目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 4
2.5.1.2 ITP の臨床的・病態生理学的側面 4
2.5.1.3 臨床試験実施の科学的背景 8
2.5.1.4 臨床開発計画 10
2.5.1.5 規制当局による助言 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 吸収 18
2.5.3.2 分布 18
2.5.3.3 代謝及び排泄 19
2.5.3.4 内因性要因 19
2.5.3.5 外因性要因 20
2.5.3.6 薬物相互作用 21
2.5.3.7 薬物動態/薬力学 22
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 試験デザイン 28
2.5.4.2 試験対象集団 35
2.5.4.3 有効性の結果 35
2.5.4.4 臨床推奨用法・用量に関するまとめ 41
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性 43
2.5.4.6 有効性のまとめ 46
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性評価計画 49
2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度 49
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 50
2.5.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象 56
2.5.5.5 その他の重要な有害事象 57
2.5.5.6 注目すべき有害事象 58
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 72
2.5.5.8 長期投与時の安全性 77
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法 77
2.5.5.10 海外における使用経験 77

2.5.5.11 安全性のまとめ 77
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 80
2.5.6.1 治療の背景 80
2.5.6.2 ベネフィット 82
2.5.6.3 リスク 87
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 88
2.5.7 参考文献 90

略号一覧

略号	内容
AIHA	Autoimmune hemolytic anemia（自己免疫性溶血性貧血）
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）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity （無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳がん耐性蛋白質）
BCS	Biopharmaceutics Classification System（生物薬剤学分類システム）
CI	Confidence interval（信頼区間）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DAUC	Daily AUC（1 日あたりの AUC）
DBP	Diastolic blood pressure（拡張期血圧）
E_{max}	Maximum effect（最大効果）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
HBV	Hepatitis B virus carrier（B 型肝炎ウイルス）
HCV	Hepatitis C virus carrier（C 型肝炎ウイルス）
H. pylori	*Helicobacter pylori*（ヘリコバクター・ピロリ）
IBLS	ITP Bleeding Score
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura（特発性血小板減少性紫斑病）、 Immune thrombocytopenia（免疫性血小板減少症）
ITT	Intent-to-Treat
IVIg	Intravenous immunoglobulin（静注免疫グロブリン）
Ki	Inhibition constant（阻害定数）
LOCF	Last observation carried forward
MATE	Multidrug and toxin extrusion（多剤及び毒素排出）
OFC	Orange Film Coated
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PT	Preferred term（基本語）
PT-INR	Prothrombin time international normalised ratio（プロトロンビン時間国際標準比）
QT	Interval between the Q and T waves on an ECG trace
QTc	QT interval corrected for heart rate（心拍数を用いて補正された QT 間隔）
R406	R788 の活性本体
R788	ホスタマチニブナトリウム水和物
RA	Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）
SBP	Systolic blood pressure（収縮期血圧）
SF-36	Short form 36
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	System organ class（器官別大分類）
Syk	Spleen tyrosine kinase（脾臓チロシンキナーゼ）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（UDP グルクロン酸転移酵素）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

R788（ホスタマチニブナトリウム水和物）は、米国 Rigel Pharmaceuticals 社（Rigel 社）が創製した経口投与可能な低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、プロドラッグ製剤である[1)]。R788 は、小腸のアルカリホスファターゼ（ALP）によってリン酸基が切断され、活性本体である R406 に代謝される。

R406 は、脾臓チロシンキナーゼ（Syk）の活性を阻害することで、マクロファージに発現する Fcγ 受容体を介したシグナル伝達を抑制する。この結果、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破壊を抑制する[2)]。また、B 細胞は、活性化することで、高い抗体産生能を有する形質細胞に分化するが、Syk は、B 細胞の活性化、増殖及び分化誘導に関連しており[3), 4)]、Syk 阻害により、B 細胞の活性化が低下することが報告されている[5)]。さらに、R406 が B 細胞に発現する B 細胞受容体のシグナル伝達を抑制することが *in vitro* 試験により確認されている[6)]ことからも（2.6.2.2.1.5 及び 2.6.2.2.1.6 参照）、R406 は、B 細胞における抗血小板自己抗体の産生を直接的に抑制する可能性がある。

R788 は特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療薬として開発され、米国で「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」の効能・効果、「100 mg 1 日 2 回（150 mg 1 日 2 回に増量可）」の用法・用量で 2018 年 5 月に販売が開始され、その後、欧州を含む各国でも販売されている（1.6.1 参照）。

なお、現在 Rigel 社は、欧米を中心に自己免疫性溶血性貧血（AIHA）及び COVID-19 等、他の適応症に対する開発を進めている。また、R788 は米国にて 2015 年に ITP、2018 年に AIHA の治療薬として希少疾病用医薬品に指定され、本邦でも 2020 年 2 月に ITP 治療薬として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（R2 薬）第 455 号）されている。

2.5.1.2 ITP の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 疾患又は病態の概念

ITP は、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、主として脾臓の網内系細胞における血小板の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性疾患である[7)]。本邦では ITP の名称として特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura）が使用されているが、本疾患の病態が自己免疫疾患であると考えられていることから、近年では、免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia）の名称が提唱され、普及しつつある[8)]。

臨床症状は紫斑を主体として皮膚や粘膜に種々の出血症状を示す[9)]。血小板数が 10000/μL 未満の患者では重篤な出血症状の出現リスクが増大し[9)]、消化管出血等の重度の粘膜出血や頭蓋内出血は致死的となる場合がある[10)]。平成 17～26 年度の 10 年間における新規の指定難病登録 ITP 患者において消化管出血の発生頻度は 5.9%、脳出血の発生頻度は 1.1%と報告されている[11)]。成人 1 人当たりの年間致死的出血率は 0.0162～0.0389 件/人•年であると推定されており[12)]、5 年間の死亡率は 40 歳未満の患者では 2.2%であるのに対して、60 歳を超える高齢の患

者では 47.8%に上昇する[12)]。

2.5.1.2.2 成因

ITP の病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない[7)]。ITP 患者は、血小板減少を来すにも関わらず、骨髄における血小板の前駆細胞である巨核球は正常あるいは増加していることが多く[7)]、血漿トロンボポエチン（TPO）濃度に顕著な上昇は認められないこと、また、血小板全体に占める網状血小板（巨核球から新たに産生された幼若血小板）の割合が増加していることから[8)]、ITP は血小板の産生抑制よりも、産生された血小板の破壊の亢進により血小板減少を来すことが主な病態であると考えられる。主たる血小板破壊機序は、血小板に対する自己抗体を介した免疫反応によるものと考えられる。ITP では網内系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大量に貪食することで、自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激する。マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立し、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されることが、ITP の病態の維持機構であると考えられる[13), 14)]。たとえば、*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）感染がマクロファージにおける抑制性 Fcγ 受容体である FcγRIIb サブタイプの発現を抑制することで病的ループを促進すること及び *H. pylori* 除菌が成功した ITP 患者では、血小板数が増加することが報告されている[13), 15)]。また、抗血小板自己抗体は血小板のみならず骨髄巨核球にも結合することから、抗血小板自己抗体が巨核球の成熟障害や細胞傷害を誘発し、血小板産生を抑制することも明らかにされている[16)]。

