降に救済治療を受けた被験者は、ノンレスポonderとみなされた。その他、欠測によりレスポonder又はノンレスポonderを判定できない被験者の血小板数は LOCF により補完され、補完後のデータで Stable platelet response の判定を行うこととされた。

表 40 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	本剤群 (51 例)	プラセボ群 (25 例)
下痢	41.2 (21)	16.0 (4)
悪心	29.4 (15)	4.0 (1)
高血圧	25.5 (13)	4.0 (1)
ALT 増加	17.6 (9)	0 (0)
AST 増加	15.7 (8)	0 (0)
浮動性めまい	17.6 (9)	16.0 (4)
鼻出血	17.6 (9)	16.0 (4)
頭痛	13.7 (7)	24.0 (6)
疲労	11.8 (6)	4.0 (1)
呼吸困難	5.9 (3)	12.0 (3)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 4.0%（1/25 例：敗血症）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 15.7%（8/51 例：発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、網膜裂孔・鼻出血、血小板減少症、下痢、肺炎、失神、腫出血各 1 例）、プラセボ群 20.0%（5/25 例：貧血・胃腸出血、うっ血性心不全、月経過多、慢性閉塞性肺疾患、鼻出血各 1 例）に認められ、本剤群の肺炎、下痢、発熱性好中球減少症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 15.7%（8/51 例：好中球減少症、血小板減少症、腹痛、下痢、胸痛、肺炎、ALT 増加、失神各 1 例）、プラセボ群 8.0%（2/25 例：腹部不快感、鼻出血各 1 例）に認められ、本剤群の好中球減少症、腹痛、下痢、胸痛、肺炎、ALT 増加、プラセボ群の腹部不快感は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（C788-048 試験、CTD 5.3.5.1.3、2015 年 1 月～2016 年 8 月）

本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、外国人持続性/慢性¹¹⁾ ITP 患者を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 23 施設で実施された（目標症例数：75 例¹²⁾（本剤群 50 例、プラセボ群 25 例））。

用法・用量、主な選択基準、早期中止の基準及び救済治療の規定は、C788-047 試験と同様とされた。

組み入れられた被験者は、ベースラインの血小板数（15,000/ μ L 未満又は以上）及び脾摘の施行歴を層別因子として、本剤群とプラセボ群に 2:1 の比で割り付けられた。無作為化された 74 例（本剤群 50 例、プラセボ群 24 例）全例が安全性解析対象集団¹⁴⁾ 及び ITT 集団とされ、ITT 集団が主な有効性の解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 37 例、プラセボ群 22 例であり、中止理由の内訳は有効性の欠如（本剤群 33 例、プラセボ群 19 例、以下同順）、試験の中止基準に合致する有害事象（0 例、2 例）、その他の有害事象（2 例、0 例）、同意撤回（1 例、1 例）、治験担当医師判断（1 例、0 例）であった。曝露期間（中央値（最小値～最大値））は、本剤群 89（18～172）日間、プラセボ群 85（16～169）日間であった。

本試験に組み入れられた被験者における年齢（中央値）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 49.5 歳及び 49.5 歳（以下同順）、女性の割合は 62.0%及び 54.2%、慢性 ITP の割合は 94.0%及び 95.8%、ベースラインの血小板数（中央値）は 13,500/ μ L 及び 21,000/ μ L、脾摘ありの被験者割合は 28.0%及び 37.5%、

14) プラセボ群に割り付けられ、誤って本剤が投与された 1 例について、安全性解析対象集団では本剤群として、ITT 集団ではプラセボ群として解析された。

ITP 前治療薬の使用割合は、副腎皮質ステロイドが 96.0%及び 91.7%、リツキシマブが 16.0%及び 12.5%、TPO 受容体作動薬が 40.0%及び 41.7%であった。

有効性について、主要評価項目とされた Stable platelet response¹³⁾（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上）の達成割合は表 41 のとおりであり、投与群間で有意差は認められなかった。

表 41 Stable platelet response の達成割合 (ITT 集団)

	本剤群	プラセボ群	群間差 (本剤群－プラセボ群) [両側 95%CI]	P 値 ^a
Stable platelet response の達成割合	18.0% (9/50 例)	4.2% (1/24 例)	13.8 [0.5, 27.1] %	0.1519

a : Fisher の直接確率検定 (有意水準両側 0.05)

有効性の副次評価項目の結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 副次評価項目の結果 (ITT 集団)

	評価時点	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)
血小板数 50,000/ μ L 以上 ^a	12 週後	24.0 (12/50)	12.5 (3/24)
	24 週後	16.0 (8/50)	4.2 (1/24)
血小板数 30,000/ μ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ μ L 以上 ^{a,b}	12 週後	27.3 (6/22)	11.1 (1/9)
	24 週後	13.6 (3/22)	0 (0/9)
ITP Bleeding Score (IBLS) に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度		0.04	0.06
WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度		0.26	0.38

割合% (例数/解析対象例数)、平均値

a : 有効性の欠如又は有害事象のため投与 12 週以前又は 24 週以前に投与中止した被験者、及び投与 10 週以降に救済治療を受けた被験者は、ノンレスポonderとみなされた。その他、欠測によりレスポonder又はノンレスポonderを判定できない被験者の血小板数は LOCF により補完され、補完後のデータで判定を行うこととされた。

b : ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満の被験者が解析対象とされた。

安全性について、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	本剤群 (51 例)	プラセボ群 (23 例)
下痢	17.6 (9)	13.0 (3)
高血圧	13.7 (7)	13.0 (3)
鼻出血	11.8 (6)	4.3 (1)
悪心	7.8 (4)	13.0 (3)
頭痛	5.9 (3)	13.0 (3)
血小板減少症	0 (0)	13.0 (3)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、本剤群 2.0% (1/51 例 : 形質細胞性骨髄腫) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 9.8% (5/51 例 : 挫傷、高血圧クリーゼ、鼻出血、血小板数減少・気管支炎、一過性脳虚血発作各 1 例)、プラセボ群 26.1% (6/23 例 : 血小板減少症 2 例、感染、月経過多、筋断裂、

点状出血・血小板減少症各 1 例) に認められ、本剤群の高血圧クリーゼ、プラセボ群の月経過多は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.9% (2/51 例: 形質細胞骨髓腫、頭痛各 1 例)、プラセボ群 8.7% (2/23 例: 下痢、高血圧各 1 例) に認められ、プラセボ群の下痢、高血圧は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 国内第Ⅲ相試験 (R788-1301 試験、CTD 5.3.5.1.1、2019 年 12 月～実施中 (データカットオフ日: 20 年 月 日))

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人慢性¹⁵⁾ ITP 患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された (第Ⅰ期) (目標症例数: 24 例¹⁶⁾ (本剤群 16 例、プラセボ群 8 例))。また、第Ⅰ期を完了した被験者及び第Ⅰ期に効果不十分のため早期中止した被験者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検継続投与試験が実施された (第Ⅱ期及び第Ⅲ期)。第Ⅱ期を完了した被験者のうち休薬期及び第Ⅲ期への参加の同意が得られた被験者を対象に、本剤を休薬したときの血小板数の推移を検討した (休薬期)。

用法・用量は、第Ⅰ期 (24 週間) では、本剤 100 mg 又は相当するプラセボ BID から投与開始し、投与 4 週以降は血小板数が 50,000/μL 未満かつ忍容性が良好な場合、150 mg 又は相当するプラセボ BID に増量することが可能とされた。その後、血小板数及び忍容性に基づき、表 35、表 37 及び表 44 に従い投与量を調節することとされた。本剤 150 mg BID 又は相当するプラセボで 4 週間以上投与したにも関わらず、又は忍容性にも問題があり 150 mg BID に増量できずに、投与 12 週以降に血小板数が 50,000/μL 未満 (ベースラインの血小板数が 15,000/μL 以上の場合)、若しくは 20,000/μL 以上の増加が認められなかった被験者 (ベースラインの血小板数が 15,000/μL 未満の場合) は、効果不十分のため第Ⅱ期に移行することが可能とされた (第Ⅱ期早期移行例)。

第Ⅱ期 (28 週間)¹⁷⁾ では、第Ⅰ期を完了した被験者 (第Ⅰ期完了例) では、投与 24 週後の血小板数が 50,000/μL 以上の場合第Ⅰ期の最終用法・用量を継続することとされ、投与 24 週後の血小板数が 50,000/μL 未満で第Ⅰ期の最終用法・用量が 150 mg BID の場合は 100 mg BID、投与 24 週後の血小板数が 50,000/μL 未満で第Ⅰ期の最終用法・用量が 100 mg QD、150 mg QD 又は 100 mg BID の場合は、第Ⅰ期の最終用法・用量で投与開始することとされた。第Ⅱ期早期移行例では、第Ⅰ期の最終用法・用量が 100 mg BID 又は 150 mg BID の場合は 100 mg BID、第Ⅰ期の最終用法・用量が 100 mg QD 又は 150 mg QD の場合は第Ⅰ期の最終用法・用量で投与開始することとされた。第Ⅱ期の治験薬投与開始後に血小板数が 50,000/μL 未満かつ忍容性が良好な場合、100 mg BID から 150 mg BID に増量することが可能とされ、血小板数及び忍容性に基づき、表 35、表 37 及び表 44 に従い投与量を調節することとされた。

休薬期 (最大 4 週間) では、治験薬は投与しないこととされた。

第Ⅲ期 (製造販売承認日まで) では、第Ⅱ期の最終用法・用量で投与開始することとされ、第Ⅲ期の治験薬投与開始後に血小板数が 50,000/μL 未満かつ忍容性が良好な場合、100 mg BID から 150 mg BID に増量することが可能とされた。その後は表 35、表 37 及び表 44 に従い投与量を調節することとされた。

¹⁵⁾ 慢性: 診断から 6 カ月以上 (厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準 (1990 年改訂))

¹⁶⁾ 実施可能性に基づき設定された。海外第Ⅲ相試験 (C788-047 及び C788-048 試験) における Stable platelet response の達成割合の結果を参考に、本試験における Stable platelet response の達成割合を本剤群 17.8%、プラセボ群 2.0%と仮定したところ、24 例 (本剤群 16 例、プラセボ群 8 例) において、本剤群の達成割合がプラセボ群の達成割合を点推定値で上回る確率は 89%と推定された。

¹⁷⁾ すべての被験者の第Ⅰ期のデータが固定され開鍵されるまで第Ⅰ期における割付け情報の盲検性は維持された。

治験薬の投与開始の2週間以上前から治験期間を通じて、強いCYP3A4阻害薬及びITP治療薬（シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、エルトロンボパグ オラミン、ロミプロスチム、リツキシマブ又は他の抗CD20モノクローナル抗体、アルキル化剤）の併用は禁止された。治験期間中は、新たなITP治療薬の使用は禁止され、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン又はダナゾールのうち、1種類のITP治療薬の併用を可能とし、第Ⅰ期、休薬期及び後観察期では併用薬の用法・用量を変更しないこととし、第Ⅱ期及び第Ⅲ期では血小板数が50,000/ μ L以上で安定している被験者では、治験担当医師の判断により減量が可能とされた。

血小板数が50,000/ μ L未満で、①緊急出血のリスクがある若しくは臨床的に重要な出血や湿性紫斑が認められる状態、又は②緊急手術を受ける必要がある状態の被験者に対しては、救済治療として血小板輸血、IVIG、副腎皮質ステロイドが使用可能とされた。

表 44 血小板数に基づく治験薬の用量調節

		治験薬の用量調節・対応	
血小板数	第Ⅰ期	250,000/ μ L 超	① 治験薬の投与量レベルを1段階下げる。 ② 血小板数が200,000/ μ L未満になるまで頻回に血小板数を測定する。 ③ 血小板数の過剰な増加が改善した場合、治験薬の投与量レベルを1段階ずつ上げることができる。
		150,000/ μ L 超 250,000/ μ L 以下	① 治験薬の投与量を変更せずに継続投与する。 ② 血小板数が250,000/ μ Lを超えないことを安定的に確認できるまで頻回に血小板数を測定する。
	第Ⅱ期及び第Ⅲ期	血小板数の過剰な増加が認められた場合は、併用可能なITP治療薬を減量する。 併用可能なITP治療薬を減量しても血小板数が250,000/ μ L超の場合は、治験薬の投与量レベルを1段階ずつ下げる。 血小板数が200,000/ μ L未満になるまで血小板数を測定する。 血小板数の過剰な増加が改善した場合、治験薬の投与量レベルを1段階ずつ上げることができる。	

主な選択基準は、同意取得の6カ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬（副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ又はIVIG製剤）を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた20歳以上の患者で、スクリーニング期間（過去1カ月以内）及び治験薬の投与開始日に測定した3回の血小板数の平均値が30,000/ μ L未満で、一度も35,000/ μ Lを超えない患者とされた。また、*H. pylori*陰性又は*H. pylori*の除菌療法が完了している患者が対象とされ、リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、HIV感染、肝炎等の血小板減少を来す二次性疾患、自己免疫性溶血性貧血、投与初日2週以内に輸血又は血液製剤の使用が行われた患者等は除外された。

組み入れられた被験者は、ベースラインの血小板数（15,000/ μ L未満又は以上）を層別因子として、本剤群とプラセボ群に2:1の比で割り付けられた。無作為化された34例（本剤群22例、プラセボ群12例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主な有効性の解析対象集団とされた。第Ⅰ期における中止例は本剤群12例、プラセボ群8例であり、中止理由の内訳は、有効性の欠如（本剤群9例、プラセボ群8例、以下同順）、有害事象（3例、0例）であった。第Ⅰ期を完了した14例（本剤群10例、プラセボ群4例）全例が第Ⅱ期に移行し、第Ⅰ期を早期中止して第Ⅱ期に移行した被験者は16例（本剤群9例、プラセボ群7例）であった。第Ⅱ期に移行した30例のうち、治験中止例は6例であり、中止理由の内訳は、有効性の欠如5例、有害事象1例であった。第Ⅱ期を完了した24例（本剤群13例、プラセボ群11例）のうち、12例が休薬期に移行し、10例が休薬期に移行せず第Ⅲ期に移行した。休薬期に

移行した 4 例は 4 週間の休薬期間を完了し、8 例は 4 週以前に休薬期を終了して第Ⅲ期に移行した。第Ⅲ期に移行した 22 例のうち 21 例が、データカットオフ時点で試験を継続中である。第Ⅰ期における曝露期間（中央値（最小値～最大値））は、本剤群 99（42～170）日間、プラセボ群 88（16～169）日間、治験薬の 1 日平均投与量（中央値（最小値～最大値））は、本剤群 236（143～283）mg、プラセボ群 267（200～283）mg であった。本剤が投与された全被験者（R-R 集団及び第Ⅰ期にプラセボ群に割付けられた被験者（P-R 集団））における本剤の曝露期間（第Ⅰ期（R-R 集団のみ）＋第Ⅱ期＋第Ⅲ期）は 365（42～785）日間、1 日平均投与量は 237（145～295）mg であった。休薬期間は、15（6～29）日間であった。第Ⅱ期における曝露期間は、第Ⅰ期早期中止例で 141（29～197）日間、P-R 集団で 197（197～204）日間、1 日平均投与量は、第Ⅰ期早期中止例で 271（149～286）mg、P-R 集団で 285（200～289）mg であった。第Ⅲ期における曝露期間は 169（50～456）日間、1 日平均投与量は 300（111～300）mg であった。

第Ⅰ期に組み入れられた被験者における年齢（中央値）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61 歳及び 64 歳（以下同順）、女性の割合は 81.8%及び 66.7%、ベースライン時の血小板数（中央値）は 19,000/μL 及び 18,000/μL、脾臓ありの被験者割合は 22.7%及び 16.7%、本剤の投与順序は Second line が 45.5%及び 33.3%、Third line 以降が 54.5%及び 66.7%、ITP 前治療薬使用割合は、副腎皮質ステロイドが 95.5%及び 100.0%、リツキシマブが 4.5%及び 33.3%、TPO 受容体作動薬が 50.0%及び 58.3%、IVIG が 36.4%及び 33.3%、免疫抑制剤が 13.6%及び 8.3%、その他が 9.1%及び 25.0%であった。

有効性について、主要評価項目とされた Stable platelet response¹³⁾（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上）の達成割合は表 45 のとおりであった。

表 45 Stable platelet response の達成割合（第Ⅰ期、FAS）

	本剤群	プラセボ群	群間差（本剤群－プラセボ群）
Stable platelet response の達成割合	36.4 [17.2, 59.3] % (8/22 例)	0.0 [0.0, 26.5] % (0/12 例)	36.4 [3.1, 59.3] %

[両側 95%CI]

有効性の主な副次評価項目の結果は、表 46 のとおりであった。

表 46 主な副次評価項目の結果（第 I 期、FAS）

	評価時点	本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)
血小板数 50,000/ μ L 以上 ^a	12 週後	27.3 (6/22)	0.0 (0/12)
	24 週後	36.4 (8/22)	0.0 (0/12)
血小板数 30,000/ μ L 以上かつベースライン からの変化量 20,000/ μ L 以上 ^{a, b}	12 週後	30.0 (3/10)	0.0 (0/5)
	24 週後	30.0 (3/10)	0.0 (0/5)
Overall response ^{a, c}		45.5 (10/22)	0.0 (0/12)
血小板数 50,000/ μ L の達成回数 ^d	12 週後	45.5 (10/22)	0.0 (0/12)
	24 週後	50.0 (11/22)	0.0 (0/12)
血小板数維持期間 ^e (日)		113 (57~162)	—

割合% (例数/解析対象例数)、中央値 (最小値~最大値)

—: 該当被験者なし

^a: 中止又は欠測により達成例と判定されなかった被験者はすべて非達成例とされた。^b: ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満の被験者が解析対象とされた。^c: 投与 12 週までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上^d: 投与 12 週までの 6 回の測定、又は投与 24 週までの 12 回の測定のうち血小板数が 50,000/ μ L 以上となった回数が 1 回以上^e: 血小板数が 28 日以上連続で 50,000/ μ L 以上を達成した最初の測定日から 28 日以上連続して血小板数が 50,000/ μ L 未満となった最初の測定日までの期間

安全性について、第 I 期における有害事象の発現割合は、本剤群 90.9% (20/22 例)、プラセボ群 66.7% (8/12 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（第 I 期、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)
下痢	40.9 (9)	0 (0)
高血圧	31.8 (7)	8.3 (1)
好中球数減少	13.6 (3)	0 (0)
鼻出血	9.1 (2)	0 (0)
腹部不快感	9.1 (2)	0 (0)
便秘	9.1 (2)	0 (0)
肝機能異常	9.1 (2)	0 (0)
湿疹	9.1 (2)	0 (0)
そう痒症	9.1 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

本剤が投与された全被験者における本剤投与時（第 I 期（R-R 集団のみ）＋第 II 期＋休薬期＋第 III 期）での有害事象の発現割合は 97.0% (32/33 例) であった。本剤が投与された全被験者における本剤投与時で 3 例以上に発現した有害事象は、表 48 のとおりであった。

表 48 本剤が投与された全被験者における本剤投与時に 3 例以上に発現した有害事象（第 I 期（R-R 集団のみ）＋第 II 期＋休薬期＋第 III 期、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	33 例
下痢	39.4 (13)
高血圧	30.3 (10)
湿疹	15.2 (5)
便秘	15.2 (5)
肝機能検査値上昇	12.1 (4)
好中球数減少	9.1 (3)
腹部不快感	9.1 (3)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、第Ⅰ期～第Ⅲ期及び休薬期のいずれにおいても認められなかった。