2.5.1.2.3 診断基準

ITP に対する疾患特異的な検査が確立されていないため、ITP の診断は基本的に除外診断である。すなわち、血小板減少（100000/μL 未満）を認めるが、赤血球系及び白血球系は正常であり、かつ血小板減少を来すその他の疾患を除外できる場合に ITP と診断する[17)]。

問診及び診察により、血小板減少及び出血症状の経過、先行感染の有無、合併症、服用薬剤、家族歴の有無、並びに出血症状の有無及びその性状を観察する。ITP で認められる紫斑は、点状出血又は斑状出血であることが多く、粘膜出血は重篤な血小板減少例で認められることが多い。血算、末梢血塗沫標本では、偽性血小板減少症は血小板凝集塊を認めるが、ITP は血小板サイズが増大していることが多い。また、ITP の診断のために必須の検査ではないが、白血病や骨髄異形成症候群等の疾患を除外するために骨髄検査を実施することが望ましい。その他、保険適応はないが、ITP と再生不良性貧血等の低形成性血小板減少との鑑別に有用であると考えられる網状血小板比率及び TPO 濃度の測定等も実施される[17)]。なお、抗血小板自己抗体等の ITP に特異的な臨床検査項目を用いた診断基準が提唱されているが、検査項目が保険収載されてないことからいまだ採用されていない[11)]。

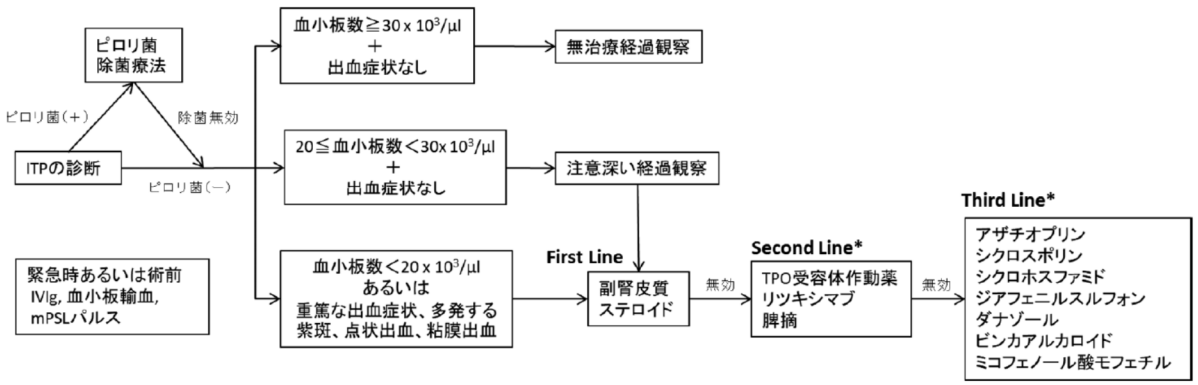
2.5.1.2.4 疫学

本邦において ITP は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成 26 年法律第 50 号）に基づき指定難病とされており、2019 年度における、衛生行政報告の特定医療費（指定難病）受給者証保持者数は 16532 人と公表されている[18)]。本邦の年間の新患発生は 10 万人当たり 2.4 人であると報告されている[9)]。

2.5.1.2.5 既存療法の概要と問題点

本疾患の治療概念については、ITP 治療経験の蓄積や長期的な臨床経過の追跡による科学的な検証により、ITP における血小板減少のすべてが治療の対象というわけではないことが世界的に一致した見解となりつつある[17]。無治療でも 5%～10%の患者は血小板数が自然回復することや、血小板数 30000/μL 以上では、一般人口と比較して生命予後に大きな差がないことが明らかとなっており、ITP による出血死と治療による副作用死亡を勘案した長期予後の観点から、血小板数 30000/μL 以上の患者で、出血症状がない又は軽微な場合には無治療で経過観察を行う[17]。これより、ITP の治療目標は、血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数（血小板数 30000/μL 以上、可能なら血小板数 50000/μL 以上）を維持することである[8), 17)]。

本邦の ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版[17]では、ITP の治療法は、診断確定後 *H. pylori* 感染の有無について検査し、陽性の患者に対しては除菌治療を行う（図 2.5.1.2.5-1）。除菌療法による血小板増加効果のない患者及び陰性の患者のうち、出血のリスクの高い患者に薬物治療が施される。First line 治療は過剰な免疫反応を抑制し末梢の血小板の破壊を防ぐことを目的に副腎皮質ステロイド投与が行われ、治療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、Second line 治療として、骨髄における血小板産生を促す TPO 受容体作動薬又は B 細胞の傷害により血小板の破壊を防ぐリツキシマブの投与、若しくは脾臓摘出術（脾摘）が施行される[17]。それぞれの治療には長所及び短所があり、一律にこれらの優先順位を決定することはできないため、合併症、年齢、ライフスタイルなど個々の患者の状況・状態を把握し、患者自身の希望を勘案した上で選択する。Second line 治療が無効又は合併症などにより施行困難であった難治性 ITP 症例に対しては、Third line 治療として、保険適応外のアザチオプリンなどの免疫抑制剤が使用される。慢性 ITP の経過中に重篤な出血症状（脳内出血、胸腔内出血、腹腔内出血等）が認められた場合は、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血又はステロイドパルス療法による緊急治療が行われる[17]。



*：順不同
（Source:参考文献 17 図 1）

図 2.5.1.2.5-1　　ITP 治療の流れ[17]

First line 治療である副腎皮質ステロイド投与により、約 80%の患者で血小板数が 30000/μL 以上に増加し、そのうち約 50%以上の患者が血小板数 100000/μL 以上に改善する。しかし、高血圧、糖尿病、活動性感染症、慢性感染症、骨粗鬆症、脂質異常症、免疫能低下状態、消化性潰

瘍等の合併症コントロールや、副作用の発現、血栓症のリスク増加に注意する必要がある。また、長期使用による免疫機能低下等の副作用が懸念されることから長期使用は制限され、減量を必要とする。その結果、有効例であっても減量中に再燃することが多く、副腎皮質ステロイドを中止できる症例は 10%～25%とされる[17)]。

副腎皮質ステロイドが無効あるいは合併症などのために十分な副腎皮質ステロイド投与を行えない患者に対しては Second line 治療として TPO 受容体作動薬、リツキシマブ又は脾摘での治療が考慮される[17)]。

TPO 受容体作動薬として、日本では注射剤であるロミプロスチム（ロミプレート®皮下注）と経口剤であるエルトロンボパグ オラミン（レボレード®錠）が使用されている。TPO 受容体作動薬は、巨核球・血小板産生刺激因子である TPO の受容体に結合し、巨核球の成熟を促進することで、血小板産生を亢進する薬剤である。治療抵抗性の慢性 ITP 患者に対して高い血小板増加効果を示すものの、そのうちの約 3 分の 1 の患者が有害事象により治療を中止するという報告や[19)]、奏効した患者のうち、最終的に約 3 割が治療効果を消失するという報告もある[20)]。安全性に関しては、臨床試験で認められた副作用はほとんどが軽度であるものの、骨髄のレチクリン線維の増加、骨髄線維症の誘発、骨髄異形成症候群における白血病の誘発、血小板の過剰増加及び重篤な血栓症の発現などの懸念がある[17), 21)-26)]。また、中和抗体の発現により、一部の患者において効果の減弱が認められたこと[23)]、TPO 受容体作動薬の投与中止後に最大 10%の患者で、血小板数が治療前値を下回り、急激な血小板数の減少及び出血症状の発現頻度が上昇するリバウンド現象を示唆する症状が認められること[23), 27), 28)]及び一部の患者では、投与中の血小板数の変動が大きく、血小板の管理が困難となることが報告されている[17), 23)]。さらに、慢性 ITP 患者において、TPO 受容体作動薬が血小板凝集能等の血小板機能の低下に寄与する可能性も示唆されている[29), 30)]。その他、ロミプレートは皮下投与のため週 1 回の通院が必要であり[31)]、レボレードは経口投与であるものの、食事の影響をうけるため、服薬の前後 2 時間は食事を摂ることができないという課題もある[31)]。

リツキシマブは、抗 CD20 モノクローナル抗体であり、本邦において、医療上の必要性の高い未承認薬、適応外薬の要望に対して公知との評価を受け、2017 年 6 月より、慢性 ITP に対する保険適用が認められた薬剤である。承認の根拠となった国内臨床試験では、主要評価項目（初回投与 24 週後に血小板数 50000/μl 以上となった被験者の割合）が事前に設定した閾値を下回ったものの、一定の血小板数の増加効果が示されたとして承認された[32)]。ITP 適応においては、375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注するとされており[33)]、他の既存療法と比較して治療期間が短い。米国ではリツキシマブを慢性 ITP に使用した場合に保険償還の対象とされているが、海外においてはプラセボ対照試験においてプラセボ群に対して統計的な有意差が認められておらず[34), 35)]、慢性 ITP の適応症では承認されていない[36)]。国内 ITP ガイドラインでは、リツキシマブの効果持続期間の中央値は 1 年で、寛解しても経時的に再発が見られ、リツキシマブ投与から 5 年以上にわたって血小板数 50000/μl 以上を持続している患者は約 20%～30%であるとされている。また、リツキシマブ治療を受けた成人 ITP 患者のうち 38%が 1 年間以上の有効性を得られるものの、有効性が 2 年間維持される患者は全体の 31%、5 年間維持される患者は全体の 21%であるとの報告もある[37)]。安全性面では、リツキシマブの初回投与時に約 90%の患者で Infusion reaction が認められ、アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な症状

があらわれること及びリツキシマブ投与による末梢血リンパ球の減少や、免疫グロブリンの減少に起因した感染症の発現や悪化が認められることが添付文書で注意喚起されている[33)]。その他、B 型肝炎ウイルスの再活性化や進行性多巣性白質脳症の発症の報告もある[16)]。

脾摘は、施行例の 80%に血小板増加反応が認められるが、約 20%で ITP が再発し、永続的な効果を示す患者は約 60%である[17)]。脾摘は有効率が高い治療法ではあるものの、合併症として、消化管癒着によるイレウス、血栓症（門脈血栓症など）、感染症などが報告されている[17), 38)]。脾静脈・門脈血栓症は、進行すると重篤な病態に進展することがあり[39)]、脾摘後は生涯にわたる重篤な感染症発症のリスクがある[40)]。近年 TPO 受容体作動薬の普及及び脾摘の感染症や血栓症の頻度の増加などの問題点が指摘されてきたこともあり、脾摘施行率は徐々に低下傾向にある[11)]。

本邦のガイドライン、米国ガイドライン及び近年公表されている文献において、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ及び脾摘は、副腎皮質ステロイド治療後の選択肢として、薬剤のベネフィット・リスク、患者の状態や希望を考慮して、使い分けることが推奨されている[17), 41)-43)]。欧州においては、初期治療として副腎皮質ステロイドが用いられ、初期治療の効果が不十分の場合には Second line 治療として TPO 受容体作動薬が用いられる。これらの治療が無効の場合に、Third line 治療としてリツキシマブを用いる。副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬及びリツキシマブすべての治療が無効であった場合にのみ免疫抑制剤又は脾摘が考慮される[44)]。また、国際的なコンセンサスレポートにおいて、R788 を 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も推奨されている[45)]。

以上より、ITP の治療早期では、副腎皮質ステロイド投与が施行され、効果不十分例及び不耐例に対しては TPO 受容体作動薬、リツキシマブ又は脾摘などが用いられている。いずれの治療法も ITP に対する有効性を示すものの、各治療法に特有の副作用が発現することや、効果不十分例が一定数存在することから、従来の治療方法とは異なる作用機序を持つ新たな薬剤が期待される。

2.5.1.3 臨床試験実施の科学的背景

ITP の発症病態を考慮すると、1) 抗血小板自己抗体産生の抑制、2) 血小板の破壊及び貪食の抑制、並びに 3) 血小板産生の回復の 3 つの治療アプローチがあると考えられる[22)]。ITP の主たる病態は血小板破壊の亢進であることから、網内系細胞での血小板破壊の抑制に関与する 1) 及び 2)の治療アプローチが根本的治療法となり、既存療法では、副腎皮質ステロイド、リツキシマブ、アザチオプリンなどの免疫抑制薬、脾摘、免疫グロブリン大量療法などが該当する。一方、3)の治療アプローチに該当する TPO 受容体作動薬は対症的な治療であると考えられる。

血小板に結合した自己抗体をマクロファージに発現する Fcγ 受容体が認識し、このような血小板は、Syk シグナルを介したマクロファージによる貪食及び破壊を受ける。R788 はその Syk 阻害作用により、Fcγ 受容体シグナル伝達を抑制し、血小板の破壊及び貪食を抑制することから、上記治療アプローチの 2)の作用を持つ薬剤である。また、Syk 阻害剤が B 細胞受容体のシグナル伝達の阻害作用を有すること[6)]がヒト B 細胞を用いて確認されている（2.6.2.2.1.5 及び 2.6.2.2.1.6 参照）。B 細胞は、活性化することで、高い抗体産生能を有する形質細胞に分化すること[3), 4)]及び R406 が B 細胞に発現する B 細胞受容体のシグナル伝達を抑制すること[6)]（2.6.2.2.1.5 及び 2.6.2.2.1.6 参照）から、R788 は、治療アプローチ 1)の抗体産生抑制に寄与する