重篤な有害事象は、第Ⅰ期の本剤群の 9.1% (2/22 例：下痢、血小板減少症各 1 例)、プラセボ群の 8.3% (1/12 例：胆管結石・処置による出血) に認められ、本剤群の下痢及び血小板減少症は治験薬との関連ありと判断された。本剤が投与された全被験者における本剤投与時における重篤な有害事象の発現割合は、21.2% (7/33 例：R-R 集団：下痢、大腸ポリープ、血小板減少症各 1 例、P-R 集団：橈骨骨折、蜂巣炎・自己免疫性肝炎、心房細動、帯状疱疹・腰部脊柱管狭窄症各 1 例) に認められ、このうち下痢及び血小板減少症は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第Ⅰ期の本剤群の 13.6% (3/22 例：肝機能異常 2 例、高血圧・下痢 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。本剤群の肝機能異常 2 例、高血圧・下痢は治験薬との関連ありと判断された。本剤が投与された全被験者における本剤投与時における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、12.1% (4/33 例：R-R 集団：肝機能異常 2 例、感情不安定、下痢・高血圧各 1 例) であり、このうち肝機能異常 2 例及び下痢・高血圧は治験薬との関連ありと判断された。

7.3.4 海外第Ⅲ相継続投与試験 (C788-049 試験、CTD 5.3.5.2.2、2014 年 10 月～実施中 (データカットオフ日：2020 年 6 月 1 日))

本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、C788-047 試験及び C788-048 試験を完了した、又は効果不十分のため早期中止した被験者を対象に、非盲検継続投与試験が実施された (目標症例数：最大 150 例)。

用法・用量は、本試験に移行時に血小板反応 (血小板数が 50,000/ μ L 以上と定義) が認められた被験者は、先行試験の用法・用量を継続することとされ、血小板反応が認められなかった被験者は、本剤 100 mg BID から投与開始することとされた。先行試験が完了し、開鍵されるまで盲検性が維持された。投与期間は、最長 5 年間又はすべての被験者に上市された本剤が投与可能となるまでのいずれか早い時点までとされた。治験期間を通じて、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬、P-gp 基質並びに HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用は禁止された。先行試験の開始時点で併用が許容されていた ITP 治療薬の併用は可能とされ、救済治療を除き新たな ITP 治療の開始は禁止された。

主な選択基準は、C788-047 試験及び C788-048 試験の投与 24 週後の評価を完了した、又は効果不十分のため早期中止 (ただし、投与 12 週以降に中止) した持続性/慢性 ITP 患者とされた。

登録された 124 例のうち 123 例 (先行試験でプラセボ群に割り付けられた (P-R 集団) 44 例、先行試験で本群に割り付けられた (R-R 集団) 79 例) に本剤が投与され、安全性解析対象集団及び有効性の解析対象集団とされた。中止例は 94 例で、中止理由の内訳は、効果不十分 (投与 12 週以降) 44 例、同意撤回 11 例、試験中止基準に合致する有害事象 11 例、その他の有害事象 10 例、効果不十分 9 例 (投与 12 週より前)、治験依頼者の判断 6 例、試験の責務の遵守不可又は意思なし 2 例、治験担当医師判断 1 例であった。曝露期間 (中央値) は 180 日間、本剤の平均 1 日用量 (中央値) は 270.97 mg であった。

有効性について、主要評価項目 (version 1) とされた Sustained stable platelet response¹⁸⁾ (本剤投与開始から 12 週間以内に血小板数 50,000/ μ L 以上を達成し、この目標血小板数の初回達成から 12 カ月以内に 4 週間以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50,000/ μ L 未満でないこと) の達成割合は、15.4% (19/123

¹⁸⁾ Sustained stable platelet response の評価にあたっては、目標血小板数の初回達成から 12 カ月以内に、有効性の欠如又は有害事象により中止した被験者、及び救済薬の投与を受けた被験者はノンレスポnderとみなされた。

例)であった。主要評価項目 (version 2¹⁹⁾) とされた、先行試験でプラセボ群に割り付けられた P-R 集団における Sustained stable platelet response (本剤投与開始から 12 週間以内に血小板数 50,000/ μ L 以上を達成し、この目標血小板数の初回達成から 12 週間以内に 4 週間以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50,000/ μ L 未満でないこと) の達成割合は、22.7% (10/44 例) であった。副次評価項目とされた血小板反応の持続期間の中央値 (Kaplan-Meier 法) は、R-R 集団の Sustained stable platelet response (version 1) の達成例 (13 例) で 1661 日超、P-R 集団の Sustained stable platelet response (version 1) の達成例 (6 例) で 1743 日超であった。

血小板数の推移は、図 1 のとおりであった。

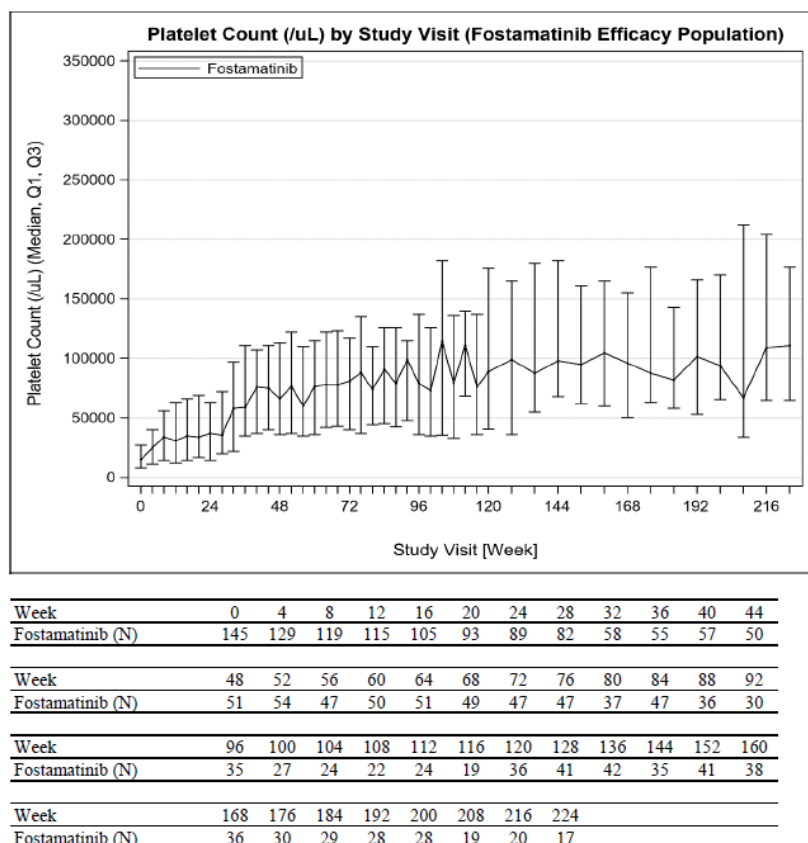


図 1 血小板数 (中央値 [第一四分位点, 第三四分位点]) の推移 (有効性解析対象集団)

安全性について、有害事象は 79.7% (98/123 例) に認められ、10%以上に発現した有害事象は、下痢 (29.3%)、高血圧 (17.9%)、点状出血、鼻出血 (各 15.4%)、頭痛 (12.2%)、上気道感染 (11.4%)、浮動性めまい (10.6%) であった。

死亡に至った有害事象は、3.3% (4/123 例: 敗血症、肺炎、細菌性心内膜炎、心肺停止) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、27.6% (34/123 例: 血小板減少症 4 例、乳様突起炎、胃前庭部毛細血管拡張症・大動脈狭窄・胃腸出血・メレナ・トランスアミナーゼ上昇・尿路性敗血症・敗血症・細菌性心内膜炎、ウイルス感染、敗血症、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、鼻出血・血小板減少症、胃腸炎・下

¹⁹⁾ Sustained stable platelet response の評価にあたっては、目標血小板数の初回達成から 12 週間以内に、有効性の欠如又は有害事象により中止した被験者、及び救済薬の投与を受けた被験者はノンレスポナードとみなされた。

痢、肺炎、硬結性紅斑・結核、痔核、鼻出血、トランスアミナーゼ上昇、胸椎骨折・血小板減少症・尿路感染、頭痛、口腔内出血、直腸出血、腎結石症、血便排泄、口腔カンジダ症・鼻出血、胃腸出血、月経過多・粘膜出血、心房細動、胆嚢炎、発熱・上気道感染、心肺停止、ブドウ球菌性蜂巣炎・うっ血性心不全・腹水、筋断裂・意識消失・血小板減少症、点状出血、血小板減少症・紫斑、胸痛各 1 例）に認められ、敗血症、下痢、硬結性紅斑・結核、トランスアミナーゼ上昇、心房細動、発熱・上気道感染は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、14.6%（18/123 例）に認められ、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢（4.1%）、肝酵素上昇（1.6%）、好中球減少症（1.6%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。ITP の治療目標は、血小板数を正常値に戻すことではなく、重篤な出血を予防し得る血小板数を維持することである。本邦では「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版」（ITP 治療参照ガイド）に基づき、ITP の治療は、*H.pylori* を除菌しても血小板が十分増加しない患者及び *H.pylori* 陰性の患者のうち、出血リスクの高い患者に対して施行される。First line 治療は過剰な免疫反応を抑制することで自己抗体による血小板の破壊を防ぐ副腎皮質ステロイド投与が行われる。副腎皮質ステロイドの効果が不十分又は副作用により治療継続が困難な患者に対して、Second line 治療として骨髄における血小板産生を促進する TPO 受容体作動薬及び B 細胞の傷害を介した抗体産生の低下により血小板の破壊を防ぐリツキシマブ、脾摘が推奨されている。ただし、これらの Second line 治療を直接比較した無作為化比較試験は存在しておらず、一律に ITP に対する治療の優先順位を決定することはできないため、それぞれの治療法の長所及び短所、並びに合併症、年齢、ライフスタイル等の個々の患者の状態等を勘案した適切な治療法が選択されている。さらに、Second line 治療が無効又は合併症等により施行困難な難治性 ITP 患者に対しては、治療の必要性を十分に検討した後に Third line 治療としてアザチオプリンやシクロスポリン等の免疫抑制剤の使用が考慮される。

本剤は、主にマクロファージによる血小板の貪食・破壊の抑制作用に加えて、B 細胞による抗血小板自己抗体産生の抑制作用も発揮して血小板減少の改善に寄与する可能性があることから、副腎皮質ステロイドが奏効するが、副腎皮質ステロイドの減量・中止の過程で血小板数が維持できない患者や副作用等で副腎皮質ステロイドが使用できない患者に対する Second line 治療として選択することに合理性があると考ええる。国内外の第Ⅲ相試験では、ITP 前治療の数（1、2 以上）、ITP 前治療の種類（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの有無）によらず有効性が示されている（「7.R.2.4 患者背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響について」の項参照）。既存の Second line 治療と本剤の使い分けについては、過剰な血小板数の増加は起こりにくい可能性がある本剤の作用機序、用法・用量、患者の状態等を考慮して、患者毎に適切な治療が選択され则认为る。国際的なコンセンサスレポートでは、本剤は TPO 受容体作動薬、リツキシマブと同様に、副腎皮質ステロイド治療後の選択肢と位置付けることが推奨されている（Blood Adv 2019; 3: 3780-817）。また、国内外の第Ⅲ相試験において、TPO 受容体作動薬又はリツキシマブは、治験期間中は併用禁止薬に設定していたため、本剤との併用投与の経験はない。TPO 受容体作動薬について、作用機序の観点からは、本剤との併用により単独投与時よりも血小板数を増加させる可能性がある。添付文書では、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用する旨を注意喚起しており、ITP の病態や薬剤の特性を十分理解した専門医が、患者の状態を観察しながら使用できる環境

下であれば、本剤と TPO 受容体作動薬との併用は可能と考える。一方でリツキシマブについては、本剤と同様に、血小板破壊を抑制する薬剤であることから、併用による上乗せ効果が得られない可能性が高く、併用時のリスクは不明であることから併用は推奨されない。

以上より、本剤は、既存治療で効果不十分な慢性 ITP 患者における Second line 治療以降の選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床的位置付けについて、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ）を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び安全性が示されたことから（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、本剤は ITP 治療における標準治療後にも血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられ、さらなる治療が必要な場合に選択される薬剤の一つと位置付けられると判断する。一方、臨床的位置付けが同様の他の ITP 治療と本剤を直接比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、ITP 治療に十分な知識と経験を有する医師が他の治療選択肢の有効性及び安全性の特徴を十分考慮した上で本剤使用の適切性について慎重に判断する必要がある。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 血小板数の増加について

7.R.2.1.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、国内外の臨床試験における主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）での主要評価項目は、米国血液学会の治療ガイドライン（Blood 1996; 88: 3-40）で示された治療方針「血小板数が 50,000/ μ L 以上の場合は無治療で経過観察」及び既存の ITP 治療薬の臨床試験における評価項目を参考に血小板数の目標値を 50,000/ μ L 以上とし、薬効の持続性を適切に評価可能かつ被験者が来院可能な回数等の実施可能性を踏まえて、「Stable platelet response（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上であると定義）の達成割合」とした。国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）では、海外第Ⅲ相試験の結果との比較により日本人慢性 ITP 患者における有効性を評価するため、海外第Ⅲ相試験と同一の主要評価項目を設定した。

機構は、以下のように考える。本邦の ITP 治療参照ガイド（2019 年）及び米国の慢性 ITP の診断治療ガイドライン（American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia; 2019;3: 3829-66）では、慢性 ITP では血小板数を正常値に戻すことではなく重篤な出血を予防する血小板数（通常 30,000/ μ L 以上）に維持することを目標に治療を行うことが推奨されている。国内外の第Ⅲ相試験の主要評価項目における血小板数の設定（50,000/ μ L 以上）は、治療目標と同様に一定の血小板数の維持に主眼を置いた評価といえること、血小板数の設定は、重篤な出血を予防する血小板数を達成する観点では、より保守的な値といえること等から、慢性 ITP に対する治療効果を評価可能な設定であると判断した。なお、本剤の有効性を評価するにあたっては、主要評価項目での評価に加えて、治療の目的に近い本剤による血小板数増加に伴う出血症状の発現抑制についても確認する必要がある。また、本剤の投与によって血小板数の増加が確認された患者では、長期投与が予想されることから、海外第Ⅲ相試験の継続投与試験（C788-049 試験）及び国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の長期投与時における本剤の有効性の

持続についても確認する必要がある。出血症状の発現抑制及び有効性の持続については、それぞれ「7.R.2.2 出血症状の発現抑制について」及び「7.R.2.3 長期投与時の有効性について」の項で検討する。

7.R.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）における有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）のいずれにおいても、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合に関する本剤の有効性が試験の計画時の想定を下回っていたこと、C788-048 試験において、主要評価項目の結果で群間に有意差が認められなかったことを踏まえ、海外第Ⅲ相試験の結果から本剤の臨床的意義のある有効性が認められたといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験の Stable platelet response の達成割合は、慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（D4300-022 試験）の成績を参考に、本剤群 40%、プラセボ群 5%と推定したが、C788-047 試験及び C788-048 試験の結果は、本剤群でそれぞれ 17.6%及び 18.0%、プラセボ群でそれぞれ 0%及び 4.2%であった。本剤の有効性が計画時の想定を下回った要因として、一般的に単施設での試験は多施設共同試験と比べて治療効果が高く示されることが報告されており（Ann Intern Med 2011; 155: 39-51）、実施施設数の差異が影響した可能性がある。海外第Ⅱ相試験（D4300-022 試験）と海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）における患者背景について、海外第Ⅱ相試験では少なくとも 2 種類の既存 ITP 治療薬による治療歴がある患者が対象とされた一方で、海外第Ⅲ相試験では少なくとも 1 種類の既存 ITP 治療薬による治療歴がある患者が対象とされた点に差異が認められるが、血小板数に関する選択基準は類似していた。ITP 前治療薬について、海外第Ⅲ相試験では海外第Ⅱ相試験と比べて、特に TPO 受容体作動薬の使用割合が高い傾向があり、これは海外第Ⅱ相試験が TPO 受容体作動薬の米国承認前に開始されたことが影響していると考えた。ITP 前治療として TPO 受容体作動薬の使用歴のある患者における Stable platelet response の達成割合は、C788-047 試験の本剤群で 15.4%（4/26 例）、C788-048 試験の本剤群で 15.0%（3/20 例）であり、使用歴のない患者（C788-047 試験の本剤群：20.0%（5/25 例）、C788-048 試験の本剤群：20.0%（6/30 例））と比較してやや低く、TPO 受容体作動薬の使用歴の差異が有効性の結果に影響した可能性も考えられるが、海外第Ⅱ相試験における検討症例数は限られていることも踏まえると明確な要因は特定できない。その他の患者背景に、試験間で重大な違いは認められなかった。一方で、C788-047 試験及び C788-048 試験は、TPO 受容体作動薬が広く使用されるようになって以降に ITP 患者を対象に実施された大規模臨床試験であり、TPO 受容体作動薬を含む ITP 前治療薬で効果不十分であった患者において、持続した有効性を評価できる主要評価項目についてプラセボを上回る効果が認められたことには臨床的意義があると考ええる。さらに、C788-047 試験及び C788-048 試験において、Stable platelet response に関するレスポnder 18 例のうち他国への転居により試験を中止した 1 例を除く 17 例が C788-049 試験に組み入れられ、血小板数維持期間²⁰⁾（中央値）は 55.4 カ月超であった。ITP 患者の罹病期間に関する疫学調査結果は存在しないものの、慢性 ITP 患者では長期にわたり治療を要する血小板数減少の状態が継続するため、治療効果が維持されることは重要である。エルトロンボパグ オラミンでは、海外臨床試験において投与 1～52 週まで血小板数が維持された被験者割合は 38～79%と高かった一方で、104 週間以上血小板数が維持された被験者割合は 20.0%（37/185 例）であった（Blood 2017; 130: 2527-36）。本剤の海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）の統合解析では、投与 1～52 週まで血小板数が維持された被験者割合は 31～46%、投与 104 週以

²⁰⁾ 初めて血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成した日から、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50,000/ μ L 未満となった最初の来院日までの期間

上血小板数が維持された被験者割合は 37% (17/46 例) であり、それ以降も一定の維持割合を示した。ロミプロスチムによる血小板数維持期間に関する報告は確認できなかった。リツキシマブでは、完全奏効（投与開始 4 週後に血小板数が少なくとも $100 \times 10^9/L$ 以上）患者の再発までの期間（中央値）がリツキシマブ群で 76 週、プラセボ群で 49 週であったとの報告があり（Lancet 2015; 385: 1653-61）、ITP 治療参照ガイドにおいて効果持続期間は 1 年（中央値）でリツキシマブ投与から 5 年以上わたって血小板数 $50,000/\mu L$ 以上を持続している割合は 20~30%との報告もある。

C788-048 試験では主要評価項目の結果で群間に有意差が認められなかったが、C788-047 試験及び C788-048 試験における患者背景に大きな差異はなく、両試験の本剤群において Stable platelet response の達成割合は同程度であったことから、C788-048 試験において主要評価項目の結果で群間に有意差が認められなかった要因は、C788-048 試験のプラセボ群において主要評価項目に関するレスポnderが 1 例認められたことによるものと考ええる。当該被験者では、治験参加前の副腎皮質ステロイド治療中においても血小板数の変動が大きく（ $6,000 \sim 240,000/\mu L$ ）、治験参加後のプラセボ服用中も救済治療を使用していないにも関わらず、血小板数が大きく変動していた（ $16,000 \sim 420,000/\mu L$ ）。なお、当該被験者が周期性血小板減少症の可能性は、治験担当医師により否定されている。

以上より、海外第Ⅲ相試験において、Stable platelet response の達成割合は事前の想定よりも低かったものの、本剤による血小板数の増加効果は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅱ相試験（D4300-022 試験）は小規模の非対照試験として実施されたため、海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）の計画時点では、本剤の有効性に関する事前情報が十分ではなかった可能性があるが、対象疾患の希少性も踏まえるとやむを得ない。C788-048 試験では主要評価項目である Stable platelet response の達成割合について投与群間に統計学的有意差が認められなかった理由として、主要評価項目の達成割合が事前情報が十分でない中で推定された値よりも低かったこと、検討症例数の少ない状況下においてプラセボ群で偶発的にレスポnderに該当する血小板数の回復を示す患者が含まれたためであるとの申請者の説明に一定の合理性はある。結果的に、C788-047 試験及び C788-048 試験において、主要評価項目に関する達成割合が想定よりも低かったものの、本剤群でプラセボ群よりも達成割合が高い傾向が認められたこと、血小板数に関する副次評価項目（表 39 及び表 42）についても、C788-047 試験及び C788-048 試験ではいずれもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められたこと等から、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬を使用してもさらなる治療が必要な患者において、本剤により一定の血小板数増加が維持されうるとは示されていると考える。