可能性がある。本邦において Fcγ 受容体を標的とした慢性 ITP 治療薬は承認されておらず、R788 は、ITP の病態維持機構であるマクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループを直接抑制することで、既存療法とは異なる作用機序を示す治療薬であることから、ITP の治療薬として有望な薬剤となり得ると考えられる。一方、First line として使用され、原因療法的な治療に位置付けられる副腎皮質ステロイドは、主に、a) 抗体が結合した血小板の網内系での破壊の抑制、b) 抗血小板自己抗体産生の抑制、c) 骨髄内におけるマクロファージあるいは細胞傷害性 T 細胞による巨核球破壊の抑制、を介して ITP に対して効果を示すことが知られている[17]。副腎皮質ステロイドは、高用量・長期間投与により、免疫能低下による感染症、糖尿病、消化性潰瘍、高血圧、脂質異常症及び骨粗鬆症等のリスクがあることから、その投与方法は「プレドニゾロン 0.5～1.0 mg/kg/日を 2～4 週間経口投与した後、血小板数の増加の有無にかかわらず、8～12 週間かけて 10 mg/日以下まで漸減する」とされている。副腎皮質ステロイドでは、約 80%の症例が血小板数 30000/μL 以上に増加するが、ステロイド減量に伴い血小板数は減少し、ステロイドを中止できる症例は 10～25%である[17]。本薬は上記のうち a)及び b)の作用を有することから、ステロイドが奏効するが、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、共通の作用機序を有する R788 を選択することは合理性があると考えられる。本邦及び米国のガイドラインには、各療法の特徴を踏まえ、個々の患者の状態に合わせて Second line 治療を選択することが示されているが[17),41)]、血小板破壊の抑制という作用機序を持つ本剤を Second line として位置付けることは、ITP 治療において有用であると考える。

少なくとも 1 つの既存療法で効果不十分の持続性又は慢性 ITP 患者を対象として実施した海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）において、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合（投与開始後 14～24 週の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の患者を responder と定義）は、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高く、長期投与においても、データカットオフ時点において、Stable platelet responder では 3 年近くの持続した効果が認められた[46), 47)]。さらに、既存療法による部分集団解析の結果、R788 は脾摘の有無、TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用の有無に関わらず、プラセボを上回る血小板数増加を示した[46)]。また、R788 はより早期の治療ラインで使用した場合により高い有効性を示すことが報告されており、Second line 治療の選択肢の 1 つとして位置付けられると考えられる。

安全性については、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、R788 の減量や処置により管理可能であった。また、海外第 III 相継続投与試験（C788-049）における有害事象の発現状況は C788-047 及び C788-048 試験と類似しており[47)]、継続投与による新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、R788 は ITP の主な病態である血小板破壊の抑制という既存療法と異なる作用機序を有すること及び前治療の種類に関わらず血小板反応が認められていることから[46)]、既存療法の課題を解決できる可能性、並びに既存療法で効果不十分な患者に対しても血小板増加効果を示す可能性がある。R788 は、TPO 受容体作動薬及びリツキシマブのような既存療法と並び、Second line 治療の選択肢となるポテンシャルを有し、高い有用性が期待されるとともに、既存療法で効果不十分又は忍容性に問題のある慢性 ITP 患者に新たなベネフィットをもたらす治療薬となり得る。また、R788 はすでに米国、欧州を含む各国で販売されている有用性の高い薬

剤である。本邦の ITP 患者に早期に新たな治療選択肢を提供できるよう、本邦において、少なくとも 1 つの既存療法で効果不十分又は忍容性に問題のある慢性 ITP 患者を対象とした R788 の開発を推進した。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発計画

本邦における ITP 患者を対象とした開発の開始前、海外では、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験[redacted]試験、関節リウマチ（RA）患者を対象とした第 II 相・第 III 相臨床試験[redacted]試験、血液腫瘍患者を対象とした第 II 相・第 III 相臨床試験[redacted]試験及び ITP 患者を対象とした第 II 相・第 III 相臨床試験 3 試験を完了し、第 III 相継続投与試験を実施中であった。これらの臨床試験より、ITP 患者に対する有効性及び日本人 RA 患者を含む 4600 例以上の安全性データを取得していた。また、米国では、「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」の効能・効果で承認取得していた。

日本人及び白人の健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007）において、R788 150 mg を単回経口投与し、その後 1 日 1 回、7 日間、反復経口投与した結果、活性本体である R406 の薬物動態について、日本人と白人において大きな差は認められず、日本人及び白人の薬物動態は類似していると考えられた。

上記のとおり、日本人の薬物動態は白人と類似していること、日本人を含む 4600 例以上の安全性データが存在すること、並びに ITP 患者に対する有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、本邦では、日本人の慢性 ITP 患者に対する用量反応試験は実施不要と判断し、実施済みの海外臨床試験結果を最大限に利用して本邦における臨床開発を推進した。国内の ITP 患者数が非常に限られており、プラセボに対する優越性を検証するための被験者数の確保は困難であることから、非盲検、単群の小規模な国内第 III 相臨床試験（R788-1301）を計画した。20[redacted]年[redacted]月に実施した[redacted]相談及びその後の相談にて、R788-1301 試験において、プラセボとの優越性は承認要件としないものの、海外第 III 相臨床試験と同様にプラセボ対照を設定する試験計画とすること及び C788-047 及び C788-048 試験と同様の傾向を示すことにより日本人の有効性及び安全性を検討すること、並びに国内承認申請の臨床データパッケージについて医薬品医療機器総合機構（機構）と合意した。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

国内承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.4.2-1 及び表 2.5.1.4.2-2 に示す。

表 2.5.1.4.2-1　　国内開発における臨床データパッケージ（評価資料）

区分	試験名	デザイン／目的	投与期間	対象被験者数
有効性・安全性	海外第 II 相 D4300-022	非盲検、用量漸増 検討項目：有効性、安全性	3 ヵ月（継続可能）	慢性難治性 ITP 患者 18 例
	海外第 III 相 C788-047	無作為化、二重盲検、並行群間、2 群比較、プラセボ対照 検討項目：有効性、安全性、PK	24 週間	持続性/慢性 ITP 患者 76 例
	海外第 III 相 C788-048	無作為化、二重盲検、並行群間、2 群比較、プラセボ対照 検討項目：有効性、安全性、PK	24 週間	持続性/慢性 ITP 患者 74 例
	海外第 III 相 C788-049	非盲検、単群 検討項目：安全性、長期の有効性、PK（C788-047 及び C788-048 試験からの extension 試験）	5 年間又は製造販売承認まで	持続性/慢性 ITP 患者 123 例
	国内第 III 相 R788-1301	治療期（第 I 期） 無作為化、二重盲検、並行群間、2 群比較、プラセボ対照 検討項目：有効性、安全性、PK	24 週間	慢性 ITP 患者 34 例
		治療期（第 II 期） 非盲検、単群 検討事項：長期の安全性、有効性	28 週間	慢性 ITP 患者 30 例
		治療期（第 III 期） 非盲検、単群 検討事項：長期の安全性、有効性	第 II 期終了後、休薬期を経て、製造販売承認まで	
臨床薬理	海外第 I 相 D4300-007	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増 検討項目：安全性、忍容性、PK（日本人と白人の比較）	単回投与後、7 日間反復投与	日本人又は白人の健康男性被験者 （日本人 40 例、白人 16 例）
	海外第 I 相 D4300-032	非盲検 検討項目：安全性、忍容性、PK	単回投与後、7 日間反復投与	日本人の健康男性被験者 24 例

表 2.5.1.4.2-2　国内開発における臨床データパッケージ（参考資料）

区分	試験名	デザイン／目的	投与期間	対象被験者数
第 II 相	国際共同第 II 相（アジア） D4300-008	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、用量設定試験 検討項目：有効性、安全性	12 週間	メトトレキサートで効果不十分の RA 患者 163 例（日本人 66 例含む）
	国際共同第 II 相（アジア） D4300-029	非盲検 検討項目：安全性（D4300-008 試験からの extension 試験）	12 ヵ月間	D4300-008 試験を終了した RA 患者 115 例（日本人 47 例含む）
第 I 相／臨床薬理	海外第 I 相 C406-001	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増 検討項目：安全性、忍容性、PK パート A: 単回投与、用量漸増 パート B: 反復投与、用量漸増	パート A：単回投与 パート B：7 日間反復投与	健康男性被験者 59 例 パート A：35 例 パート B：24 例
	海外第 I 相及び薬物相互作用 C788-001	二重盲検、無作為化、プラセボ対照 検討項目：忍容性、PK、ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）との相互作用 パート A：単回、用量漸増 パート B：反復投与 パート C：ケトコナゾールとの相互作用（2 期クロスオーバー）	パート A：単回投与 パート B：7 日間反復投与 パート C：3 日間反復投与	健康男性被験者 34 例 パート A：18 例 パート B：8 例 パート C：8 例
	海外第 I 相 C788-003	二重盲検、無作為化、プラセボ対照 検討項目：安全性、忍容性、PK	20 日間反復投与	健康被験者 10 例
	海外バイオアベイラビリティ評価 D4300-027	非盲検 検討項目：PK（絶対的バイオアベイラビリティ）	単回投与	健康男性被験者 10 例
	海外 QT/QTc 評価 C788-013	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、陽性対照（モキシフロキサシン）、プラセボ対照 検討項目：QT/QTc intervals	4 日間反復投与	健康被験者 208 例
	海外マスバランス C788-014	非盲検 検討項目：PK（マスバランス）	単回投与	健康男性被験者 6 例
	海外生物学的同等性 D4300-020	【パート A】 非盲検、無作為化、単施設、4 群クロスオーバー 検討項目：PK（絶食時、2 種類の錠剤の生物学的同等性） 【パート B】 非盲検、無作為化、単施設、2 群クロスオーバー 検討項目：PK（食後、2 種類の錠剤の生物学的同等性）	単回投与	健康被験者 【パート A】 44 例 【パート B】 44 例
	海外生物学的同等性 C-788-054	非盲検、単施設、部分的繰り返し、3 期、無作為化、クロスオーバー	全 3 回投与	健康男性被験者 42 例
	海外第 I 相 D4300-009	非盲検 検討項目：安全性、忍容性、PK（腎機能低下者）	単回投与	腎機能正常者及び腎機能低下者（中等度、末期腎不全）24 例 腎機能正常者：8 例 末期腎不全患者：8 例 腎機能中等度低下者：8 例
	海外第 I 相 D4300-010	非盲検、単施設試験 検討項目：安全性、忍容性、PK（肝機能低下者）	単回投与	肝機能正常者及び肝機能低下者（軽度、中等度、重度） 32 例 肝機能正常者：8 例 肝機能軽度低下者：8 例 肝機能中等度低下者：8 例 肝機能重度低下者：8 例

区分	試験名	デザイン／目的	投与期間	対象被験者数
	海外薬物相互作用 C788-018	非盲検 検討項目：PK （ミダゾラム（CYP3A4 基質）との相互作用）	8 日間反復投与	健康男性被験者 16 例
	海外薬物相互作用 D4300-011	非盲検 検討項目：PK（ベラパミル（中程度の CYP3A4 阻害剤)との相互作用）	4 日間ベラパミルを反復投与（2 日目に R788 を単回投与）	健康被験者 15 例
	海外薬物相互作用 D4300-012	単盲検、プラセボ対照 検討項目：PK（Microgynon®（経口避妊薬）との相互作用）	21 日間反復投与	健康女性被験者 33 例
	海外薬物相互作用 D4300-013	非盲検 検討項目：PK、PD（ワルファリンとの相互作用）	20 日間反復投与	健康被験者 15 例
	海外薬物相互作用 D4300-014	非盲検 検討項目：PK（ピオグリタゾン（CYP2C8 基質）との相互作用）	Period 1：ピオグリタゾンを単回投与 Period 2：R788 を 8 日間反復投与（7 日目にピオグリタゾンを単回投与）	健康男性被験者 15 例
	海外薬物相互作用 D4300-015	非盲検 検討項目：PK（リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）との相互作用）	Period 1：R788 を単回投与 Period 2：リファンピシンを 8 日間反復投与（6 日目に R788 を単回投与）	健康男性被験者 15 例
	海外食事の影響及び薬物相互作用 D4300-019	非盲検 検討項目：PK（R406 に対する食事の影響、R406 に対するラニチジンの相互作用、各種錠剤における R406 の relative bioavailability）	単回投与	健康被験者 28 例
	海外薬物相互作用 D4300-026	非盲検 検討項目：PK（ジゴキシンとの相互作用）	Period 1：8 日間 Period 2：7 日間	健康男性被験者 23 例
	海外薬物相互作用 D4300-039	非盲検 検討項目：PK（ロスバスタチン及びシンバスタチンとの相互作用）	グループ A： Period 1：ロスバスタチンを単回投与 Period 2：R788 を 9 日間反復投与（6 日目にロスバスタチンを単回投与） グループ B： Period 1：シンバスタチンを単回投与 Period 2：R788 を 9 日間反復投与（6 日目にシンバスタチンを単回投与）	健康被験者 42 例
	海外薬物相互作用 C788-004	二重盲検、無作為化、プラセボ対照 検討項目：PK（メトトレキサートとの相互作用）	7 日間反復投与	メトトレキサートによる治療を受けている RA 患者 16 例

国内で実施したすべての臨床試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号；平成 9 年 4 月 1 日施行）に従い実施した。

2.5.1.5 規制当局による助言

R788 に関連する主な機構との治験相談として、[redacted]相談及び[redacted]相談を実施した。なお、これらの治験相談記録は 1.13 に示した。

2.5.1.5.1 [redacted]相談

[redacted]