7.R.2.1.3 海外臨床試験の利用について

申請者は、国内外における内因性及び外因性民族要因の異同について、以下のように説明した。本剤の PK に臨床上問題となる国内外差は示されていない（「6.R.1 本薬投与時の R406 の PK の民族差について」の項参照）。PD について、Syk の発現に民族差があるとの報告はされていないことから、国内外で本剤の曝露－反応関係に臨床上問題となる差が生じる可能性は低いと考えた。ITP の診断について、国内外ともに、出血症状、末梢血液での血小板減少を確認し、他の血小板減少を来しうる各種疾患を除外するための検査を実施した上で ITP の診断がなされていることから、診断基準に大きな違いはないと考える（ITP 治療参照ガイド、American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia; 2019; 3: 3829-66、Oncol Res Treat 2018; 41 Suppl 5:1-30）。治療法について、ITP の診断確定後、*H.pylori* 陽性例に対して本邦では除菌療法を行うことが推奨されている一方、欧米では一般的には行われていな

いことを除き、国内外で血小板数と出血症状に基づく慢性 ITP の治療は大きく異ならない。国内外の第Ⅲ相試験における被験者背景及び標準治療の使用状況は表 49 のとおりであり、年齢、体重、脾摘の有無、リツキシマブの使用歴の有無、免疫抑制薬の使用歴の有無等に国内外で違いが認められたことから、これらの背景因子の違いが本剤の有効性評価に及ぼす影響を考察した。C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第Ⅰ期）における、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、脾摘の有無、リツキシマブの使用歴の有無別の有効性の部分集団解析の結果、少数例での検討であることから結果の解釈に限界はあるものの、部分集団間で主要評価項目の結果に明確な差異は認められなかった（脾摘の有無及びリツキシマブの使用歴の有無別の有効性については、「7.R.2.4 患者背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響について」の項参照）。体重の影響について、国内外の第Ⅲ相試験における体重別の主要評価項目の結果は表 50 のとおりであり、海外第Ⅲ相試験では体重 70 kg 以上の部分集団で 70 kg 未満の部分集団と比較して Stabel platelet response に関する達成割合が高かった一方で、国内第Ⅲ相試験では体重別（60 kg 未満、60 kg 以上）で違いは認められなかった。3 例を除いて全例が 70 kg 未満である国内第Ⅲ相試験において、海外と同様の有効性が認められていることから、体重の違いが有効性に影響を及ぼす可能性は低く、国内外の臨床試験成績の比較可能性に影響を及ぼすことはないと考ええる。以上より、背景因子の違いが国内外の臨床試験成績の比較可能性に及ぼす影響は小さいと考える。

表 49 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験の被験者背景及び標準治療の使用状況の比較

		C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験	
		本剤群 (51 例)	プラセボ群 (25 例)	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)
性別	男性	41.2 (21)	32.0 (8)	38.0 (19)	45.8 (11)	18.2 (4)	33.3 (4)
	女性	58.8 (30)	68.0 (17)	62.0 (31)	54.2 (13)	81.8 (18)	66.7 (8)
年齢	65 歳未満	62.7 (32)	72.0 (18)	82.0 (41)	83.3 (20)	54.5 (12)	58.3 (7)
	65 歳以上	37.3 (19)	28.0 (7)	18.0 (9)	16.7 (4)	45.5 (10)	41.7 (5)
体重 (kg)		71.10 (47.2~163.2)	82.00 (58.1~204.1)	79.00 (48.7~124.0)	85.00 (45.0~107.0)	56.3 (41.2~77.1)	62.4 (40.1~116.6)
ベースラインの 血小板数 (μL)		15,000 (1,000~51,000)	16,000 (1,000~48,000)	16,000 (1,000~ 33,000)	21,000 (1,000~156,000)	19,000 (3,000~28,000)	18,000 (1,000~27,000)
ベースラ インの 血小板数 (μL)	15,000 未満	49.0 (25)	48.0 (12)	44.0 (22)	37.5 (9)	45.5 (10)	41.7 (5)
	15,000 以上	51.0 (26)	52.0 (13)	56.0 (28)	62.5 (15)	54.5 (12)	58.3 (7)
病型 ^a	持続性	5.9 (3)	12.0 (3)	6.0 (3)	4.2 (1)	100.0 (22)	100.0 (12)
	慢性	94.1 (48)	88.0 (22)	94.0 (47)	95.8 (23)		
罹病期間 (年)		7.50 (0.6~53.0)	5.50 (0.4~45.0)	8.80 (0.3~50.2)	10.80 (0.9~29.1)	12 (1~41)	12 (1~38)
脾臓の 有無	有	39.2 (20)	40.0 (10)	28.0 (14)	37.5 (9)	22.7 (5)	16.7 (2)
	無	60.8 (31)	60.0 (15)	72.0 (36)	62.5 (15)	77.3 (17)	83.3 (10)
ITP 前治 療の数	1	11.8 (6)	8.0 (2)	24.0 (12)	25.0 (6)	36.4 (8)	16.7 (2)
	2 以上	88.2 (45)	92.0 (23)	76.0 (38)	75.0 (18)	63.6 (14)	83.3 (10)
ITP 前治療の数		3.0 (1~6)	4.0 (1~5)	2.5 (1~6)	2.0 (1~6)	2.0 (1~5)	2.0 (1~6)
ITP 前治療の 種類	副腎皮質 ステロイド	90.2 (46)	100.0 (25)	96.0 (48)	91.7 (22)	95.5 (21)	100 (12)
	TPO 受容体 作動薬	51.0 (26)	60.0 (15)	40.0 (20)	41.7 (10)	50.0 (11)	58.3 (7)
	リツキン マブ	51.0 (26)	44.0 (11)	16.0 (8)	12.5 (3)	4.5 (1)	33.3 (4)
	IVIG	64.7 (33)	68.0 (17)	38.0 (19)	41.7 (10)	36.4 (8)	33.3 (4)
	免疫抑制 薬	43.1 (22)	48.0 (12)	44.0 (22)	41.7 (10)	13.6 (3)	8.3 (1)
	その他	33.3 (17)	28.0 (7)	32.0 (16)	25.0 (6)	9.1 (2)	25.0 (3)

割合% (例数)、中央値 (最小値~最大値)

a : 海外第Ⅲ相試験 (C788-047 及び C788-048 試験) では、持続性 (診断から 3 カ月以上 12 カ月未満) 又は慢性 (診断から 12 カ月以上)、国内第Ⅲ相試験 (R788-1301 試験) では、慢性 (診断から 6 カ月以上) が対象とされた。

表 50 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験 (第 I 期) における
体重別の Stable platelet response の達成割合

	C788-047 試験		C788-048 試験			R788-1301 試験 (第 I 期)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		本剤群	プラセボ群
70 kg 未満	8.7 (2/23)	0 (0/5)	0 (0/13)	0 (0/4)	60 kg 未満	38.5 (5/13)	0 (0/2)
70 kg 以上	26.9 (7/26)	0 (0/20)	25.0 (9/36)	5.0 (1/20)	60 kg 以上	33.3 (3/9)	0 (0/10)

割合% (例数/評価対象例数)

機構は、国内外の第Ⅲ相試験における救済治療の使用状況を提示した上で、救済治療の使用状況の違いが国内外の臨床成績の比較可能性に及ぼす影響がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験 (第 I 期) において、血小板数が 50,000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法の使用を許容した。各臨床試験における救済治療の使用状況 (使用薬剤、使用割合、使用回数) は表 51 の

とおりであり、いずれの試験においても本剤群と比較してプラセボ群で救済治療の使用割合が高かった。使用薬剤及び使用回数別の部分集団解析は少数例の検討であり、当該解析から救済治療の影響を評価することは困難であったものの、各臨床試験において救済治療の使用状況は同様であったことから、救済治療の使用状況の違いが国内外の臨床試験成績の比較可能性に及ぼす影響は小さいと考える。

表 51 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第Ⅰ期）における
救済治療の使用状況の比較

		C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第Ⅰ期）	
		本剤群 (51 例)	プラセボ群 (25 例)	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)
使用割合		41.2 (21)	52.0 (13)	18.0 (9)	37.5 (9)	18.2 (4)	33.3 (4)
使用薬剤							
IVIg		29.4 (15)	28.0 (7)	12.0 (6)	25.0 (6)	4.5 (1)	25.0 (3)
副腎皮質ステロイド		15.7 (8)	32.0 (8)	6.0 (3)	16.7 (4)	13.6 (3)	8.3 (1)
血小板輸血		3.9 (2)	4.0 (1)	0 (0)	4.2 (1)	9.1 (2)	8.3 (1)
使用回数	1	19.6 (10)	8.0 (2)	10.0 (5)	25.0 (6)	4.5 (1)	16.7 (2)
	2	9.8 (5)	36.0 (9)	4.0 (2)	4.2 (1)	4.5 (1)	8.3 (1)
	3 以上	11.8 (6)	8.0 (2)	4.0 (2)	8.3 (2)	9.2 (2)	8.3 (1)

割合% (例数)

申請者は、以上の国内外における内因性及び外因性民族的要因の異同に関する検討、並びに主要な有効性及び安全性の成績の比較結果を踏まえ、日本人における有効性及び安全性を説明するにあたり、海外臨床試験成績を利用することは妥当と説明した。

機構は、以下のように考える。国内外の内因性及び外因性民族的要因について、本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすような大きな違いは想定されず、結果として国内外で認められた被験者背景の差異が有効性評価に及ぼす影響は示されていないとの申請者の説明は妥当と判断する。したがって、国内外の臨床試験における有効性及び安全性が類似していると判断できる場合には、日本人慢性 ITP 患者での本剤の有効性及び安全性を評価する際に、限られた症例数を対象に実施された国内第Ⅲ相試験の成績に加えて、海外第Ⅲ相試験の成績を参考にすることは可能と判断する（国内外の臨床試験成績の比較については、「7.R.2.1.4 国内臨床試験における有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。

7.R.2.1.4 国内臨床試験における有効性について

申請者は、以下のように説明した。ITP が希少疾病であることに加え、国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の対象患者は少なくとも 1 つの標準的 ITP 治療を受けた患者のうち効果不十分又は忍容性に問題があると考えられた患者であり被験者数が少ないことが想定されたことから、海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）と同様の主要評価項目についてプラセボに対する優越性を検証可能な症例数を集積することは困難と考えた。そこで、R788-1301 試験では、本剤群の主要評価項目（Stable platelet response の達成割合）がプラセボ群を点推定値で上回り、副次評価項目や個別症例の成績を含めて総合的に評価して本剤群でプラセボ群を上回る有効性を示すこと、及び海外第Ⅲ相試験成績との類似性を確認した上で海外第Ⅲ相試験成績も参照して評価することとした。目標症例数は、実施可能性を考慮して 24 例（本剤群 16 例、プラセボ群 8 例）とし、海外第Ⅲ相試験の成績を参考に、本試験における Stable

platelet response の達成割合を本剤群 17.8%、プラセボ群 2.0%と仮定した場合、本剤群でプラセボ群と比較して点推定値が上回る確率は 89%と推定された。

R788-1301 試験（第 I 期）において主要評価項目とされた Stable platelet response の達成割合 [95%CI] は、本剤群 36.4 [17.2, 59.3] % (8/22 例)、プラセボ群 0.0 [0.0, 26.5] % (0/12 例) であり（表 45）、Stable platelet response の達成割合の点推定値は本剤群でプラセボ群を上回った。また、国内外の第Ⅲ相試験における有効性評価項目の結果は表 52 のとおりであり、国内外で類似した有効性が認められており、日本人慢性 ITP 患者においても本剤の有効性は示されたものとする。

表 52 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第 I 期）の有効性の副次評価項目

	評価時点	C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第 I 期）	
		本剤群 (51 例)	プラセボ群 (25 例)	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)
血小板数 50,000/μL 以上	12 週後	21.6 (11/51)	0 (0/25)	24.0 (12/50)	12.5 (3/24)	27.3 (6/22)	0.0 (0/12)
	24 週後	15.7 (8/51)	0 (0/25)	16.0 (8/50)	4.2 (1/24)	36.4 (8/22)	0.0 (0/12)
血小板数 30,000/μL 以上かつ ベースライン からの変化量 20,000/μL 以上 ^a	12 週後	16.0 (4/25)	0 (0/12)	27.3 (6/22)	11.1 (1/9)	30.0 (3/10)	0.0 (0/5)
	24 週後	16.0 (4/25)	0 (0/12)	13.6 (3/22)	0 (0/9)	30.0 (3/10)	0.0 (0/5)
Overall response ^b の達成割合		37.3 (19/51)	8.0 (2/25)	48.0 (24/50)	20.8 (5/24)	45.5 (10/22)	0.0 (0/12)

割合%（例数/解析対象例数）

a：ベースラインの血小板数が 15,000/μL 未満の被験者が解析対象とされた。

b：投与開始 12 週間の間に 1 回以上血小板数が 50,000/μL 以上、海外第Ⅲ相試験については事後解析

機構は、以下のように考える。R788-1301 試験を無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験として実施したことは妥当であり、疾患の希少性及び対象患者の特性を勘案すると、実施可能性を考慮して目標症例数を設定したこと及び主要評価項目について点推定値での比較で有効性を検討したことはやむを得ない。R788-1301 試験の主要評価項目である Stable platelet response の達成割合の点推定値が本剤群でプラセボ群を上回ったこと、主要評価項目及び副次評価項目の結果について海外第Ⅲ相試験と同様の傾向が認められたと判断できることから、海外第Ⅲ相試験の成績も加味して日本人における有効性を評価することは可能であり、日本人慢性 ITP 患者においても本剤の臨床的意義のある有効性は示されるものと判断する。

7.R.2.2 出血症状の発現抑制について

申請者は、国内外の臨床試験における出血症状の発現状況及び血小板数との関係について、以下のよう

に説明した。C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第 I 期）の本剤群（主要評価項目に関するレスポnder/ノンレスポnder別）及びプラセボ群における出血関連有害事象²¹⁾ の発現割合等を表 53 に示す。国内外の臨床試験では、投与開始 12 週以降は十分な血小板数増加が認められなかった場合は継続投与試験又は第Ⅱ期に移行できる規定としていたため、血小板数が低く出血リスクの高い被験者が早期に脱落し、海外第Ⅲ相試験で副次評価項目とされた ITP Bleeding Score (IBLS) や出血関連有害事象の発現状況の群間比較には限界があるとする。しかしながら、いずれの臨床試験においても、

²¹⁾ MedDRA SMQ 「出血」 [狭域]

重篤な出血関連有害事象の発現割合及び救済治療の使用割合は、本剤群でプラセボ群と比較して低く、重篤な出血関連有害事象は本剤群の主要評価項目に関するレスポナーでは認められず、本剤群のノンレスポナー及びプラセボ群においてのみ認められたことから、血小板数の増加と出血症状の発現抑制との関連が示唆されているものとする。

表 53 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第 I 期）の本剤群（Stable platelet response に関するレスポナー/ノンレスポナー）及びプラセボ群における出血関連有害事象の発現割合等

		C788-047 試験			C788-048 試験			R788-1301 試験（第 I 期）		
		本剤群		プラセボ群 (25 例)	本剤群		プラセボ群 (24 例)	本剤群		プラセボ群 (12 例)
		レスポナー (9 例)	ノンレスポナー (42 例)		レスポナー (9 例)	ノンレスポナー (41 例)		レスポナー (8 例)	ノンレスポナー (14 例)	
出血関連有害事象		55.6 (5)	35.7 (15)	28.0 (7)	11.1 (1)	19.5 (8)	41.7 (10)	12.5 (1)	14.3 (2)	16.7 (2)
重篤な出血関連有害事象		0 (0)	7.1 (3)	12.0 (3)	0 (0)	4.9 (2)	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)
重症度	軽度	44.4 (4)	28.6 (12)	16.0 (4)	11.1 (1)	14.6 (6)	29.2 (7)	0 (0)	14.3 (2)	8.3 (1)
	中等度	11.1 (1)	11.9 (5)	16.0 (4)	0 (0)	9.8 (4)	8.3 (2)	12.5 (1)	0 (0)	8.3 (1)
	高度	0 (0)	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	2.4 (1)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IBLS に基づくグレード 2 の出血		33.3 (3)	47.6 (20)	44.0 (11)	0 (0)	12.2 (5)	12.5 (3)	12.5 (1)	14.3 (2)	16.7 (2)
WHO bleeding scale に基づくグレード 2 以上の出血		33.3 (3)	42.9 (18)	36.0 (9)	11.1 (1)	9.8 (4)	8.3 (2)	—	—	—
救済治療の使用状況		22.2 (2)	45.2 (19)	52.0 (13)	11.1 (1)	19.5 (8)	37.5 (9)	12.5 (1)	21.4 (3)	33.3 (4)

発現割合%（発現例数）

—：未実施

機構は、以下のように考える。申請者の説明のとおり、国内外の第Ⅲ相試験において、投与開始 12 週以降は十分な血小板数増加が認められなかった場合は継続投与試験又は第Ⅱ期に移行できる規定とされていたことから、出血症状の発現に関する群間比較には限界がある。しかしながら、海外第Ⅲ相試験において、重篤な出血関連有害事象及び救済治療の使用割合が本剤群でプラセボ群と比較して低く、本剤群のレスポナーでノンレスポナーと比較して低い傾向が示唆されたことも踏まえれば、日本人で想定される本剤による血小板数増加によって出血症状の発現抑制は期待されるものとする。

7.R.2.3 長期投与時の有効性について

申請者は、本剤の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。R788-1301 試験（第 I 期）で本剤群に割り付けられた R-R 集団（22 例）において、投与開始 12 週以降も本剤の投与継続が可能であった患者では投与 16～52 週まで血小板数の中央値が 50,000/ μ L 以上で維持された。また、本剤が投与された全被験者における本剤投与時（第 I 期（R-R 集団のみ）＋第Ⅱ期＋休薬期＋第Ⅲ期）における血小板数維持期間²²⁾の中央値（最小値～最大値）は、R-R 集団で 334（113～701）日、P-R 集団で 148（85～288）日であった。

²²⁾ 血小板数が 28 日以上連続して 50,000/ μ L 以上を達成した最初の測定日から 28 日以上連続して血小板数が 50,000/ μ L 未満となった最初の測定日までの期間。血小板数の測定は治験実施計画書に定められた来院及び有害事象等による規定外来院時に実施された。

海外第Ⅲ相継続投与試験（C788-049 試験）において、46.3%（57/123 例）において血小板反応²³⁾ が認められ、当該 57 例における血小板数維持期間²⁰⁾ の中央値（最小値～最大値）は 127（71～483）日であった。先行試験における Stable platelet response のレスポナー17 例における血小板数維持期間の中央値は 55.4 カ月超、先行試験でプラセボ群であった被験者のうち C788-049 試験で血小板反応を達成した 10 例における血小板数維持期間の中央値は 58.1 カ月超であった。

以上より、本剤投与後に血小板数の増加が認められた患者では長期投与時にもその有効性が維持され则认为る。

機構は、以下のように考える。国内外の継続投与試験の結果から、本剤によって血小板数の増加が認められた日本人慢性 ITP 患者において、長期投与時にもその有効性が期待できると判断する。