[redacted]及び[redacted]について助言を得ることを目的として、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）を実施した。表 2.5.1.4.2-1 及び表 2.5.1.4.2-2 に示した臨床データパッケージにて承認申請を行うことで合意し、[redacted]及び[redacted]について機構より以下の見解を得た。

1) [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2) [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

3) [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.5.2 [redacted]相談

[redacted]に実施した[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施、受付番号[redacted]）では、[redacted]及び[redacted]について機構に相談し、以下の見解を得た。

- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

R788 は活性本体である R406 の経口吸収性を改善したプロドラッグであり、経口固形製剤として投与することで R406 を全身に曝露させることができる。R788 を経口投与したときの血漿中では、投与後数時間、非常に低濃度のホスタマチニブ（未変化体）が検出される被験者が認められるものの、測定可能な主な化合物は R406 である。原薬は生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System：BCS）により厳密に分類することはできないが、製品開発や開発過程のリスクを考慮して、BCS クラス IV の薬物として取り扱った（2.3.P.2.1）。

国内市販予定製剤は、1 錠中にホスタマチニブナトリウム水和物を 126.2 mg 及び 189.3 mg（ホスタマチニブとして 100 mg 及び 150 mg）含有する薄い黄赤色のフィルムコーティング錠とした。経口投与した R788 の少なくとも 77%が吸収されると推定され、R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%であった（C788-014 及び D4300-027 試験）。100～150 mg 1 日 2 回の用量範囲において、曝露はおおむね用量比例的に増加した。

国内市販予定製剤及び国内第 III 相臨床試験（R788-1301）製剤は海外市販製剤と同一の製剤である R788 OFC 錠であり、製剤の含量は 100 及び 150 mg である。食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）で使用した製剤（100 及び 150 mg 錠）は、R788 OFC-I 錠である。R788 OFC 錠 150 mg と R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性は、ヒトにおける生物学的同等性試験（C788-054）により確認された。また、R788 OFC 錠の含量違い製剤（100 及び 150 mg 錠）の生物学的同等性は、溶出試験（DPRO20[redacted]-0017）により確認された。

R406 の薬物動態に及ぼす食事の影響は、外国人健康被験者を対象として、R788 OFC-I 錠 150 mg を使用した D4300-019 試験において検討した。R788 OFC-I 錠と国内市販予定製剤である R788 OFC 錠の生物学的同等性が確認されており、R406 の薬物動態に大きな国内外差は認められていない。なお、100～150 mg 1 日 2 回の用量範囲においておおむね用量比例的な曝露の増加が認められている。以上より、D4300-019 試験の結果を R788 OFC 錠 100 及び 150 mg に用いることは可能であり、国内市販予定製剤を投与したときの食事の影響を D4300-019 試験成績に基づき説明することは妥当であると考えられた。外国人健康被験者を対象として R788 OFC-I 錠 150 mg を食後（高脂肪/高カロリー食）に単回経口投与したときの R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、空腹時投与と比べてそれぞれ 123.26%及び 114.53%であった。臨床的に問題となる食事の影響は認められておらず、R406 の薬物動態に及ぼす食事の影響はわずかであったことから、R788 は食事の有無に関わらず投与可能であると考えられた。

R406 の薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響は、外国人健康被験者を対象として、R788 OFC-I 錠 150 mg を使用した D4300-019 試験において検討した。外国人健康被験者を対象として R788 OFC-I 錠 150 mg とラニチジンを空腹時に併用投与したときの R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、単独投与と比べてそれぞれ 97.22%及び 97.59%であった。R406 の薬物動態に及ぼすラニチジンの影響はわずかであったことから、胃内 pH の変化は R788 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者、腎機能低下者、肝機能低下者、ITP 患者及び RA 患者を対象に、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性、忍容性、絶対的バイオアベイラビリティ、QTc 延長作用の有無、薬物相互作用、並びに吸収、分布、代謝及び排泄に及ぼす影響を検討するため、複数の臨床薬理試験が実施された（表 2.7.2.1.2-1）。

2.5.3.1 吸収

プロドラッグである R788 の経口投与により、そのほとんどが活性本体である R406 として循環血中に移行し、ホスタマチニブの全身曝露はごくわずかである。複数の第 I 相臨床試験において、ホスタマチニブの血漿中濃度は投与後 4 時間までの一部の時点でごく少数の被験者でのみ定量可能であり、R406 の血漿中濃度と比較して極めて低かった。この結果は、*in vitro* 試験及び非臨床試験の結果と一致しており（2.6.4.3）、経口投与された R788 の大部分は小腸のアルカリホスファターゼにより速やかに R406 に代謝され、ホスタマチニブの全身曝露はごくわずかであることが示された。R406 は中程度から高度の膜透過性を示した（2.6.4.3.1）。

C788-054 試験において、外国人健康被験者を対象に、国内市販予定製剤である R788 OFC 錠 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、R406 の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後 1.5 時間（中央値）に C_{max}（550 ng/mL、幾何平均値）に到達した。このときの $AUC_{0-\infty}$ は 7080 ng•h/mL（幾何平均値）であった。

日本人健康被験者において、R788 は単回経口投与では 200 mg までおおむね用量に比例した薬物動態を示した。1 日 2 回反復経口投与では、100 mg と比較して 200 mg にて用量比を上回る薬物動態を示した。

外国人健康被験者を対象に R788 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の変動係数（CV）は被験者間でそれぞれ 35.3%～36.7%及び 51.1%～57.0%であり、被験者内でそれぞれ 18.7%及び 31.4%であった（C788-054 試験）。R788 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときの R406 の累積率は 2.22 倍であった（D4300-007 試験）。

外国人健康被験者を対象に[^{14}C]R788 150 mg（100 μCi）を空腹時に単回経口投与したときの代謝物の尿中及び糞中排泄量から、経口投与した R788 の少なくとも 77%が吸収されることが示唆された（C788-014 試験）。D4300-027 試験において、外国人健康被験者を対象に R788 150 mg を空腹時に単回経口投与した後、R406 の放射性標識体 100 μg を静脈内投与したとき、R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%（幾何平均値、個別値：30%～85%）であり、CV は 42.4%であった。R406 の静脈内投与時のクリアランスの CV は 25.3%であった。これらのデータから、経口投与後に観察された大きなばらつきは、R406 の消化管吸収及び/又は初回通過効果のばらつきによると考えられた。

2.5.3.2 分布

R406 は血管外に分布し、定常状態での分布容積は 256 L（幾何平均値）であった（D4300-027 試験）。R406 のヒト血漿蛋白結合率は約 98%であり、主にヒト血清アルブミンと結合した（2.6.4.4.1）。血球移行性試験の結果、R406 は主に赤血球に分布し、血液/血漿濃度比は 2.6 であった（2.6.4.4.1）。D4300-032 試験において、日本人健康被験者を対象に R788 を反復経口投与したときの R406 の血液/血漿中濃度比は約 2.5 であり、その比は、100 及び 200 mg 投与