7.R.2.4 患者背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響について

申請者は、患者背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）及び R788-1301 試験（第Ⅰ期）における、ベースラインの血小板数、*H.pylori* 除菌療法の施行有無、脾摘の有無、ITP 前治療の数（1、2 以上）、ITP 前治療の種類（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの有無別）、治験期間中の ITP 治療薬の併用の有無別の有効性は、表 54～表 58 のとおりであった。各部分集団における検討例数が少ないため結果の解釈には限界があるものの、いずれの部分集団でも本剤群はプラセボ群の効果を概ね上回り、本剤の有効性が期待できると考える。なお、R788-1301 試験における Stabel platelet response の達成割合に関する、本剤の投与順序（Second line 又は Third line 以降）別及び *H.pylori* 除菌療法の施行有無別の部分集団解析でも、臨床問題となるような影響はみられなかった。

表 54 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第Ⅰ期）における
ベースラインの血小板数（15,000/μL 以上／15,000/μL 未満）別の有効性

		C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第Ⅰ期）	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Stable platelet response ^a の達成割合							
15,000 以上		19.2 (5/26)	0.0 (0/13)	25.0 (7/28)	6.7 (1/15)	41.7 (5/12)	0.0 (0/7)
15,000 未満		16.0 (4/25)	0.0 (0/12)	9.1 (2/22)	0.0 (0/9)	30.0 (3/10)	0.0 (0/5)
血小板数 50,000/μL 以上の達成割合							
12 週後	15,000 以上	26.9 (7/26)	0 (0/13)	32.1 (9/28)	20.0 (3/15)	33.3 (4/12)	0 (0/7)
	15,000/未満	8.0 (2/25)	0 (0/12)	13.6 (3/22)	0 (0/9)	20.0 (2/10)	0 (0/5)
24 週後	15,000 以上	19.2 (5/26)	0 (0/13)	21.4 (6/28)	6.7 (1/15)	41.7 (5/12)	0 (0/7)
	15,000 未満	12.0 (3/25)	8.3 (1/12)	4.5 (1/22)	0 (0/9)	30.0 (3/10)	0 (0/5)

割合%（例数/評価対象例数）

a：投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上

²³⁾ 本剤の投与開始 12 週以内に救済治療を使用せずに 1 回以上血小板数 50,000/μL 以上を達成

表 55 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第 I 期）における脾摘の有無別の有効性

		C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第 I 期）	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Stable platelet response ^a の達成割合							
有		15.0 (3/20)	0 (0/5)	21.4 (3/14)	0 (0/9)	20.0 (1/5)	0 (0/2)
無		19.4 (6/31)	0 (0/15)	16.7 (6/36)	6.7 (1/15)	41.2 (7/17)	0 (0/10)
血小板数 50,000/ μ L 以上の達成割合							
12 週後	有	15.0 (3/20)	0 (0/10)	21.4 (3/14)	11.1 (1/9)	0 (0/5)	0 (0/2)
	無	19.4 (6/31)	0 (0/15)	25.0 (9/36)	13.3 (2/15)	35.3 (6/17)	0 (0/10)
24 週後	有	10.0 (2/20)	10.0 (1/10)	14.3 (2/14)	0 (0/9)	20.0 (1/5)	0 (0/2)
	無	19.4 (6/31)	0 (0/15)	13.9 (5/36)	6.7 (1/15)	41.2 (7/17)	0 (0/10)
血小板数 30,000/ μ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ μ L 以上の達成割合 ^b							
12 週後	有	18.8 (3/16)	0 (0/8)	25.0 (2/8)	0 (0/3)	25.0 (1/4)	0 (0/1)
	無	11.1 (1/9)	0 (0/4)	21.4 (3/14)	16.7 (1/6)	33.3 (2/6)	0 (0/4)
24 週後	有	12.5 (2/16)	12.5 (1/8)	12.5 (1/8)	0 (0/3)	25.0 (1/4)	0 (0/1)
	無	22.2 (2/9)	0 (0/4)	0 (0/14)	0 (0/6)	33.3 (2/6)	0 (0/4)

割合%（例数/評価対象例数）

a：投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上b：ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満の被験者が解析対象とされた。

表 56 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験における

前治療 ITP の数（1、2 以上）別の有効性

		C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第 I 期）	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Stable platelet response ^a の達成割合							
1		33.3 (2/6)	0 (0/2)	33.3 (4/12)	16.7 (1/6)	50.0 (4/8)	0 (0/2)
2 以上		15.6 (7/45)	0 (0/23)	13.2 (5/38)	0 (0/18)	28.6 (4/14)	0 (0/10)
血小板数 50,000/ μ L 以上の達成割合							
12 週後	1	16.7 (1/6)	0 (0/2)	33.3 (4/12)	16.7 (1/6)	37.5 (3/8)	0 (0/2)
	2 以上	17.8 (8/45)	0 (0/23)	21.1 (8/38)	11.1 (2/18)	21.4 (3/14)	0 (0/10)
24 週後	1	33.3 (2/6)	0 (0/2)	33.3 (4/12)	16.7 (1/6)	50.0 (4/8)	0 (0/2)
	2 以上	13.3 (6/45)	4.3 (1/23)	7.9 (3/38)	0 (0/18)	28.6 (4/14)	0 (0/10)
血小板数 30,000/ μ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ μ L 以上の達成割合 ^b							
12 週後	1	100.0 (1/1)	0 (0)	16.7 (1/6)	0 (1/0)	66.7 (2/3)	0 (0)
	2 以上	12.5 (3/24)	0 (0/12)	25.0 (4/16)	12.5 (1/8)	14.3 (1/7)	0 (0/5)
24 週後	1	100.0 (1/1)	0 (0)	0 (0/6)	0 (0/1)	66.7 (2/3)	0 (0)
	2 以上	12.5 (3/24)	8.3 (1/12)	6.3 (1/16)	0 (0/8)	14.3 (1/7)	0 (0/5)

割合%（例数/評価対象例数）

a：投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上b：ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満の被験者が解析対象とされた。

表 57 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第 I 期）における

ITP 前治療の種類別の有効性

		C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第Ⅰ期）		
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
Stable platelet response ^a の達成割合								
TPO 受容体 作動薬	有	15.4（4/26）	0（0/15）	15.0（3/20）	0（0/10）	27.3（3/11）	0（0/7）	
	無	20.0（5/25）	0（0/10）	20.0（6/30）	7.1（1/14）	45.5（5/11）	0（0/5）	
リツキシマブ	有	3.8（1/26）	0（0/11）	37.5（3/8）	0（0/3）	0（0/1）	0（0/4）	
	無	32.0（8/25）	0（0/14）	14.3（6/42）	4.8（1/21）	38.1（8/21）	0（0/8）	
血小板数 50,000/μL 以上の達成割合								
12 週後	TPO 受容体 作動薬	有	15.4（4/26）	0（0/15）	15.0（3/20）	10.0（1/10）	18.2（2/11）	0（0/7）
		無	20.0（5/25）	0（0/10）	30.0（9/30）	14.3（2/14）	36.4（4/11）	0（0/5）
	リツキシマブ	有	11.5（3/26）	0（0/11）	37.5（3/8）	33.3（1/3）	0（0/1）	0（0/4）
		無	24.0（6/25）	0（0/14）	21.4（9/42）	9.5（2/21）	28.6（6/21）	0（0/8）
24 週後	TPO 受容体 作動薬	有	11.5（3/26）	6.7（1/15）	5.0（1/20）	0（0/10）	27.3（3/11）	0（0/7）
		無	20.0（5/25）	0（0/10）	20.0（6/30）	7.1（1/14）	45.5（5/11）	0（0/5）
	リツキシマブ	有	0（0/26）	9.1（1/11）	12.5（1/8）	0（0/3）	0（0/1）	0（0/4）
		無	32.0（8/25）	0（0/14）	14.3（6/42）	4.8（1/21）	38.1（8/21）	0（0/8）
血小板数 30,000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20,000/μL 以上の達成割合 ^b								
12 週後	TPO 受容体 作動薬	有	10.0（2/20）	0（0/9）	27.3（3/11）	16.7（1/6）	66.7（2/3）	0（0/5）
		無	40.0（2/5）	0（0/3）	18.2（2/11）	0（0/3）	14.3（1/7）	0（0）
	リツキシマブ	有	13.3（2/15）	0（0/6）	60.0（3/5）	0（0/1）	0（0）	0（0/3）
		無	20.0（2/10）	0（0/6）	11.8（2/17）	12.5（1/8）	30.0（1/10）	0（0/2）
24 週後	TPO 受容体 作動薬	有	15.0（3/20）	11.1（1/9）	9.1（1/11）	0（0/6）	14.3（1/7）	0（0/5）
		無	20.0（1/5）	0（0/3）	0（0/11）	0（0/3）	66.7（2/3）	0（0）
	リツキシマブ	有	6.7（1/15）	16.7（1/6）	20.0（1/5）	0（0/1）	0（0）	0（0/3）
		無	30.0（3/10）	0（0/6）	0（0/17）	0（0/8）	30.0（3/10）	0（0/2）

割合%（例数/評価対象例数）

a：投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上b：ベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満の被験者が解析対象とされた。

表 58 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験における

ITP 治療薬の併用の有無別の有効性

			C788-047 試験		C788-048 試験		R788-1301 試験（第 I 期）	
			本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Stable platelet response ^a の達成割合								
有			17.6 (6/34)	0 (0/18)	13.3 (4/30)	0 (0/17)	50.0 (6/12)	0 (0/4)
無			17.6 (3/17)	0 (0/7)	25.0 (5/20)	14.3 (1/7)	20.0 (2/10)	0 (0/8)
血小板数 50,000/ μ L 以上の達成割合								
12 週後	有		17.6 (6/34)	0 (0/18)	16.7 (5/30)	11.8 (2/17)	33.3 (4/12)	0 (0/4)
	無		17.6 (3/17)	0 (0/7)	35.0 (7/20)	14.3 (1/7)	20.0 (2/10)	0 (0/8)
24 週後	有		14.7 (5/34)	5.6 (1/18)	6.7 (2/30)	0 (0/17)	50.0 (6/12)	0 (0/4)
	無		17.6 (3/17)	0 (0/7)	25.0 (5/20)	14.3 (1/7)	20.0 (2/10)	0 (0/8)

割合%（例数/評価対象例数）

a：投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上

機構は、少数例で検討した各部分集団解析の結果の解釈には限界があるものの、ベースラインの血小板数、脾摘の有無、ITP 前治療薬の数、ITP 前治療の種類（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用歴の有無）、及び ITP 治療薬の併用の有無等の患者背景によらず、血小板数増加が認められた被験者割合に大きな違いがないことから、現時点では慢性 ITP 患者に対する本剤の有効性が問題となる患者背景因子は示されていないと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況及び以下の検討結果、並びに海外製造販売後における安全性情報（2018 年 4 月 17 日～20 年 月 日）より、本剤の有効性（「7.R.2 有効性について」の項参照）を踏まえると、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、有害事象の観察や管理、本剤の減量・休薬・投与中止等の対応が適切になされるのであれば、慢性 ITP 患者における本剤の安全性は忍容可能と判断する。なお、本項においては、①プラセボ対照海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験）の統合解析、②海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）の統合解析（本剤投与期）、③国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の第Ⅰ期、④国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期（第Ⅰ期（R-R 集団のみ）＋第Ⅱ期＋休薬期＋第Ⅲ期）の成績に基づき本剤の安全性を検討した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験における安全性の概要は表 59 のとおりであり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象で発現割合が高かったものは下痢、高血圧、悪心及び好中球数減少であった。本剤の安全性プロファイルに国内外で大きな違いは認められず、日本人患者で特定のリスクが増大する傾向はなかった。なお、海外の製造販売後（2018 年 4 月 17 日～20 年 月 日）において、本剤の安全性プロファイルに海外製造販売承認時点から大きな変更はない。

表 59 国内外の第Ⅲ相試験における安全性の概要

		海外第Ⅲ相試験			国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）		
		C788-047 及び C788-048 試験の統合解析		C788-047、 C788-048 及び C788-049 試験の統合 解析 本剤投与期 (146 例)	第Ⅰ期		本剤投与期 ^a (33 例)
		本剤群 (102 例)	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)	
すべての有害事象		83.3 (85)	75.0 (36)	89.0 (130)	90.9 (20)	66.7 (8)	97.0 (32)
治験薬との因果関係が否定 されない有害事象		58.8 (60)	27.1 (13)	65.8 (96)	77.3 (17)	8.3 (1)	72.7 (24)
死亡に至った有害事象		1.0 (1)	2.1 (1)	3.4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象		12.7 (13)	20.8 (10)	30.8 (45)	9.1 (2)	8.3 (1)	21.2 (7)
重症度	軽度	32.4 (33)	41.7 (20)	21.2 (31)	63.6 (14)	58.3 (7)	57.6 (19)
	中等度	35.3 (36)	18.8 (9)	40.4 (59)	22.7 (5)	8.3 (1)	33.3 (11)
	高度	15.7 (16)	14.6 (7)	27.4 (40)	4.5 (1)	0 (0)	6.1 (2)
減量に至った有害事象		8.8 (9)	2.1 (1)	11.0 (16)	45.5 (10)	0 (0)	60.6 (20)
休薬に至った有害事象		17.6 (18)	10.4 (5)	26.0 (38)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
投与中止に至った有害事象		10.8 (11)	8.3 (4)	19.2 (28)	13.6 (3)	0 (0)	12.1 (4)

発現割合%（発現例数）

a：本剤が投与された全被験者における本剤投与期（第Ⅰ期（R-R 集団のみ）＋第Ⅱ期＋休薬期＋第Ⅲ期）

機構は、国内第Ⅲ相試験において、海外第Ⅲ相試験と比較して治験薬の減量に至った有害事象の発現割合が高かったことを踏まえて日本人における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験では、肝機能検査値異常、好中球減少、下痢、血圧上昇の有害事象が発現し、治験薬を休薬した場合は、治験薬の投与量レベルを1段階下げて再開することが治験実施計画書で規定されていたが、国内第Ⅲ相試験では、治験薬を休薬し、有害事象回復後に治験薬の投与量を減量して再開する場合も「休薬」ではなく「減量」として情報収集していた。一方で、海外第Ⅲ相試験では有害事象が回復した時点で休薬中であった場合は、その後減量しても「休薬」として情報収集されていた場合があった。このデータ収集方法の違いにより、海外第Ⅲ相試験では休薬に至った有害事象の発現が多く、国内第Ⅲ相試験では減量に至った有害事象の発現が多い結果となったものとする。国内第Ⅲ相試験における治験薬の減量に至った有害事象は、主に下痢、好中球減少症、高血圧及び血圧上昇であった。第Ⅰ期に治験薬の減量に至った有害事象を認めた10例のうち、減量後有害事象発現前の投与量まで増量が可能であった被験者は3/10例、Stable platelet responseに関するレスポonderは3/10例、本剤投与期に治験薬の減量に至った有害事象が認められた20例のうち、減量後有害事象発現前の投与量まで増量が可能であった被験者は5/20例と、それぞれ一定数認められた。以上より、本剤の安全性プロファイルに国内外で大きな違いはなく、国内第Ⅲ相試験においても治験薬の減量等により多くの被験者で治験薬の投与を中止せずに継続投与が可能であったことから、添付文書における用法・用量に関連する注意に特定の有害事象が発現した場合の対処方法の目安を海外と同様に記載することにより、日本人において特有の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本剤の安全性プロファイルに臨床的に問題となる国内外差は認められていないと判断する。しかしながら、本剤投与時には、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害等の特徴的な副作用の発現が認められることへの本邦で必要な対応等については次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.1.1 胃腸障害（下痢）について

申請者は、胃腸障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験における胃腸障害²⁴⁾に関連する有害事象の発現状況は表60のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高く、最も多く認められた事象は下痢であった。胃腸障害の多くは重症度が軽度又は中等度であり、認められた重篤な胃腸障害は、下痢3例、胃前庭部毛細血管拡張症・胃腸出血・メレナ、直腸出血、血便排泄、胃腸出血、口腔内出血、粘膜出血各1例であり、下痢を除き治験薬との因果関係は否定された。

²⁴⁾ MedDRA SMQ「消化管の非特異的炎症及び機能障害」〔狭域〕、又はMedDRA SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」〔狭域〕

表 60 国内外の第Ⅲ相試験における胃腸障害に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	海外第Ⅲ相試験			国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）		
	C788-047 及び C788-048 試験 の統合解析		C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析 本剤投与期 (146 例)	第Ⅰ期		本剤投与期 ^a (33 例)
	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)	
すべての胃腸障害 ^{b,c}	46.1 (47)	29.2 (14)	55.5 (81)	50.0 (11)	0 (0)	57.6 (19)
下痢	29.4 (30)	14.6 (7)	36.3 (53)	40.9 (9)	0 (0)	39.4 (13)
悪心	18.6 (19)	8.3 (4)	19.2 (28)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
嘔吐	2.9 (3)	6.3 (3)	8.9 (13)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
腹痛	2.9 (3)	0 (0)	6.2 (9)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
上腹部痛	2.9 (3)	2.1 (1)	5.5 (8)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
便秘	2.9 (3)	2.1 (1)	5.5 (8)	9.1 (2)	0 (0)	15.2 (5)
鼓腸	4.9 (5)	2.1 (1)	4.1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化不良	2.9 (3)	2.1 (1)	4.1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	1.0 (1)	2.1 (1)	1.4 (2)	9.1 (2)	0 (0)	9.1 (3)
治験薬との因果関係が否定 されない胃腸障害	37.3 (38)	18.8 (9)	39.0 (57)	40.9 (9)	0 (0)	33.3 (11)
重篤な胃腸障害	1.0 (1)	2.1 (1)	5.5 (8)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
重症度	軽度	27.1 (13)	46.6 (68)	50.0 (11)	0 (0)	57.6 (19)
	中等度	6.3 (3)	25.3 (37)	9.1 (2)	0 (0)	6.1 (2)
	高度	2.1 (1)	4.8 (7)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
休薬に至った胃腸障害	2.9 (3)	4.2 (2)	5.5 (8)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
減量に至った胃腸障害	2.0 (2)	0 (0)	2.7 (4)	13.6 (3)	0 (0)	15.2 (5)
投与中止に至った胃腸障害	2.0 (2)	4.2 (2)	5.5 (8)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)

発現割合%（発現例数）

a：本剤が投与された全被験者における本剤投与期（第Ⅰ期（R-R 集団のみ）＋第Ⅱ期＋休薬期＋第Ⅲ期）

b：海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験）の統合解析の本剤群で 3 例以上、R788-1301 試験（第Ⅰ期）の本剤群で 2 例以上に認められた有害事象を列挙した。

c：MedDRA SMQ「消化管の非特異的炎症及び機能障害」〔狭域〕、又は MedDRA SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」〔狭域〕

海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）の本剤投与期において、治験薬との因果関係が否定できない重篤又は重症度が中等度以上の胃腸障害が 26 例 40 件に認められ、その多くが下痢であった。一部は本剤の投与中止に至ったが、多くの事象は本剤の休薬・減量後に回復又は本剤の処置を必要とせず回復し、転帰が回復でない事象は本剤の処置を必要とせず投与継続可能であった。国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期における治験薬との因果関係が否定できない重篤又は重症度が中等度以上の胃腸障害は、3 例 5 件に認められた下痢で、いずれも本剤の休薬・減量後に回復又は本剤の処置を必要とせず回復した。以上より、下痢については、忍容性に基づく用量調節基準（表 37）により適切な処置を行うことで多くは本剤による治療継続が可能であった。

また、海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）及び国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期において、MedDRA SMQ「非感染性下痢」は投与開始 2 週間以内にそれぞれ 9.6%（14/146 例）及び 15.2%（5/33 例）（以下、同順）、2 週超 4 週以内に 4.1%（6/146 例）及び 12.1%（4/33 例）、又は 4 週超 12 週以内に 14.0%（20/146 例）及び 24.2%（8/33 例）、12 週超 24 週以内に 14.8%（19/128 例）及び 12.9%（4/31 例）、24 週超 36 週以内に 9.9%（10/101 例）及び 0%（0/26 例）、36 週超 48 週以内に 3.1%（2/65 例）及び 0%（0/23 例）、48 週超 72 週以内に 15.5%（9/58 例）及び 5.6%（1/18 例）に発現した。