時の 1、4 及び 10 日目でおおむね一致していた。R406 の血液中濃度は、血漿中濃度と極めて類似した経時的推移を示し、血液及び血漿における薬物濃度は並行して低下した。

R406 の乳汁中への分布は、ヒトでは評価されていない。ラットにおいて、乳汁中 R406 濃度は母動物の血漿中よりも高濃度であり、R406 の乳汁/血漿中濃度比は 5.5～9.9 倍であった（2.6.4.6.3）。白人健康被験者を対象に R788 を投与したときの精液中で R406 は定量可能であったが、精液中の R406 の最大量は約 2.4 μg であり、R788 の臨床用量 100 mg 1 日 2 回投与時の 80000 分の 1 以下であることが示された（D4300-007 試験）。

2.5.3.3 代謝及び排泄

R406 のクリアランスは 15.7 L/h（幾何平均値）であり、R406 の半減期は約 15.0 時間（幾何平均値）であった（D4300-027 試験）。

C788-014 試験において、外国人健康被験者を対象に[^{14}C]R788 150 mg（100 μCi）を空腹時に単回経口投与したとき、放射能の大部分が投与後 48 時間までに排泄され、投与後 7～8 日後にほとんどの放射能が排泄物中から回収された。血漿中総放射能の大部分は R406 であり、R788 はほとんど存在していなかった。血漿中に認められた R406 の代謝物はわずかであり、薬物由来物質の総曝露量の 10%を超える主要代謝物は認められなかった。血漿中に検出された微量代謝物は、R406 のパラ-O-脱メチル体（R529）のグルクロン酸抱合体、R406 の N-グルクロン酸抱合体及び R529 の硫酸抱合体であった。投与放射能の 80.0%は糞中に排泄され、19.3%は尿中に排泄された。尿中に排泄された主な代謝物は R406 の N-グルクロン酸抱合体であり、R406 の尿中への排泄は極めて少なかった。糞中に排泄された主な代謝物は、R406 及び 3,5-ベンゼンジオール体（R567）であった。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト酵素発現系を用いた *in vitro* 試験では、R406 は CYP3A4 により大部分が R529 に、UGT1A9 により N-グルクロン酸抱合体に代謝された。R529 はさらに第 I 相及び第 II 相代謝を受け、サル及びヒトにおいて腸内細菌により R567 へ代謝された。*In vitro* 試験で認められたこれらの代謝物は、毒性試験に用いた動物種を含む非臨床動物種でも認められ（2.6.4.5）、ヒト特異的代謝物は確認されなかった。

2.5.3.4 内因性要因

1) 人種

日本人及び白人健康被験者を対象に、R788 150 mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間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、健康被験者における R406 の薬物動態に大きな人種差は認められなかった（D4300-007 試験）。日本人 ITP 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）及び欧米人 ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）の比較において、R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中 R406 濃度は、欧米人と比較して日本人においてやや高値を示したものの、おおむね重複しており、ITP 患者における R406 の薬物動態に大きな人種差はないと考えられた。日本人を含む PPK 解析では人種を共変量として含めた解析を実施したが、人種差に起因すると考えられる曝露の有意な変動は認められなかった（RIG-03-16）。したがって、人種は R406 の曝露に有意な影響を及ぼさないことから、特定の人種に対する R788 の用量調節は不要であると考えられた。

2) 年齢及び性別

PPK 解析の結果、年齢及び性別は R406 の曝露に有意な影響を及ぼさなかった（RIG-03-16 及び RIG-04-16）。年齢及び性別に基づく用量調節は不要であると考えられた。

3) 腎機能

末期腎不全患者及び中等度腎機能低下者における R406 の曝露は、腎機能正常者と比較して高くなかった（D4300-009 試験）。また、PPK 解析の結果、R406 の薬物動態とクレアチニンクリアランスとの間には、統計学的に有意な関係は認められなかった（RIG-03-16 及び RIG-04-16）。腎機能障害は R406 の曝露に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことから、腎機能の程度に基づく用量調節は不要であると考えられた。

4) 肝機能

軽度及び中等度の肝機能低下者における R406 の曝露は、肝機能正常者と比較して高くなかった（D4300-010 試験）。軽度及び中等度の肝機能障害は R406 の曝露に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことから、肝機能の程度に基づく用量調節は不要であると考えられた。

重度の肝機能低下者では、非結合形 $AUC_{0-\infty}$（AUC_u）及び非結合形 C_{max}（$C_{max,u}$）は肝機能正常者の 1.7 及び 1.3 倍であったことから、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項目に「9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）」を設定し、重度の肝機能障害患者においては、R788 投与の可否を慎重に判断し、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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するように注意喚起することとした（2.5.5.7.3）。

5) 体重

R406 の曝露と体重との間には逆相関が認められ、低体重の被験者ほど R406 の曝露は高い傾向を示した。PPK 解析の結果、定常状態における R406 の AUC は、体重 50 kg 未満、50～90 kg 及び 90 kg 超の被験者でそれぞれ 7232（3116～17177）、5183（1129～20413）及び 3936（1295～14950）ng•h/mL（中央値（最小値～最大値））であった（RIG-03-16）。体重間でおおむね重複しており、体重に基づく用量調節は不要であると考えられた。なお、国内外の ITP 患者を対象とした臨床試験では、体重に基づく R788 の用量調節を行わず、有効性及び忍容性に基づく用量調節を実施した。

6) 疾患（患者）

ITP 患者に R788 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの、定常状態における R406 の 1 日あたりの AUC（DAUC）は約 11000 ng•h/mL と推定された（C788-049 試験）。PPK 解析の結果、R406 の曝露は、ITP 患者、RA 患者及び健康被験者において同程度であった（RIG-03-16 及び RIG-04-16）。

7) 遺伝子多型

R406 の代謝酵素である CYP3A4 及び UGT1A9 には、その活性に影響を及ぼす、臨床的に意義のある遺伝子多型は報告されていない。P-gp についても、臨床的に意義のある遺伝子多型は報告されていない。さらに R406 は多代謝経路薬物であることから、代謝やトランスポーターの遺伝子多型に起因して民族的な薬物動態変化が生じる可能性は低い。

2.5.3.5 外因性要因

ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）に用いられた錠剤

（OFC-I 錠）を使用して、外国人健康被験者を対象として R788 150 mg を食後（高脂肪/高カロリー食）に単回経口投与したときの R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、空腹時投与と比べてそれぞれ 123.26%及び 114.53%であった（D4300-019 試験）。臨床的に問題となる食事の影響は認められておらず、R406 の薬物動態に及ぼす食事の影響はわずかであったことから、R788 は食事の有無に関わらず投与可能であると考えられた。

外国人健康被験者を対象として、R788 150 mg とラニチジンを空腹時に併用投与したときの R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、単独投与と比べてそれぞれ 97.59%及び 97.22%であり、R406 の薬物動態に及ぼすラニチジンの影響はわずかであった（D4300-019 試験）。胃内 pH の変化は R788 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