以上より、国内外の第Ⅲ相試験において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として下痢が認められたこと、本剤投与期の治験薬との因果関係が否定できない下痢の発現が高頻度で認められたことから、添付文書において、本剤の投与により下痢が発現する可能性があること、投与開始前と比較して1日7回以上の排便回数の増加や日常生活動作の制限が必要になるほどの下痢が発現した場合の対処法の目安を注意喚起する。患者に対しては、下痢を自覚した際は、脱水を回避するために十分な水分摂取すること及び速やかに担当医に連絡することを患者向け資材を用いて情報提供する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、下痢が高頻度に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な下痢の発現も認められていることから、本剤投与時には下痢の発現に注意する必要がある。本剤の投与中止に至った下痢も認められたが、下痢の多くは臨床試験で設定された用量調節基準に基づき本剤の減量・休薬又はその他の処置を行うことで本剤による治療継続が可能であったことから、添付文書において本剤の投与により下痢が発現するおそれがあること、発現時の対処法等を注意喚起することで管理可能と判断する。患者に対しては、下痢の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導するとともに、重度の下痢が発現した場合は脱水症状や電解質異常を引き起こす可能性を考慮して患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起することが適切と考える。

7.R.3.1.2 好中球減少について

申請者は、白血球減少に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験における白血球減少²⁵⁾に関連する有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高く、多くが好中球減少²⁶⁾に関連する有害事象であった。

²⁵⁾ MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症」〔狭域〕

²⁶⁾ MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症」〔狭域〕のうち「neutro」が含まれる PT

表 61 国内外の第Ⅲ相試験における白血球減少に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

		海外第Ⅲ相試験			国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）		
		C788-047 及び C788-048 試験の統合解析		C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析 本剤投与期 (146 例)	第Ⅰ期		本剤投与期 ^a (33 例)
		本剤群 (102 例)	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)	
すべての白血球減少 ^b		9.8 (10)	0 (0)	8.2 (12)	22.7 (5)	0 (0)	15.2 (5)
好中球減少症		4.9 (5)	0 (0)	5.5 (8)	4.5 (1)	0 (0)	6.1 (2)
好中球数減少		2.0 (2)	0 (0)	1.4 (2)	13.6 (3)	0 (0)	9.1 (3)
発熱性好中球減少症		1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球減少症		2.9 (3)	0 (0)	2.1 (3)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
白血球数減少		0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
リンパ球数減少		1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬との因果関係が 否定されない白血球減少		6.9 (7)	0 (0)	5.5 (8)	18.2 (4)	0 (0)	12.1 (4)
重篤な白血球減少		1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	7.8 (3)	0 (0)	6.2 (9)	22.7 (5)	0 (0)	15.2 (5)
	中等度	3.9 (4)	0 (0)	4.1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	高度	2.0 (2)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
減量に至った白血球減少		2.0 (2)	0 (0)	1.4 (2)	13.6 (3)	0 (0)	12.1 (4)
休薬に至った白血球減少		2.0 (2)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った白血球減少		2.0 (2)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
すべての好中球減少 ^c		6.9 (7)	0 (0)	6.8 (10)	18.2 (4)	0 (0)	15.2 (5)

発現割合% (発現例数)

a : 本剤が投与された全被験者における本剤投与期 (第Ⅰ期 (R-R 集団のみ) + 第Ⅱ期 + 休薬期 + 第Ⅲ期)

b : MedDRA SMQ 「造血障害による白血球減少症」 [狭域]

c : MedDRA SMQ 「造血障害による白血球減少症」 [狭域] のうち「neutro」が含まれる PT

海外第Ⅲ相試験 (C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析) の本剤投与期において、治験薬との因果関係が否定できない重篤又は重症度が中等度以上の白血球減少に関連する有害事象は 5 例 6 件に認められ、すべて好中球減少に関連する有害事象であった。重篤な好中球減少として、本剤群で発熱性好中球減少症が 1 例 1 件に認められ、重症度は高度で、本剤の休薬により回復した。その他、重症度が高度の好中球減少は、1 例 1 件 (好中球減少症) に認められ、本剤の投与中止後に回復した。重症度が中等度の好中球減少は、3 例 3 件 (いずれも好中球減少症) に認められ、このうち 2 例 2 件は本剤の投与中止後に回復した。その他の 1 例 1 件の転帰未回復であったが、治験薬の処置を必要とせず投与継続可能であった。国内第Ⅲ相試験 (R788-1301 試験) の本剤投与期における治験薬との因果関係が否定できない重篤又は重症度が中等度以上の白血球減少に関連する有害事象の発現は認められなかった。以上より、国内外の第Ⅲ相試験で発現した好中球減少については、忍容性に基づく用量調節基準 (表 37) により適切な処置を行うことで多くは本剤による治療継続が可能であった。なお、好中球数が $0.5 \times 10^9/L$ 以上 $1.0 \times 10^9/L$ 未満又は $0.5 \times 10^9/L$ 未満となった被験者割合が、国内第Ⅲ相試験 (第Ⅰ期) の本剤群のみで 13.6% (3/22 例) 及び 4.5% (1/22 例) に認められ、海外第Ⅲ相試験の本剤群 (C788-047 試験 : 2.0% (2/100 例)、C788-048 試験 : 0% (0/100 例)) と比較して高かったが、好中球数の変化量に大きな違い

は認められず、国内第Ⅲ相試験の本剤投与期において好中球数減少の関連を示唆する感染症の発現は認められなかったことから、日本人におけるリスクの増大を示唆するものではないと考える。

感染症²⁷⁾に関連する有害事象について、海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）のプラセボ対照期では、本剤群 30.4%（31/102 例）及びプラセボ群 20.8%（10/48 例）、海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）の本剤投与期では 46.6%（68/146 例）に認められ、上気道感染、鼻咽頭炎、尿路感染の順に高頻度に認められた。因果関係が否定できない重篤な感染症は 4 例（肺炎、敗血症、硬結性紅斑・結核、上気道感染）に認められた。好中球減少の発現から約 10 日後に上気道感染を発現した症例が本剤群の 1 例に認められたが、好中球減少と関連する可能性のある感染症の発現はまれであった。国内第Ⅲ相試験（第Ⅰ期）における感染症の発現割合は、本剤群 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群 25.0%（3/12 例）であり、いずれも重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定された。国内第Ⅲ相試験の本剤投与期では 30.3%（10/33 例）に認められ、重症度は軽度又は中等度でいずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、海外第Ⅲ相試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、発熱性好中球減少症が認められたこと等から、添付文書において、本剤投与により好中球減少が発現するおそれがあること、定期的に好中球数の測定を実施し、感染症の発現や増悪に注意するよう注意喚起する。また、治験薬との因果関係が否定できない感染症は、国内第Ⅲ相試験では認められなかったものの、海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）の本剤投与期において、治験薬との因果関係が否定できない肺炎 2 例の他、10 例 13 件の感染症が認められていることから、感染症についても注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、好中球減少に関連する有害事象が高頻度に認められ、海外で本剤との因果関係が否定できない重篤な発熱性好中球減少症の発現も認められていることから、本剤投与時には好中球減少の発現に注意する必要がある。また、国内第Ⅲ相試験では海外第Ⅲ相試験と比較して好中球減少に関連する有害事象の発現割合が高く、日本人で好中球減少のリスクが高い可能性がある。本剤の投与中止に至った好中球減少も認められたが、好中球減少の多くは臨床試験で設定された用量調節基準に基づき本剤の減量・休薬を行うことで本剤による治療継続が可能であったことから、添付文書において本剤の投与により好中球減少が発現するおそれがあること、定期的に血液系の検査を実施する必要があること、好中球減少発現時の対処法等を注意喚起することにより管理可能と判断する。国内外の第Ⅲ相試験では好中球減少と感染症に関連する有害事象を発現した症例は少数であることから、好中球減少と感染症の関連性を評価することには限界があり日本人でのリスクの大きさは現時点では検討できないが、好中球減少に伴う感染症は重篤になる可能性があることを踏まえると、添付文書において本剤の投与により感染症が発現又は増悪するおそれがあることも十分注意喚起する必要がある。

²⁷⁾ MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」、並びに MedDRA PT「インフルエンザ様疾患」及び「上気道の炎症」

7.R.3.1.3 高血圧について

申請者は、高血圧に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験における高血圧²⁸⁾に関連する有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。

表 62 国内外の第Ⅲ相試験における高血圧に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		海外第Ⅲ相試験			国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）		
		C788-047 及び C788-048 試験の統合解析		C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析 本剤投与期 (146 例)	第Ⅰ期		本剤投与期 ^a (33 例)
		本剤群 (102 例)	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)	
すべての高血圧 ^b		27.5 (28)	12.5 (6)	29.5 (43)	36.4 (8)	8.3 (1)	36.4 (12)
高血圧		19.6 (20)	8.3 (4)	21.9 (32)	31.8 (7)	8.3 (1)	30.3 (10)
血圧上昇		4.9 (5)	4.2 (2)	4.8 (7)	4.5 (1)	0 (0)	6.1 (2)
拡張期血圧上昇		1.0 (1)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
収縮期血圧上昇		1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血圧のコントロール不十分		0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧クリーゼ		1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬との因果関係が否定されない高血圧		21.6 (22)	4.2 (2)	19.2 (28)	31.8 (7)	8.3 (1)	33.3 (11)
重篤な高血圧		1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	16.7 (17)	10.4 (5)	17.8 (26)	36.4 (8)	8.3 (1)	33.3 (11)
	中等度	8.8 (9)	0 (0)	9.6 (14)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
	高度	2.0 (2)	2.1 (1)	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
減量に至った高血圧		2.0 (2)	0 (0)	2.1 (3)	9.1 (2)	0 (0)	18.2 (6)
休薬に至った高血圧		1.0 (1)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った高血圧		0 (0)	2.1 (1)	0.7 (1)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)

発現割合%（発現例数）

a：本剤が投与された全被験者における本剤投与期（第Ⅰ期（R-R 集団のみ）＋第Ⅱ期＋休薬期＋第Ⅲ期）

b：MedDRA SMQ「高血圧」〔狭域〕

海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）のプラセボ対照期では、本剤群の 20.6%（21/102 例）、プラセボ群の 16.7%（8/48 例）が高血圧への対応のために治療介入を必要とした。このうち、本剤群の 11/21 例、プラセボ群の 3/8 例は併用降圧薬が増量され、本剤群の 18/21 例、プラセボ群の 7/8 例は新たに降圧薬の投与を開始した。R788-1301 試験では高血圧への対応のための治療介入に関する情報は収集していなかったが、R788-1301 試験（第Ⅰ期）において降圧薬の併用薬の処置を実施した被験者割合は、本剤群で 22.7%（5/22 例）、プラセボ群で 8.3%（1/12 例）であった。

海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）の本剤投与期において、治験薬との因果関係が否定できない重篤又は重症度が中等度以上の高血圧は 11 例 12 件に認められた。重篤な高血圧として高血圧クリーゼが 1 例に認められ、治験薬との因果関係ありと判断され、本剤の休薬後に回復した。その他の 10 件については本剤の休薬・減量後に回復又は本剤の処置なしで回復し、転帰が回復でなかった 1 件は本剤の処置を必要とせず投与継続可能で、本剤の投与中止を要する高血圧は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期において重篤な高血圧は認められず、治験薬との因果関係が否定できない重症度が中等度の高血圧が 1 例 1 件に認められたが、本剤の減量後

²⁸⁾ MedDRA SMQ「高血圧」〔狭域〕

に回復した。国内第Ⅲ相試験では、海外第Ⅲ相試験と比較して高血圧の発現割合が高かったが、ほとんどの事象の重症度が軽度であり、忍容性に基づく用量調節基準（表 37）により適切な処置を行うことで本剤による治療継続が可能であった。

また、海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）及び国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期において、高血圧は、投与開始 2 週間以内にそれぞれ 4.1%（6/146 例）及び 12.1%（4/33 例）（以下、同順）、2 週超 4 週以内に 4.1%（6/146 例）及び 12.1%（4/33 例）、又は 4 週超 12 週以内に 12.6%（18/143 例）及び 12.1%（4/33 例）、12 週超 24 週以内に 4.7%（6/128 例）及び 3.2%（1/31 例）、24 週超 36 週以内に 3.0%（3/101 例）及び 7.7%（2/26 例）、36 週超 48 週以内に 9.2%（6/65 例）及び 0%（0/23 例）、48 週超 72 週以内に 5.2%（3/58 例）及び 0%（0/18 例）に発現しており、本剤の投与開始後早期に比較的高頻度に認められた。

以上より、海外第Ⅲ相試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、高血圧クリーゼが認められたことから、添付文書において、高血圧が発現するおそれがあること、定期的に血圧の測定を実施し、高血圧発現時には降圧薬の治療の開始又は増量を含む対処法の目安を注意喚起することで管理可能と判断した。

機構は、添付文書において本剤の投与により高血圧が発現するおそれがあること、定期的に血圧を測定すること、高血圧発現時の対処法等を注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.3.1.4 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験において認められた肝機能障害²⁹⁾に関連する有害事象の発現状況は表 63 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。

²⁹⁾ MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」〔狭域〕

表 63 国内外の第Ⅲ相試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	海外第Ⅲ相試験			国内第Ⅲ相試験 (R788-1301 試験)		
	C788-047 及び C788-048 試験の統合解析		C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析 本剤投与期 (146 例)	第Ⅰ期		本剤投与期 ^a (33 例)
	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (22 例)	プラセボ群 (12 例)	
すべての肝機能障害 ^b	15.7 (16)	2.1 (1)	19.2 (28)	27.3 (6)	8.3 (1)	33.3 (11)
ALT 増加	10.8 (11)	0 (0)	9.6 (14)	4.5 (1)	8.3 (1)	6.1 (2)
AST 増加	8.8 (9)	0 (0)	6.8 (10)	4.5 (1)	8.3 (1)	6.1 (2)
肝酵素上昇	1.0 (1)	0 (0)	3.4 (5)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
肝機能検査異常	1.0 (1)	0 (0)	2.7 (4)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
血中ビリルビン増加	2.0 (2)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
γ-GTP 増加	1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝嚢胞	1.0 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
腹水	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝硬変	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
門脈圧亢進症	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	6.1 (2)
肝機能検査値上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	12.1 (4)
眼黄疸	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
自己免疫性肝炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	3.0 (1)
治験薬との因果関係が否定されない肝機能障害	11.8 (12)	0 (0)	14.4 (21)	27.3 (6)	0 (0)	30.3 (10)
重篤な肝機能障害	0 (0)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)
重症度	軽度	2.1 (1)	10.3 (15)	22.7 (5)	8.3 (1)	27.3 (9)
	中等度	0 (0)	6.8 (10)	4.5 (1)	0 (0)	6.1 (2)
	高度	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
減量に至った肝機能障害	2.0 (2)	0 (0)	2.7 (4)	9.1 (2)	0 (0)	15.2 (5)
休薬に至った肝機能障害	5.9 (6)	0 (0)	6.2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った肝機能障害	1.0 (1)	0 (0)	3.4 (5)	9.1 (2)	0 (0)	6.1 (2)

発現割合% (発現例数)

a : 本剤が投与された全被験者における本剤投与期 (第Ⅰ期 (R-R 集団のみ) + 第Ⅱ期 + 休薬期 + 第Ⅲ期)

b : MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」 [狭域]

海外第Ⅲ相試験 (C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験の統合解析) の本剤投与期において、高頻度に認められた肝機能障害は、ALT 増加 9.6% (14/146 例)、AST 増加 6.8% (10/146 例)、肝酵素上昇 3.4% (5/146 例)、肝機能検査異常 2.7% (4/146 例)、血中ビリルビン増加 2.1% (3/146 例) であった。重篤な肝機能障害は 2.1% (3/146 例：トランスアミナーゼ上昇 2 例、腹水 1 例) に認められ、トランスアミナーゼ上昇の 1 例 1 件は治験薬との因果関係が否定されず、本剤の投与中止後に回復した。その他、治験薬との因果関係が否定できない重症度が中等度以上の肝機能障害が 10 例 15 件に認められ、このうち 3 件で本剤の投与中止に至ったが、12 件は本剤の休薬・減量後に回復又は本剤の処置を必要とせずに回復し、転帰が回復でない 1 件は本剤の処置を必要とせず投与継続可能であった。国内第Ⅲ相試験 (R788-1301 試験) の本剤投与期において、高頻度に認められた肝機能障害は、肝機能検査値上昇 12.1% (4/33 例) であった。重篤な肝機能障害は 3.0% (1/33 例：自己免疫性肝炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他、重症度が高度の肝機能障害は認められず、重症度が中等度の肝機能

障害は、1 例 1 件に認められた肝機能検査値異常で、治験薬との因果関係は否定されず、本剤の投与中止後に軽快した。国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期では海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）の本剤投与期と比較して肝機能障害の発現割合が高かったが、多くは重症度が軽度であり、日本人におけるリスクの増大を示唆するものではないと考える。

海外製造販売後（2018 年 4 月 17 日～20 年 月 日）において、重篤な肝機能障害関連の有害事象が 9 例 11 件に報告され、このうち 5 例 7 件（肝酵素上昇、ALT 増加・血中ビリルビン増加・ γ -GTP 増加、肝酵素上昇、肝毒性、肝細胞融解）で本剤との因果関係があると判断された。いずれも本剤の投与を中止し、転帰は回復が 1 例 2 件、軽快が 1 例 1 件、その他は転帰不明であった。

国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、並びに ALP が基準値上限の 2 倍未満であり、他の肝毒性の原因がない）に該当する患者は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）の本剤投与期において、ALT 及び/又は AST が 10 倍を超える被験者が 2/144 例に認められ、1 例は、投与後 4 カ月に基準値上限の 10 倍を超える ALT 増加（805 U/L）及び AST 増加（849 U/L）を認め、治験薬を減量して 2.5 週間以内に基準値範囲内に回復した。他の 1 例は、投与後 6 週に最大で ALT が 374 U/L、AST が 255 U/L まで増加したが、治験薬を休薬し、AST は投与後 8 週までに、ALT は投与後 10 週までに基準値範囲内に回復し、治験薬を減量して再開した。

国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期において、ALT 及び/又は AST が基準値上限の 10 倍を超える被験者が 2/33 例に認められ、1 例は、投与 6 週に ALT 及び AST がそれぞれ 626 及び 350 U/L まで増加して治験薬を休薬し、休薬 10 日後にそれぞれ 53 及び 24 U/L まで回復したが、肝機能低下に伴う血小板数低下の重篤な有害事象が認められたため、治験薬の投与を中止し、中止後に ALT 及び AST は基準値範囲内に回復した。他の 1 例は、第Ⅱ期の投与 24 週と 28 週の間の規定外来院で ALT 及び AST がそれぞれ 157 及び 134 U/L となり休薬基準に合致したものの、血小板数の急激な減少や出血のリスクを考慮し治験薬の休薬や減量は行わず投与を継続したところ、投与 28 週までに ALT 及び AST は最大でそれぞれ 453 及び 315 U/L まで上昇した。休薬期移行後、血小板数の低下に対する救済治療及び肝機能障害に対する治療としてプレドニン 20 mg/日を開始した。休薬期開始 2 週後の規定来院の 4 日後（規定外来院）に ALT 及び AST はそれぞれ 29 及び 15 U/L まで回復し、第Ⅲ期の治験薬の投与を再開した。

以上より、肝機能障害については、忍容性に基づく用量調節基準（表 37）により適切な処置を行うことで多くは本剤による治療継続が可能であった。添付文書においては、本剤の投与により肝機能障害が発現するおそれがあること、定期的に AST、ALT 及びビリルビン等の肝機能検査を実施し、肝機能障害が発現した場合の対処法等を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、肝機能障害が高頻度に認められており、海外で本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現も認められていること、海外製造販売後に重篤な肝機能障害関連の有害事象が報告されていること等から、本剤投与時には肝機能障害に注意する必要があると、添付文書において重大な副作用に記載することが適切と考える。本剤の投与中止に至った肝機能障害も認められたが、肝機能障害の多くは臨床試験で設定された用量調節基準に基づき本剤の減量・休薬を行うことで本剤による治療継続が可能であったことから、本剤の投与により肝機能障害が発現するおそれがあること、定期的に肝機能検査を実施すること、肝機能障害発現時の対処法等を注意喚起すれば管理可能と判断する。

7.R.3.2 血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて

申請者は、本剤投与時の血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症³⁰⁾の有害事象の発現リスクについて、以下のように説明した。本剤の作用機序は血小板の破壊を抑制するものであり、過剰な血小板数の増加は起こりにくいと考ええる。慢性ITP患者を対象とした本剤の国内外の第Ⅲ相試験では、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症がC788-048試験の本剤群の1例（一過性脳虚血発作）のみに認められ、重篤な有害事象と判断されたものの、重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は、61歳女性で、高血圧症、慢性閉塞性肺疾患を合併し内服加療を受けていた。ITPについては10年前に診断を受け、脾摘施行及びメチルプレドニゾロンによる治療歴を有していた。投与開始80日目に一過性脳虚血発作を発現したが（発現日の直近の血小板数は186,000/μL）、治験薬の投与を継続したまま3日後に加療により回復した。治験担当医師は、合併するアテローム性動脈硬化症と関連する可能性があり、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断した。国内外の第Ⅲ相試験では、血小板数に基づく治験薬の用量調節（表36及び表44参照）が設定され、250,000/μL超の場合本剤を1段階ずつ減量することとされていた。血小板数が400,000/μLを超えるオーバーシュートは、C788-048試験の1例のみに認められた。当該被験者は、一過性脳虚血発作を認めた被験者と同一症例であり、オーバーシュートは投与開始15日目に認められ本剤を150 mg QDに減量したが、オーバーシュートの発現時期と一過性脳虚血発作の発現時期に関連はなく、C788-049試験を完了した。

海外第Ⅱ相試験（D4300-022試験）では、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症が本剤群の3例（血栓症2例、深部静脈血栓症1例）に認められた。深部静脈血栓症の1例は、重篤かつ治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止に至ったが、転帰は回復であった。当該被験者は、81歳女性で、糖尿病、消化性潰瘍、甲状腺機能低下症、高血圧症に対して加療中で、ITPについては脾摘施行、リツキシマブ及びその他の免疫抑制剤による治療歴を有していた。本剤125 mg BIDで投与開始21日目に、尿路感染症の入院加療中に深部静脈血栓症を発現したが（発現日の直近の血小板数は106,000/μL）、ヘパリンによる治療後に退院し、治験薬の投与を中止し、回復した。血栓症のうち1例は、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の休薬に至ったが、血栓症の回復後に投与再開し、その後の再発は認められなかった。残りの1例は、治験薬との因果関係が否定され、治験薬の処置を要さず回復していた。また、血小板数のオーバーシュートが2例に認められたが、深部静脈血栓症及び血栓症が認められた被験者とは別の被験者で、いずれも一過性で本剤の用量調節により血小板数が400,000/μL以下に減少した。D4300-022試験では本剤との因果関係が否定できない血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象が認められているが、いずれも高齢、糖尿病又は深部静脈血栓症等の病歴を有する被験者であり、血小板数の過剰増加とは関連していなかったことから、本剤投与による過度の血小板増加が血栓塞栓症の発現に影響した可能性は低いと考える。

海外製造販売後の安全性情報（2018年4月17日～20■年■月■日）において、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症は43件（重篤39件、非重篤4件）報告されたが、多くが本剤との因果関係判断に十分な情報が得られておらず、時間的関連性から本剤との関連が疑われる症例は脳血管発作、血栓症、肺塞栓症各1件のみであった。海外において、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症は安全対策の検討が必要とされる安全性シグナルとして検出されていない。

³⁰⁾ R788-1301試験：MedDRA SMQ「血栓および塞栓」〔狭域〕、C788-047試験、C788-048試験及びC788-049試験：定義は設定されていない

以上より、本剤投与による血小板数の過剰増加と、それに伴う血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象の発現リスクは低く、添付文書では血小板数が 250,000/ μ L 超に増加した場合は、減量・休薬を検討するよう注意喚起した上で、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の発現に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験において血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の発現並びに血小板数の過剰増加は認められるものの、国内外の第Ⅲ相試験で設定された通り、定期的に血小板数を測定し、血小板数に基づき本剤を減量・休薬することにより血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の発現リスクを低減可能であると考えことから、血小板数に基づき適切に用量調節する規定を設けた上であれば、現時点で添付文書において血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の発現に関する特段の注意喚起は不要と判断した。国内外の第Ⅲ相試験で設定された血小板数に基づく用量調節基準については、添付文書の用法・用量に関連する注意に記載することが適切と考える。以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 投与中止後のリバウンド現象のリスクについて

機構は、国内外の臨床試験における本剤投与中止後の血小板数の推移及び出血症状の発現状況を説明した上で、投与中止後の血小板のモニタリング等の注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。TPO 受容体作動薬は投与によって内因性 TPO の分泌量が減少し、投与中止後に一部の患者において急激な血小板数の減少及び出血症状が発現する。本剤はマクロファージによる血小板の貪食・破壊を抑制することにより、血小板数の改善をもたらすことから、作用機序の観点から TPO 受容体作動薬に類似したリバウンド現象の発現は想定しにくい。R788-1301 試験では、最大 4 週間の休薬期において本剤の休薬後の血小板数を評価した。休薬期に移行した 12 例（第Ⅰ期の本剤群 7 例（主要評価項目に対するレスポnder 6 例、ノンレスポnder 1 例）、プラセボ群 5 例）において、血小板数の中央値は休薬期開始時で 70,000/ μ L、最終評価時で 29,000/ μ L と減少傾向であった。12 例中 4 例で休薬期に投与前値（第Ⅰ期の投与 1 日目）を下回る血小板数の減少が認められた。このうち血小板数 10,000/ μ L 未満かつベースラインから 10,000/ μ L 以上減少が認められたのは 1 例のみであり、救済治療実施後 4 週間（28 日）以内の測定値であったため欠測として扱われた。当該被験者では、第Ⅰ期プラセボ投与時にも休薬期と同程度の血小板数を認め、通常の変動範囲内である可能性や、第Ⅱ期において副腎皮質ステロイドを減量したことが影響した可能性がある。また、上記の 1 例を除く 3 例では、治療期開始時より投与されていた副腎皮質ステロイドを減量又は中止したことによる血小板数の低下や有害事象（ウイルス感染）による血小板数の減少が影響した可能性がある。本剤の投与終了後に投与前値を下回る血小板数の減少が認められた被験者では、本剤の投与終了後 2 週間の時点で血小板数の減少が認められた。R788-1301 試験では、血小板数が 50,000/ μ L 未満になった際に治験担当医師の判断で休薬期を終了し、第Ⅲ期に移行できる規定とされていたため、投与終了後 2 週以降のデータは 4 例のみと限られているものの、投与終了後 2 週以降に血小板数が継続して減少する傾向は認められなかった。R788-1301 試験の休薬期において、出血関連有害事象の発現は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験では、治験薬の投与中止後の血小板数の測定は規定されておらず、また他の ITP 治療の影響を排除できない。C788-047 試験及び C788-048 試験から C788-049 試験に移行しなかった 23 例中 12 例（4 週以内に救済治療の実施なし、いずれも本剤群の主要評価項目に関するノンレスポnder）における最終投与時付近から投与終了 2～41 日後までの血小板数変化量が -26,000～33,000/ μ L であり、一貫した血小板数の変動は認められなかった。C788-049 試験を中止した 77 例中 45 例（4 週以内に救済治

療の実施なし)において、投与終了後の血小板数が報告された。主要評価項目に関するノンレスポonder40例における、最終投与時付近から投与終了7~78日後までの血小板数変化量は-79,000~205,000/ μ L、レスポnder5例における最終投与時付近から投与終了9~24日後の血小板数変化量は-79,000~10,000/ μ Lであった。レスポnderのうち最終投与時の血小板数が高かった2例(それぞれ88,000/ μ L、72,000/ μ L)では、減少の程度が大きかった(それぞれ-79,000/ μ L、-57,000/ μ L)。投与終了後の血小板数が投与前値を下回った被験者は、8例(レスポnder2例、ノンレスポnder6例)であった。このうち出血関連有害事象は1例のみで投与終了1日後に報告されたが、最終投与時付近の血小板数は88,000/ μ Lで、血小板数の減少(投与終了9日後)と一致していなかった。

以上より、本剤の投与中止後に投与前値を下回る血小板数の減少及びそれに伴う出血事象の発現頻度が本剤投与時より増加する等のリバウンド現象が認められる可能性は低く、添付文書における投与中止後の血小板数の推移やモニタリングに関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。R788-1301試験の休薬期では血小板数が50,000/ μ L未満に低下した際に医師判断で第Ⅲ期に移行し本剤が投与できる規定であったため、本剤投与中止後の血小板数の推移に関して十分な検討はできないが、投与終了後に投与前値を下回る血小板数の減少との関連を示唆する重大な出血関連有害事象の発現は認められなかったこと、及び本剤の作用機序を踏まえると、TPO受容体作動薬で注意喚起されているリバウンド現象が本剤でも発現する可能性は高くないと推察されることから、現時点で投与中止後のリバウンド現象及び関連する出血の発現に関して添付文書における特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.3.4 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者への本剤の投与について、以下のように説明した。重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)を有する被験者に本剤150mgを単回経口投与したときのR406(非結合形)のAUC_{0- ∞ ,u}及びC_{max,u}は肝機能正常被験者と比較してそれぞれ1.7倍及び1.3倍に増加した(「6.R.3 肝機能障害を有する患者への投与について」の項参照)。国内外の第Ⅲ相試験では重度の肝機能障害患者は組み入れられなかったが、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日付け薬安第80号)の肝障害の重篤度グレード1又は2に該当する被験者が6例に認められ、このうち4例7件(悪心・下痢、血中ビリルビン増加2件、高血圧2件、関節膨張)で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められたが、いずれも重症度は軽度で重篤な有害事象は認められなかった。海外製造販売後(2018年4月17日~2020年11月11日)の自発報告及び慢性ITP患者を対象とした海外臨床試験(C788-049試験)において、患者背景にMedDRA SMQ「肝障害」[狭域]に該当する事象を有する患者を抽出した結果、10例10件に重篤な有害事象が報告されたが、トランスアミナーゼ上昇の患者背景を有する1例に発現した敗血症を除き、本剤との関連なしと判断された。

重度の肝機能障害を有する慢性ITP患者において、本剤100mg BIDよりも低用量(100又は150mg QD)で投与開始する必要性については、以下のように考える。慢性ITP患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(D4300-022試験)において、申請用法・用量の開始用量(100mg BID)よりも高い用量(本剤150mg BID)で投与開始した4例で、投与開始後2週間で全例に有害事象が認められたが、因果関係が否定できない有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、開始用量が125mg BID以下であった14例と比較して臨床的に問題となる有害事象が増加する傾向は認められなかった。また、D4300-022試験において治験期間中に本剤300mg/日超又は150mg/回超の用量を投与された13例のうち30.8%(4/13例)

に重症度が高度の有害事象が認められ、因果関係が否定できない重症度が高度の有害事象が 175 mg BID 投与時に 2 例 5 件認められたが、休薬により又は本剤の用法・用量を変更することなく回復した。

これらの結果から、重度の肝機能障害を有する ITP 患者で想定される曝露量の増加と安全性は臨床上市容可能であると考ええる一方、重度肝機能障害を有する ITP 患者で本剤を 150 mg BID で反復投与したときの臨床試験成績は得られていない。加えて、当該患者に本剤 100 mg BID より低用量で投与開始した場合でも、想定される曝露量を踏まえれば血小板数増加が得られる可能性はあり、十分な血小板数の増加が得られない場合は本剤の増量により対応可能であるため、150 mg BID で開始した場合と比べて目標とする血小板数の達成に要する期間が延長する可能性はあるものの、開始用量の減量による患者の不利益は小さいと考える。したがって、重度の肝機能障害を有する ITP 患者における安全性を確保するために、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意において、初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること、及び重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) において、非結合形 R406 曝露量が上昇するおそれがある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。重度肝機能障害患者においては、非結合形 R406 の曝露量が上昇すること、国内外の慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験において重度肝機能障害患者への投与経験はないこと、本剤が肝機能障害リスクを有すること等を踏まえると、重度肝機能障害患者においては、本剤投与の可否を慎重に判断する必要がある。その上で、重度肝機能障害患者に投与する場合は、初回投与量の減量を考慮するとともに、投与中は患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。以上の機構の判断については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験 (C788-047 及び C788-048 試験) では、米国の ITP ガイドライン及び国際コンセンサスレポート等 (Blood 2011; 117: 4190-207、Blood 2009; 113: 2386-93) に基づき、持続性又は慢性 ITP と診断された患者 (同意取得の 3 カ月以上前に診断された ITP)、国内第Ⅲ相試験 (R788-1301 試験) では特発性血小板減少性紫斑病 診断・治療の手引き (1990 年改訂版) (厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班) に基づき、慢性 ITP と診断された患者 (同意取得の 6 カ月以上前に診断された ITP) が対象とされた。少なくとも 1 種類の ITP 治療薬を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた持続性/慢性 ITP 患者 (海外) 又は慢性 ITP 患者 (国内) を対象とした国内外の第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が認められたことから、効能・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とし、投与対象を明確にするため、効能・効果に関連する注意において、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性及び安全性が確認された国内外の第Ⅲ相試験は、ITP と診断されてから登録されるまでの最小期間が異なっていたものの、いずれも少なくとも 1 つの既存 ITP 治療薬にて効果不十分であった ITP 患者が対象とされたことから、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意には当該対象を反映することが適切である。なお、本邦において、2019 年に ITP の診断時期による分類が見直され、発症から 3 カ月以内を「新規診断」、発症から 3~12 カ月未満を「持続性」、発症から 12 カ月以上を「慢性」とすることとされ (ITP 治療参照ガイド)、国内第Ⅲ相試験では ITP 治療参照ガイドに基づき「持続性 ITP」と診断される患者も対象に含まれ、当該患者集団についても、既

に1つ以上のITP治療薬が実施され、追加の治療が必要と判断された場合には本剤の投与対象になり得ると考える。以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが妥当と考えるが、効能・効果等の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

〔効能・効果〕

持続性及び慢性特発性血小板減少性紫斑病

〔効能・効果に関連する注意〕

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

- ・ 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
- ・ 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 申請時用法・用量の妥当性について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。外国人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（C406-001試験）において、本薬80～600 mgを単回経口投与及び100～300 mgをBIDで反復経口投与したときのPK及びPD（Syk阻害の指標として好塩基球表面上へのCD63発現阻害作用）について検討した結果、血漿中R406濃度依存的なCD63の発現阻害作用が認められ、EC₅₀は約496 ng/mLであり、AUC_{0-24h}は約12000 ng・h/mLと推定された。また、RA患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³¹⁾において、本薬50、100若しくは150 mg BID又は150 mg QDで投与した結果、本薬100 mg BID～150 mg BIDの範囲でACRスコアの改善が認められ、RA患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（C788-010及びC788-011試験）における本薬100 mg BID投与時の血漿中R406のAUC_{0-24h}の中央値が12,000～13,000 ng・h/mLであったことから、RA患者においてPD指標に関するED₅₀付近で有効性が得られることが示唆された。慢性ITP患者を対象に本剤75、100、125又は150 mg BIDを開始用量として、安全性及び有効性を確認しながら漸増投与した海外第Ⅱ相試験（D4300-022試験）において、漸増後の最大用量は全被験者で100 mg BID以上であり、6/18例が150 mg BID、8/18例が175 mg BIDに到達した。本試験では、各用量コホートの3例中2例で持続的な血小板数の増加が認められた場合に被験者の追加登録可能としており、各開始用量の検討被験者数が少なく明確な用量反応関係は認められなかったが、本剤75 mg BIDで投与開始した被験者において追加登録が行われなかったのに対し、本剤100、125又は150 mg BIDから投与開始した被験者においては追加登録が行われた。これらの試験成績に基づき、持続性/慢性ITP患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（C788-047試験及びC788-048試験）及び国内第Ⅲ相試験（R788-1301試験）では、開始用量として本剤100 mg BID、血小板数50,000/μLを効果不十分の目安として、効果不十分な場合には本剤150 mg BIDまで増量可能と設定した。また、血小板数や有害事象等の発現状況により本剤100又は150 mg QDに減量可能とした。

国内外の第Ⅲ相試験の投与群別及び主要評価項目に関するレスポンドー別の本剤の維持用量の分布は、表64のとおりであり、100 mg BID及び150 mg BIDのいずれにおいても主要評価項目に関するレスポンドーが認められた。

³¹⁾ C788-006、C788-010、C788-011、D4300-033、D4300-001、D4300-002、D4300-003、D4300-004及びD4300-008試験

表 64 C788-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験（第 I 期）における維持用量^a別の有効性

維持用量	C788-047 試験			C788-048 試験			R788-1301 試験（第 I 期）		
	本剤群		プラセボ群 (25 例)	本剤群		プラセボ群 (24 例)	本剤群		プラセボ群 (12 例)
	レスポ ンダー (9 例)	ノンレス ポンダー (42 例)		レスポ ンダー (9 例)	ノンレス ポンダー (41 例)		レスポ ンダー (8 例)	ノンレス ポンダー (14 例)	
150 mg QD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	2.4 (6)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
100 mg BID	33.3 (3)	40.5 (17)	24.0 (6)	44.4 (4)	14.6 (6)	25.0 (6)	50.0 (4)	64.3 (9)	8.3 (1)
150 mg BID	66.7 (6)	59.5 (25)	76.0 (19)	44.4 (4)	82.9 (34)	75.0 (18)	37.5 (3)	35.7 (5)	91.7 (11)

割合%（例数）

a：投与期間中における各被験者の治験薬の最頻投与量

C788-047、C788-048 及び R788-1301 試験（第 I 期＋第 II 期＋第 III 期）において、投与開始 4 週後以降に本剤 150 mg BID に増量した被験者割合はそれぞれ、86%（44/51 例）、86%（43/50 例）及び 73%（24/33 例）であった。このうち本剤の増量後に血小板数が 50,000/ μ L 以上に増加したのは、それぞれ 32%（14/44 例）、37%（16/43 例）及び 46%（11/24 例）であり、増量後に血小板数が 50,000/ μ L 以上に増加するまでに要した期間（中央値（範囲））はそれぞれ 16.5（13～44）日、29（5～84）日及び 92（14～463）日であった。

C788-047、C788-048 及び R788-1301 試験（第 I 期＋第 II 期＋第 III 期）において、本剤投与後一度でも減量又は休薬を要した被験者割合は、それぞれ 20%（10/51 例）、14%（7/50 例）及び 42%（14/33 例）³²⁾であった。本剤の減量前後の本剤の用量については、いずれの臨床試験においても、150 mg BID に増量した後、比較的短期間で有害事象が発現し、治験薬を休薬又は本剤 100 mg BID に減量し、低用量から治験薬を再開する事例が多い傾向であった。国内外の臨床試験の本剤群における減量の理由は有害事象が多く、内訳は C788-047 試験及び C788-048 試験の本剤群で肝機能障害（ALT 増加、AST 増加等）10 件、好中球減少 3 件、高血圧、下痢各 2 件、関節痛、胸痛各 1 件、R788-1301 試験の本剤投与期で肝機能障害（肝機能検査異常等）3 件、下痢 2 件、好中球減少 5 件、高血圧 3 件、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、ウイルス感染、悪心、自己免疫性肝炎各 1 件であり、その他の理由としては 250,000/ μ L 以上の血小板数増加による減量が 4 件、被験者の選択による減量が 2 件であった。減量前後の血小板数の推移は、レスポponderでは、減量に伴い血小板数の減少傾向が認められた一方で、ノンレスポponderでは、救済薬を使用している被験者も多く、本剤の減量に伴う血小板数の推移に一貫性がみられなかった。減量の理由となった有害事象の転帰について、多くの有害事象が治験薬の減量又は休薬後、速やかに回復した。

C788-047、C788-048 及び R788-1301 試験（第 I 期＋第 II 期＋III 期）において、本剤投与後一度でも 150 mg QD 又は 100 mg QD への減量がなされた被験者は、C788-047 試験で 3 例、C788-048 試験で 2 例、R788-1301 試験で 7 例であった。12 例中 11 例が有害事象による減量であり、このうち 9 例が原因となる有害事象が消失・軽減後も本剤 QD 投与を継続又は BID 投与に増量して投与継続可能であった。なお、本剤 QD 投与を受けた 12 例中、主要評価項目に関するレスポponderは 6 例であった。

³²⁾ 第 II 期移行時の開始用量基準（投与 24 週後の血小板数が 50,000/ μ L 未満で第 I 期の最終の用法・用量が 150 mg BID の場合、100 mg BID を第 II 期の投与開始用量とする）に該当し、第 II 期開始時に減量した被験者は含まない。

以上より、上記のとおり設定された国内外の臨床試験で 100 mg BID で継続した場合及び 150 mg BID に増量した場合のいずれでも、臨床的意義のある有効性が得られることが示唆され、また安全性は臨床的に許容可能であったと考え、本剤の用法・用量は、本剤 100 mg BID を開始用量として、血小板数の増加が不十分かつ忍容可能な場合は 150 mg BID に増量可能とすること、血小板数及び忍容性に応じて 100 mg QD～150 mg BID の範囲で用量調節することは妥当と考えた。なお、本剤の治療効果については血小板数のみならず出血症状の臨床症状を含めて判断することが適切であることから、臨床試験では規定していた増量の際の血小板数の目安（50,000/ μ L）を添付文書には記載しない。

機構は、以下のように考える。慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において血小板数を指標とした明確な用量反応関係は示されていないものの、海外第Ⅲ相試験における用量設定根拠に関する申請者の説明、国内外の臨床試験において 100 mg BID で維持した被験者及び 150 mg BID に増量した被験者でそれぞれ一定の割合で主要評価項目の達成が認められたこと等を踏まえると、本剤を 100 mg BID から投与開始し、効果不十分で忍容可能な場合に 150 mg BID に増量可能とすることは妥当と判断する。また、PK の国内外差に関する申請者の説明、国内外の第Ⅲ相試験で臨床的に許容可能な安全性が示されたことも踏まえると（「7.R.3 安全性について」の項参照）、日本人慢性 ITP 患者における推奨用法・用量を、臨床試験における検討用法・用量のとおり、開始用量を本剤 100 mg BID とし、効果不十分な場合には 150 mg BID に増量可能とすることは妥当と判断する。なお、本剤の治療効果について、臨床試験で規定していた増量の際の血小板数の目安（50,000/ μ L）を添付文書の用法・用量に関連する注意に反映することが適切と考える。QD 投与への減量について、被験者数が限られているものの、QD 投与に減量することで本剤による治療継続が可能となり、血小板数が 50,000/ μ L 以上で維持された被験者も認められたことから、BID 投与に忍容性のない患者における選択肢として提供することは可能と判断する。

7.R.5.2 本剤が無効と判断される場合の中止基準について

申請者は、本剤が無効と判断される場合の中止基準について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験の投与群別及び主要評価項目に関するレスポnder別の血小板数の推移は図 2 のとおりであり、レスポnderでは投与開始 2 週から血小板数の増加が認められ、投与 24 週まで概ね 50,000/ μ L 以上で推移した。C788-047 試験及び C788-048 試験において、主要評価項目に関するレスポnderでは初回血小板反応（血小板数 50,000/ μ L 以上を達成）までの期間の中央値は 15.5 日であり、レスポnderの多く（12/18 例）が 6 週間以内、全例が 12 週間以内に血小板数 50,000/ μ L 以上を達成した。R788-1301 試験では、初回血小板反応までの期間の中央値は 15.0 日であり、レスポnderの多く（7/8 例）が 6 週間以内、全例が 10 週間以内に血小板数 50,000/ μ L 以上を達成した。

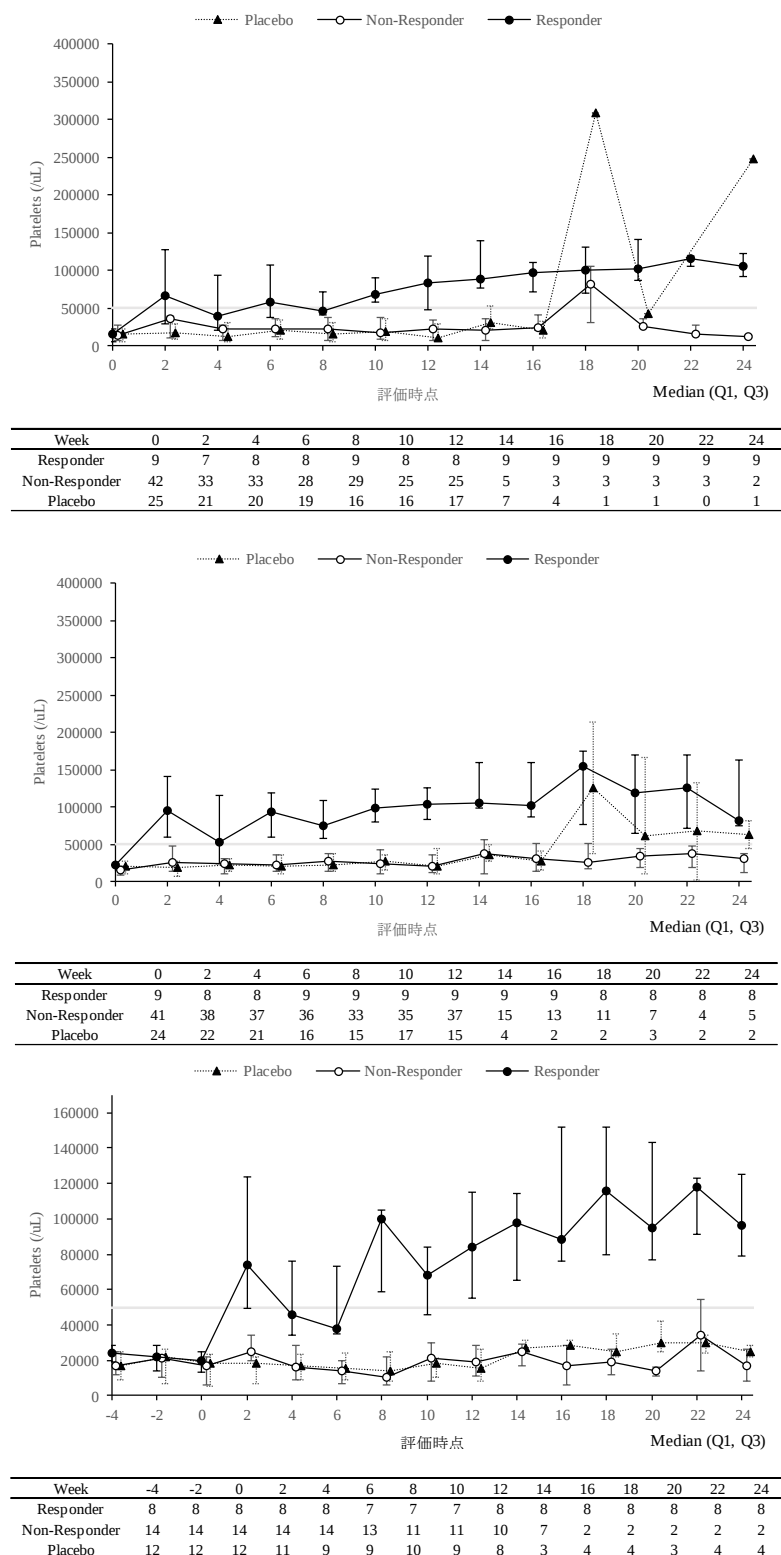


図2 国内外の第Ⅲ相試験における血小板数の推移

(上：C788-047 試験、中：C788-048 試験、下：R788-1301 試験)

(本剤群の Stable platelet response に関するレスポnder若しくはノンレスポnder又はプラセボ群)

また、R788-1301 試験の R-R 集団の第 I 期及び P-R 集団の第 II 期において、血小板数維持（治験薬投与開始後、救済薬の使用なしに血小板数が 28 日以上連続で 50,000/ μ L 以上を達成）が認められた 15 例のうち、4 例で本剤投与開始 12 週以降に血小板数維持が達成されていた。投与開始 12 週以降に血小板数の維持に至った 4 例のうち、2 例では投与開始 12 週以内に血小板数の増加傾向が認められており、1 例は自己免疫性肝炎に対する救済治療の影響が考えられ、残りの 1 例は投与開始早期から認められた血圧上昇により用量調節に時間を要したものとする。また、投与開始 12 週以降に初めて血小板数 50,000/ μ L 以上を達成した被験者が 4 例に認められ、このうち 3 例は血小板数維持を達成していた。

慢性 ITP 患者において治療により持続した効果が得られることは重要であることから、R788-1301 試験において初回の血小板反応が得られるまで時間を要した被験者においても、一定期間投与を継続することにより、血小板反応を認め、その後持続した効果が得られた被験者が複数例存在したことは重要である。一方で、効果の認められない患者に漫然と本剤を投与することは望ましくなく、R788-1301 試験においても海外第 III 相試験と同様に、本剤により血小板数の増加が認められる患者では、概ね本剤の投与開始 12 週までに血小板数の増加とその後の維持が認められたことから、本剤の投与開始 12 週間後を目安に本剤の効果及び投与継続可否を判断することは可能と考える。以上より、欧米の添付文書と同様に、本邦の添付文書にて「最高 1 日投与量として 300 mg を投与しても、臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の治療開始から 12 週間後に本剤の投与を中止すること。」と記載することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本剤により出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しないことが推定された場合には速やかに投与を中止し、他の治療法を選択すべきである。主要評価項目に関するレスポnderで概ね本剤の投与開始後 12 週までに血小板数の増加が認められていたこと等から、治療開始後 12 週までを目安として投与継続の可否を判断する旨注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.5.3 用量調節基準について

機構は、C778-047 試験、C788-048 試験及び R788-1301 試験において、下痢、高血圧、好中球減少及び肝毒性に対して本剤の用量調節及び管理（表 37）が設定されていたこと、並びに血小板数の過剰増加に対しても用量調節基準が設定されていたこと（表 36 及び 44）を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意においてこれらの副作用や血小板数の過剰増加に対する本剤の用量調節及び管理の目安を反映するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。実臨床において、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現した場合は、医師の裁量により処置されることが基本であるが、添付文書の用法・用量に関連する注意において、臨床試験で設定した管理基準のうち、本剤の減量、休薬又は中止が必要となる場合の対処方法の目安を記載し、臨床現場に情報提供する。

国内外の臨床試験において、血小板数に基づく治験薬の用量調節（表 36 及び表 44）が設定されていたものの、作用機序の観点から本剤投与により過剰な血小板数の増加は起こりにくいと考えられ、血小板数が 250,000/ μ L を超えた被験者は国内外の第 III 相試験において 4 例のみであった。R788-1301 試験において血小板数 250,000/ μ L を超え治験薬を減量した 2 例において、1 例は、投与 52 週（150 mg BID）に血小板数が 200,000/ μ L であったことから休薬期に移行し、休薬期移行 4 週後に血小板数が 253,000/ μ L であったことから第 III 期移行後も引き続き休薬し、第 III 期移行 2 週後に血小板数が 190,000/ μ L まで低下し

たことを確認して 100 mg BID で投与再開し、第Ⅲ期以降も本剤の用量を変更せずに血小板数 250,000/ μ L 未満を維持していた。他の 1 例は、投与 16 週（100 mg BID）に血小板数が 308,000/ μ L まで増加したことから、減量基準に合致したが、同時期に発現していた下痢に対する処置を優先して休薬し、下痢回復時に血小板数も減少していたため休薬 1 週間後に 150 mg QD で投与再開し、本剤の用量を変更せずに血小板数 250,000/ μ L 未満を維持していた。以上より、血小板数 250,000/ μ L 超への過剰増加後に休薬することで血小板数は減少し、減量して投与再開後に投与継続が可能であったことから、添付文書において、血小板数が 250,000/ μ L 超に増加した場合には、本剤の減量又は休薬を検討する旨を注意喚起する。

また、申請者は、血小板数、血圧、好中球数及び肝機能に関して推奨される観察頻度について、以下のように説明した。R788-1301 試験における被験者の来院間隔は、第Ⅰ期では 2 週間隔、第Ⅱ期では 4 週間隔、及び第Ⅲ期では 8 週間隔であった。R788-1301 試験において、投与開始又は用量変更後 4 週間以内に発現し、治験薬の処置又はその他の治療介入が必要であった血圧、好中球数及び肝機能に関する有害事象は、投与開始後 4 週間以内は 10 例 11 件、用量変更後 4 週間以内は 7 例 7 件であり、いずれも重症度は軽度又は中等度で転帰は回復であった。海外第Ⅲ相試験においては、投与開始後 4 週間以内は 10 例 11 件、用量変更後（用量変更が確認された来院日）4 週間以内は 11 例 13 件であった。重症度が高度の有害事象が 3 例 3 件（高血圧クリーゼ（投与開始 21 日目）、発熱性好中球減少症（増量 3 日目）、トランスアミナーゼ増加（増量 25 日目））発現し、治験薬の休薬及びその他の処置によりいずれも回復した。当該有害事象以外の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、多くの有害事象の転帰は回復であった。R788-1301 試験では投与開始 2 週以内に好中球減少及び肝機能障害に関連する有害事象が認められることはなかったが、R788-1301 試験の第Ⅰ期における来院間隔の規定、及び本邦の実臨床で ITP 治療を開始する際は、血小板数及び患者の状態の確認のため 1 カ月以内に再来院を設定することが多いとの治験参加医師への聞き取り調査の結果を踏まえて、血小板数、血圧、好中球数及び肝機能検査値について、いずれも検査値が安定するまでは 2 週間毎に測定することが妥当と判断し、添付文書の重要な基本的注意においてその旨を注意喚起する。なお、患者向け資材において、血圧、好中球数及び肝機能の異常に伴い認められる主な症状を説明し、副作用と考えられる症状があらわれた場合は速やかに担当医に連絡することを記載する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験で設定された血小板数及び副作用に基づく用量調節基準を添付文書の用法・用量に関連する注意で情報提供するとした申請者の対応は妥当と判断する。また、国内外の臨床試験における来院間隔及び治療介入を要する有害事象の発現状況、並びに本邦の医療環境に関する申請者の説明を踏まえると、血小板数、血圧、好中球数及び肝機能に関するモニタリングの頻度に関する申請者の対応も妥当と判断する。

以上 7.R.5.1～3 における検討の結果、用法・用量及び添付文書における関連する注意は、以下のようになっていることが適切と判断する。本剤の用法・用量、本剤が無効と判断するための期間、本剤の減量、休薬又は中止基準及びモニタリング頻度の妥当性を含む注意喚起の内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。投与開始 4 週後以降に血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

- 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的を実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜 1 段階ずつ増減する。

1 日投与量	用法
300 mg/日	150 mg を 1 日 2 回
200 mg/日	100 mg を 1 日 2 回
150 mg/日	150 mg を 1 日 1 回
100 mg/日	100 mg を 1 日 1 回

- 本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。
- 血小板数 50,000/ μ L 以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数が 250,000/ μ L 超に増加した場合には、減量又は休薬すること。
- 本剤を 12 週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。
- 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能異常が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。
(忍容性に基づく用量調節基準に関する表を記載予定)

[重要な基本的注意]

- 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用する。
- 血小板数が少なくとも 50,000/ μ L 以上に安定するまで、2 週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。
- 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは 2 週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。
- 本剤の投与により好中球減少があらわれることがあるので、2 週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること、また、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。
- 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2 週間ごとに AST、ALT 及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。重度の下痢、高血圧、肝機能異常、好中球減少及び感染症について、本剤の使用実態下における安全性プロファイル及びリスク因子を特定するとともに、骨粗鬆症患者及び骨折患者への使用時の安全性について検討すること、並びに長期投与時の安全性等を確認することを目的とした特定使用成績調査を全例調査方式（観察期間：1.5 年）で実施する予定である。なお、国内外の第Ⅲ相試験の統合解析において、副作用として下痢の発現

割合は 31.3% (56 例/179 例)、高血圧³³⁾ は 21.8% (39 例/179 例)、肝機能異常³⁴⁾ は 17.3% (31 例/179 例)、好中球減少³⁵⁾ は 6.1% (11 例/179 例)、感染症³⁶⁾ は 6.1% (11 例/179 例) であった。発現割合の低い好中球減少及び感染症の発現割合が 2 倍になるリスクを 80%以上の確率 (有意水準両側 5%) で検出できる症例数として、調査予定症例数は 149 例 (安全性解析対象) と設定した。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材及び患者向け資材を作成する。

機構は、以下のように考える。本剤の国内治験症例は限られていること、日本人で外国人と比較して好中球減少に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められること等から、一定症例数にかかるデータが集積されるまで使用患者の背景情報、安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を早期に行う必要がある。したがって、製造販売後に投与患者全例を対象とした使用成績調査を実施するとした申請者の方針は妥当と判断する。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」 (平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号) に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の持続性及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は脾臓チロシンキナーゼ阻害薬であり、既存治療で効果不十分又は忍容性のない持続性及び慢性特発性血小板減少性紫斑病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

³³⁾ MedDRA PT 「高血圧」、「拡張期血圧上昇」、「コントロール不良の血圧」、「血圧上昇」、「収縮期血圧上昇」、「高血圧クライゼ」

³⁴⁾ MedDRA PT 「ALT 増加」、「腹水」、「AST 増加」、「自己免疫性肝炎」、「血中ビリルビン増加」、「 γ -GTP 増加」、「肝硬変」、「肝嚢胞」、「肝酵素上昇」、「肝機能異常」、「脂肪肝」、「高ビリルビン血症」、「肝機能検査異常」、「肝機能検査値上昇」、「黄疸眼」、「門脈圧亢進症」、「トランスアミナーゼ上昇」

³⁵⁾ MedDRA PT 「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」、「好中球数減少」

³⁶⁾ MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

審査報告 (2)

令和 4 年 11 月 11 日

申請品目

〔販 売 名〕	タバリス錠 100 mg、同錠 150 mg
〔一 般 名〕	ホスタマチニブナトリウム水和物
〔申 請 者〕	キッセイ薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和 4 年 4 月 27 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

国内外の第Ⅲ相試験の主要評価項目として設定された **Stable platelet response** により慢性 ITP に対する治療効果の評価可能であるとの機構の判断、海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）において、主要評価項目に加え副次評価項目の結果等から本剤による一定の血小板数増加と維持効果は示されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、本剤投与後に血小板数の増加が認められた患者では、出血事象の発現抑制と血小板数の増加の持続が期待できるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

日本人患者における有効性について、国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）は実施可能性の問題から限られた被験者規模での検討とせざるを得なかったが、主要評価項目である **Stable platelet response** の達成割合の点推定値が、計画時の想定通り本剤群でプラセボ群を上回ったことに加え、副次評価項目についても主要評価項目の結果を支持する結果が認められたこと、本剤の有効性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因の国内外差は認められず、主要及び副次評価項目の結果について海外第Ⅲ相試験と同様の傾向が認められたと判断できることから、日本人慢性 ITP 患者においても本剤の臨床的意義のある有効性は示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

審査報告 (1) に示した以下の機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

- ・ 下痢、好中球減少、高血圧及び肝機能障害について、国内外の臨床試験においてこれらの有害事象が発現した被験者の多くで、臨床試験で設定された用量調節基準に基づいた対応を行うことで本剤による治療継続が可能であったことから、添付文書においてこれらの有害事象が発現するおそれが

あること、定期的に適切な検査を実施すること、有害事象発現時の対処法の目安等を注意喚起すれば管理可能なリスクである。

- ・ 肝機能障害について、国内外の臨床試験において肝機能障害が高頻度に認められており、海外で本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害も発現していること、海外製造販売後に本剤との因果関係のある重篤な肝機能障害関連の有害事象が報告されていること等から、本剤投与時には肝機能障害に注意する必要があるとあり、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起することが適切である。
- ・ 重度肝機能障害患者への投与について、非結合形 R406 の曝露量が上昇することが示され、また、臨床試験において投与経験はないこと、及び本剤が肝機能障害リスクを有すること等を踏まえると、当該患者への本剤投与の可否を慎重に判断した上で、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、投与中は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する旨を注意喚起することが適切である。

本剤の感染症リスクに関しては、専門委員より、本剤の作用機序に B 細胞のシグナル伝達の阻害が関与する可能性があること等を踏まえ、好中球減少に関連しない感染症の発現状況を確認する必要があるとの意見が出された。また、海外第Ⅲ相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）では、B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）又は C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）陽性の患者、R788-1301 試験では、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体又は HCV RNA 定量のいずれか 1 項目以上が陽性又は定量下限以上であった患者は除外されていたこと、本邦の実臨床においては HBV 及び HCV のキャリア又は既往感染患者が本剤の投与対象となる可能性があること、本剤は長期投与を想定した薬剤であることから、本剤投与による HBV 及び HCV の再活性化リスクに関する注意喚起の必要性を検討すべきとの意見が出された。

機構は、海外第Ⅲ相試験において感染症の発現割合が本剤群でプラセボ群と比較して高いこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現も認められたこと、感染症の発現は必ずしも好中球減少と関連していなかったことから、好中球減少との関連を問わず「感染症」について添付文書において注意喚起する必要があると判断した旨を説明した。その上で、慢性 ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験におけるリンパ球や血清ガンマグロブリン濃度に対する本剤の影響及び感染症の発現との関連等について申請者に説明を求め、申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合）のプラセボ対照期に白血球数、リンパ球数及び血清ガンマグロブリン濃度に異常低値³⁷⁾が認められた被験者割合は、白血球数で本剤群 2.0% (2/102 例) 及びプラセボ群 0% (0/48 例)（以下、同順）、リンパ球数で 5.9% (6/102 例) 及び 8.3% (4/48 例)、血清ガンマグロブリン濃度で 8.9% (9/101 例) 及び 12.5% (6/48 例) であった。本剤投与期に白血球数、リンパ球数又は血清ガンマグロブリン濃度のいずれかで異常低値が認められた 35 例中 20 例に感染症に関連する有害事象³⁸⁾が認められ、このうち 7 例 11 件（肺炎・下気道感染・処置後感染、肺炎、ウイルス性関節炎、口腔カンジダ症、気道感染、敗血症、上気道感染各 1 例）で治験薬との因果関係が否定されなかった。肺炎、敗血症及び上気道感染の各 1 例は重篤な有害事象であったが、本剤の休薬・投与中止後に、又は投与を継続したまま、いずれも転帰は回復であった。国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の第Ⅰ期に白血球数、リンパ球数及び血清ガンマグロブリン濃度に異常低値が認められた被験者割合は、白血球数で本剤群 4.5% (1/22 例) 及びプラセボ群 0% (0/12 例)（以下、同順）、リンパ球数で 18.2% (4/22 例) 及び 0% (0/12 例)、血

³⁷⁾ 白血球数及びリンパ球数は CTCAE v5.0 の Grade 3 以上に該当した場合（白血球数： $<2.0 \times 10^9/L$ 、リンパ球数： $<0.5 \times 10^9/L$ ）を、血清ガンマグロブリン濃度は基準値下限未満となった場合を異常低値とした。

³⁸⁾ MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」

清ガンマグロブリン濃度で 22.7% (5/22 例) 及び 16.7% (2/12 例) であった。本剤投与期に白血球数、リンパ球数又は血清ガンマグロブリン濃度のいずれかで異常低値が認められた 13 例中 3 例に感染症に関連する有害事象（ウイルス感染・膀胱炎、ウイルス性感染、尿路感染各 1 例）が認められたが、いずれも非重篤で治験薬との因果関係は否定された。海外製造販売後（2018 年 4 月 17 日～2020 年 12 月 31 日時点の出力データ）においては、白血球数減少の副作用が 6 例 14 件、リンパ球数検査値の異常が 2 例 2 件報告され、同一症例で発現した他の感染症に関連する副作用として、蜂巣炎 3 例、肺炎 2 例が報告された。

国内外の第Ⅲ相試験における日和見感染³⁹⁾の発現割合は、海外第Ⅲ相試験（C788-047 及び C788-048 試験の統合）のプラセボ対照期で本剤群 2.0% (2/102 例：口腔カンジダ症、口腔ヘルペス) 及びプラセボ群 4.2% (2/48 例：インフルエンザ、敗血症)（以下、同順）、R788-1301 試験の第Ⅰ期で 4.5% (1/22 例：带状疱疹) 及び 0% (0/12 例) であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。海外第Ⅲ相試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合）及び国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）の本剤投与期では、それぞれ 8.9% (13/146 例：口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、敗血症各 2 例、尿路性敗血症・真菌感染・敗血症・大腸菌性尿路感染・爪真菌症、带状疱疹、インフルエンザ、クレブシエラ性菌血症、硬結性紅斑・結核、単純ヘルペス、ブドウ球菌性蜂巣炎各 1 例) 及び 6.2% (2/33 例：带状疱疹 2 例) に日和見感染が発現した。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった海外第Ⅲ相試験の 4 例（敗血症、口腔カンジダ症、带状疱疹、硬結性紅斑・結核各 1 例）は、口腔カンジダ症を除き、本剤の休薬後に、又は投与を継続したまま、いずれも回復した。

海外製造販売後の自発報告においては、日和見感染を発現した症例は 39 例（COVID-19（コロナウイルス感染、SARS-CoV-2 検査陽性を含む）25 例、敗血症（尿路性敗血症を含む）4 例、ブドウ球菌感染 3 例、インフルエンザ、COVID-19 肺炎各 2 例、細菌検査陽性、带状疱疹、クロストリジウム・ディフィシレ感染、カンジダ感染、ヘリコバクター感染各 1 例）であり、これらの事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。また、日和見感染以外の感染症で、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象は、肺炎 19 例、上気道感染 1 例であった。

以上より、現時点で本剤投与による明らかな感染症リスクの増大は認められていないと考えるが、本剤の作用機序や臨床試験において本剤の投与により好中球数の減少や血清ガンマグロブリン濃度の軽度な低下が認められること等も踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項に本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行う旨を注意喚起する。

機構は、HBV 又は HCV の再活性化リスク、並びに添付文書における HBV 又は HCV キャリアの患者又は既往感染者に対する注意喚起の要否について申請者に説明を求め、申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相臨床試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）では、HBV 又は HCV 陽性の患者は除外されたことから、HBV 又は HCV のキャリア又は既往感染者に関する評価可能なデータはない。また、海外製造販売後において、HBV 又は HCV のキャリア又は既往感染者に対する本剤の投与経験に関する報告はない。国内第Ⅲ相臨床試験（R788-1301 試験）では、HBs 抗体陽性又は HBc 抗体陽性かつ HBV DNA 定量下限未満の被験者は治験に参加可能であったことから、これらの被験者を HBV キャリア又は既往感染者とした場合 7 例が該当した。これらの症例では HBV の再活性化を疑う肝炎等の有害事象の発現は認められなかったが、1 例で臨床症状を伴わない軽度の肝機能検査値上昇の有害事象が認められた。

³⁹⁾ MedDRA SMQ「日和見感染」〔広域〕（Ver 23.0）

本剤投与後の HBV DNA の測定は実施されていないため、本剤投与後の HBV の再増殖の有無は不明である。治験には参加可能であった HCV キャリアの患者又は既往感染者に対する投与に関しては、評価可能なデータはないものの、免疫抑制の治療に伴う HCV の再活性化及び HCV の再活性化で生じる肝炎の劇化は稀であると報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2012; 9: 156-66、日内会誌 2014; 103:1645-53)。以上より、本剤投与に伴う HBV 又は HCV 再活性化リスクは低く、投与前や投与中のウイルス感染の有無の確認を一律に実施することは不要と考えるが、本薬の作用機序、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤による前治療や併用の可能性並びに好中球数及び血清ガンマグロブリン濃度の減少傾向が認められていること、類似の作用機序を有する薬剤での注意喚起等を踏まえ、HBV キャリアの患者又は既往感染者に投与する際は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行之、B 型肝炎の再燃の徴候に注意する旨を添付文書で注意喚起する。

以上の検討を踏まえ、申請者が提示した対応方針は妥当であるとの機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて、専門委員より、慢性 ITP 患者を対象とした海外臨床試験や海外製造販売後において血栓塞栓症や血小板数の過剰増加が認められていること、臨床試験では血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者が除外されていたこと、血小板数が正常であっても血栓塞栓症が発現する場合があること等から、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて添付文書において注意喚起することが妥当であるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて、以下のように考える。臨床試験での血栓塞栓症の発現状況及び本薬の作用機序からは、血小板数の過剰増加リスク及び血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクは強く示唆されていないものの、一般的に血小板数の増加に伴い血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増大する可能性があること、本剤投与下で少数ではあるものの血小板数の過剰増加が認められていること等から、添付文書において、血小板数の増加に伴い血栓症又は血栓塞栓症のリスクを増大させる可能性がある旨、本剤投与後に血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクの上昇に関連する異常が認められた場合には適切な処置を行う必要がある旨、及び血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者への投与時の安全性は検討されていない旨を注意喚起することが適切であると判断した。この機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象について

本剤の臨床的位置付けについて、ITP 治療において、少なくとも 1 種類の標準治療後においても血小板数や臨床症状から出血リスクが高いと考えられ、さらなる治療が必要な場合に選択される薬剤の一つとして、本剤を臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

効能・効果（案）について、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 本剤の投与対象が既承認の ITP 治療薬と同様であるにもかかわらず、既承認の ITP 治療薬の効能・効果と異なる記載とすることで医療現場の混乱が生じるおそれがある。
- ・ 「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版」（ITP 治療参照ガイド）では、欧米で浸透している「免疫性血小板減少症」の傷病名に対して病型が提示（発症から 3 カ月以内を「新規診断」、発症から 3～12 カ月未満を「持続性」、発症から 12 カ月以上を「慢性」）されている。本邦では「免疫性血小板減少症」の傷病名は現時点では浸透していないことから、当面は傷病名及

び病型ともに既承認の ITP 治療薬と同様とし、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることが適切である。

機構は、上記指摘を踏まえて再検討した結果、本剤の効能・効果は申請時効能・効果である「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることが適切であると判断し、この機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

申請時用法・用量、本剤 BID 投与に忍容性のない被験者において QD 投与の選択肢を提供すること、本剤が無効と判断して中止する場合の目安、用量調節基準並びに血小板数、血圧、好中球数及び肝機能に関するモニタリングの頻度に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

以上も含め、用法・用量及び添付文書における関連する注意は、以下のようにすることが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

[用法・用量]

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜 1 段階ずつ増減する。

1 日投与量	用法
300 mg/日	150 mg を 1 日 2 回
200 mg/日	100 mg を 1 日 2 回
150 mg/日	150 mg を 1 日 1 回
100 mg/日	100 mg を 1 日 1 回

- 本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。
- 血小板数 50,000/ μ L 以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数が 250,000/ μ L 超に増加した場合には、減量又は休薬すること。
- 本剤を 12 週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。
- 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。

発現事象	対処方法（目安）
下痢	
グレード 3 又は 4 以下のいずれかに該当する場合等 - 投与開始前と比較して 1 日 7 回以上の排便回数の増加 - 入院を要する - 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合	本剤を休薬する。 グレード 1 以下に下痢が改善した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
高血圧	
収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上に上昇した場合	降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に上昇した場合	本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
好中球減少	
好中球数が 1,000/ μ L 未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/ μ L 未満であった場合は、本剤を休薬する。 休薬により好中球数が 1,500/ μ L 超まで回復したら、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
肝機能障害	
以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本剤を休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	AST 又は ALT の上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下を満たす場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上	本剤を休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。 AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。
以下のいずれも満たす場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本剤を中止する。

〔重要な基本的注意〕

- ・ 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- ・ 血小板数が少なくとも 50,000/ μ L 以上に安定するまで、2 週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスク

スクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

- ・ 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。
- ・ 本剤の投与により好中球減少があらわれることがあるので、2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。
- ・ 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。
- ・ 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 65 に示す安全性検討事項を設定すること、表 66 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 67 に示す特定使用成績調査（全例調査）を実施することが適切と判断した。

表 65 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 重度の下痢 ・ 高血圧 ・ 肝機能障害 ・ 好中球減少 ・ 感染症	・ 骨粗鬆症患者、骨折患者における骨形成への影響	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 66 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（全例調査）	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料（タバリス錠 100 mg、150 mg 投与における注意事項）の作成及び提供 ・ 患者向け資料（タバリス錠による治療を受ける方へ）の作成及び提供

表 67 特定使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が初めて投与された慢性 ITP 患者
観察期間	1.5 年
予定症例数	149 例（安全性解析対象集団として）
主な調査項目	重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症、患者背景（年齢、既往歴、合併症、血栓塞栓症の素因の有無等）、本剤の投与状況、ITP 前治療、併用薬等

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
8	18～21	その結果、頸動脈の血流 ⁴⁾ （平均値±標準偏差）は、溶媒群で $5.0 \pm 2.34\%$ 、ASA 単独群で $26.1 \pm 10.4\%$ 、本薬単独群（ <u>10</u> 、 <u>30</u> 及び <u>100</u> mg/kg）でそれぞれ $16.6 \pm 9.01\%$ 、 $30.4 \pm 11.7\%$ 及び $38.2 \pm 15.1\%$ 、ASA 併用群（本薬 <u>0</u> 、 <u>30</u> 及び <u>100</u> mg/kg）でそれぞれ $70.8 \pm 16.8\%$ 、 $55.4 \pm 18.0\%$ 及び $46.3 \pm 12.9\%$ であった。	その結果、頸動脈の血流 ⁴⁾ （平均値±標準偏差）は、溶媒群で $5.0 \pm 2.34\%$ 、ASA 単独群で $26.1 \pm 10.4\%$ 、本薬単独群（ <u>7.9</u> 、 <u>24</u> 及び <u>79</u> mg/kg）でそれぞれ $16.6 \pm 9.01\%$ 、 $30.4 \pm 11.7\%$ 及び $38.2 \pm 15.1\%$ 、ASA 併用群（本薬 <u>7.9</u> 、 <u>24</u> 及び <u>79</u> mg/kg）でそれぞれ $70.8 \pm 16.8\%$ 、 $55.4 \pm 18.0\%$ 及び $46.3 \pm 12.9\%$ であった。
12	7	活性代謝物	活性本体
30	22	R406 $0.1 \sim 25$ $\mu\text{mol/L}$	R406 $0.1 \sim 100$ $\mu\text{mol/L}$
30	32	R406 $0.3 \sim 50$ $\mu\text{mol/L}$	R406 $0.3 \sim 100$ $\mu\text{mol/L}$
31	19	細胞内取込み	膜小胞内取込み
33	24	46600 ± 1800 ng·h/mL	46600 ± 18000 ng·h/mL
36	表 28	透析前投与	透析後投与
36	表 28	透析後投与	透析前投与
37	34	■ 月	■ 月～■ 月
39	5	<u>1.70</u> [<u>1.37</u> , <u>2.11</u>]	<u>1.64</u> [<u>1.33</u> , <u>2.02</u>]
52	7	CTD 5.3.5.1.1	CTD 5.3.5.1.1、 <u>5.3.5.1.1-1</u>
57	11	図 1 血小板数（中央値〔第一四分位点、第三四分位点〕）の推移（有効性解析対象集団）	図 1 血小板数（中央値〔第一四分位点、第三四分位点〕）の推移 ^{注1)} 注) C788-047 試験若しくは C788-048 試験における本剤群の被験者、又は C788-049 試験において本剤が投与された被験者の血小板数の推移
67	2	血小板数維持期間 ¹⁹⁾	血小板数維持期間 ²⁰⁾

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・体温及び採血時刻に関する原資料の保存不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

慢性特発性血小板減少性紫斑病

[用法・用量]

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100 mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150 mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150 mgを1日2回とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	ー
ADP	Adenosine 5'-diphosphate	アデノシン 5'-二リン酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	Acetyl salicylic acid	アセチルサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-6h}	ー	投与後 0 時間から 6 時間までの AUC
AUC _{0-12h}	ー	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC _{0-24h}	ー	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-48h}	ー	投与後 0 時間から 48 時間までの AUC
AUC _{0-last}	ー	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	ー	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{0-∞, u}	ー	投与後 0 時間から無限大時間までの非結合形 AUC
AUC _{ss}		定常状態における AUC
AUC _{tau}	ー	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	B-cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die	1 日 2 回
BLNK	B cell linker	B 細胞リンカータンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
Btk	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
Caco-2 細胞	Human Caucasian colon adenocarcinoma cells	ヒト結腸癌由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max, u}	ー	非結合形 C _{max}
CMC	Carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	ー
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DMSO	Dimethyl sulphoxide	ジメチルスルホキシド

EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
FAS	Full Analysis Set	—
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FLT	Fms-like Tyrosine kinase	—
fMLP	Formyl-Met-Leu-Phe	N-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発 1216001 号）
ICH Q3B ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624002 号）
ICR	Institute of Cancer Research	—
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
ITT	Intent-to-Treat	—
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
K _d	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KDR	Kinase insert domain receptor	キナーゼ挿入ドメイン受容体
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
Lyn	Lck/Yes-related tyrosine kinase	Lyn キナーゼ
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA PT	Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SOC	Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Class	ICH 国際医薬用語集 器官別大分類
MF	—	原薬等登録原簿
MS	Mass spectrum	質量スペクトル

NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NO	Nitric oxid	一酸化窒素
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OFC	Orange film coated	薄い黄赤色のフィルムコート
P _{app} A→B	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの膜透過係数
P _{app} B→A	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数
PCTFE	Polychlorotrifluoroethylene	ポリクロロトリフルオロエチレン
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PG	Propylene glycol	プロピレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	Polystyrene	ポリスチレン
PTP	Press through pack	ー
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride、	ポリ塩化ビニリデン
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	Interval between the Q and T waves on an electrocardiogram trace	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数により補正された QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
Ret	Rearranged during transfection protooncogene	トランスフェクション時に再構成したがん原遺伝子
RH	Relative humidity	相対湿度
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Sprague Dawley	ー
Sf9 細胞	Baculovirus-insect cells	バキュロウイルス感染昆虫細胞
SK-N-SH	Human neuroblastoma	ヒト神経芽細胞腫
Syk	Spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
TBL	Total bilirubin	総ビリルビン
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最大血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPGS	<i>d</i> -alpha-tocopheryl-polyethylene-glycol-1000-succinate	トコフェリルポリエチレングリコールコハク酸
TPO	Thrombopoietin	тромбоポエチン
TT	Medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UDPGA	Uridine diphosphoglucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸

UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULK	unc-51 like autophagy activating kinase	－
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
含量違い BE ガイドライン	－	「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ついて」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	タバリス錠
本薬	－	ホスタマチニブナトリウム水和物
リツキシマブ	－	リツキシマブ（遺伝子組換え）
ロスバスタチン	－	ロスバスタチンカルシウム