R788 投与後の R406 曝露に対する喫煙、他のニコチン含有製剤又はアルコールの影響を検討するための特別な試験は実施していない。

2.5.3.6 薬物相互作用

R406 は CYP3A4 の基質である（2.6.4.5.4）。強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンと併用投与したとき、R406 の曝露は 75%低下した（D4300-015 試験）。また、R406 の曝露は、中程度の CYP3A 阻害薬であるベラパミルと併用投与したとき、単独投与したときと比べて 1.4 倍であり、強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与したときと比べて 2.0 倍であった（D4300-011 及び C788-001 試験）。

In vitro 試験において、R406 は CYP3A、UGT1A1、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を示し、ホスタマチニブは P-gp 及び BCRP に対し阻害作用を示した（2.6.4.7.1 及び 2.6.4.7.2）。R406 は CYP2C8 の代謝活性を誘導した（2.6.4.7.1）。R788 は弱い CYP3A 阻害薬であり、一部の CYP3A 基質の曝露を増加させた。R788 と併用投与したとき、ミダゾラムの曝露は単独投与したときと比べて 1.2 倍であり、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露は単独投与したときと比べてそれぞれ 1.6 倍及び 1.7 倍であった（C788-018 及び D4300-039 試験）。BCRP 基質であるロスバスタチンの曝露は、R788 と併用投与したとき、単独投与したときと比べて 2.0 倍であり（D4300-039 試験）、これは R406 の BCRP に対する阻害作用によると考えられた。CYP2C8 基質であるピオグリタゾンの曝露は R788 併用投与時に有意に低下せず（D4300-014 試験）、R788 が CYP2C8 基質の代謝を誘導する可能性は低いと考えられた。P-gp 基質であるジゴキシンの曝露は R788 を併用投与したとき、単独投与したときと比べて 1.4 倍であった（D4300-026 試験）。R788 は RA 患者におけるメトトレキサートの曝露に影響を及ぼさなかった（C788-004 試験）。R788 は S-ワルファリン及び R-ワルファリンの曝露に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は変わらなかった（D4300-013 試験）。R788 と併用投与したとき、エチニルエストラジオールの曝露は単独投与したときと比べて 1.3 倍であり、わずかに増加したが、レボノルゲストレルの曝露には影響を及ぼさなかった（D4300-012 試験）。なお、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号）[48]に基づくと、UGT1A1 阻害及び MATE2-K 阻害に対する R 値はカットオフ基準を超えていた。しかし、非抱合型ビリルビン（UGT1A1 の内因性基質）の血漿中濃度のわずかな増加が少数の患者で観察されたのみであったことから、R788 が UGT1A1 基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、ITP 患者を対象とした国内外臨床試験及び海外市販後の自発報告における MATE2-K 基質併用例の安全性情報か

ら、R788 と MATE2-K 基質を併用した被験者の安全性に関する懸念は認められず、R788 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られた。

以上より、強い CYP3A 阻害薬との併用により R406 の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。添付文書の「10.2 併用注意」の項目に「強い CYP3A 阻害薬」を設定し、R788 と強い CYP3A 阻害薬との併用時には、患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて R788 の減量を考慮するように注意喚起することとした。強い CYP3A 誘導薬との併用により R406 の血漿中濃度が低下し、R788 の効果が減弱する可能性がある。添付文書の「10.2 併用注意」の項目に「強い CYP3A 誘導薬」を設定し、R788 投与時は強い CYP3A 誘導薬を投与しないことが望ましいことを注意喚起することとした。R788 との併用により、シンバスタチン（CYP3A 基質及び BCRP 基質）、ジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（BCRP 基質）の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。添付文書の「10.2 併用注意」の項目に「シンバスタチン」、「ジゴキシン」及び「ロスバスタチン」を設定し、R788 との併用時には、患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてこれら薬剤の減量を考慮するように注意喚起することとした。

2.5.3.7 薬物動態/薬力学

C406-001 試験において、*in vivo* で Syk シグナル伝達を阻害するのに必要な R406 濃度を、バイオマーカーを用いて評価した。本試験では、健康被験者に R406 80～600 mg を単回経口投与及び 100～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの R406 の血漿中濃度を測定した。さらに、*ex vivo* で抗 IgE 刺激後の末梢血好塩基球の活性化を測定するバイオマーカーアッセイを開発し、薬力学を評価した。好塩基球は活性化（Syk 依存的経路）によって脱顆粒するが、これは CD63 の発現量の増加と同時に起こる。投与前の試料を標準として、R406 投与後に得られた血液検体中の $CD63^+$好塩基球の割合を測定することは、Syk シグナル伝達経路に対する R406 の阻害作用の指標となる。

シグモイド E_{max} モデルを用いて、R406 の薬物濃度と薬力学を記述するモデルを構築した。薬力学効果の 50%低下をもたらす血漿中 R406 濃度は 496±42.2 ng/mL（約 1.06 μmol/L）であり、R788 100～150 mg 1 日 2 回投与したときに得られた血漿中濃度の範囲内であった。

2.5.3.7.1 母集団薬物動態/薬力学（曝露-有効性）

R788 の曝露と血小板反応を達成する確率の関連性を評価するため、対象集団における PPK/PD 解析を実施した（RIG-05-16）。この解析には、ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）のデータも含まれており、12 週時のノンレスポンダーと比較してレスポンダー（12 週時の血小板数 50000/μL 以上）において、明らかに平均曝露が高かった。12 週時に血小板数が目標とする 50000/μL 以上の増加を達成する確率は、R406 の DAUC を薬物効果とした線形 PK/PD モデルに最もあてはまった。1 日 300 mg 投与時の平均 DAUC が約 15 μg•h/mL の場合、臨床効果が得られる確率は約 30%と予測された。単変量解析の結果から、検討した共変量（年齢、体重、性別、ベースラインの血小板数）のいずれも 12 週時の臨床効果が得られる確率に対する有意な影響因子ではなく、薬物効果の傾きに有意な影響を及ぼさなかったことが示された。R406 の曝露が高くなると、12 週時にレスポンダー（12 週時の血小板数 50000/μL 以上）となる可能性が高くなった。

被験者数が少なく、血小板数のばらつきが大きいことから、14～24 週時又は 24 週時において目標とする血小板反応を達成する確率と曝露の関連性は確認できなかった。同様の理由で、セミメカニスティックモデル、直接反応モデル、間接反応モデルを含む検討したモデルのいずれも、連続変数としての血小板数解析を実施できなかった。

2.5.3.7.2 母集団薬物動態/薬力学（曝露-安全性）

ITP 患者を対象とした海外臨床試験 3 試験の全データ及び RA 患者データを対象とした PPK/PD 解析を実施した（RIG-05-16）。R406 の曝露が副作用の様々なグレード（血圧、ALT、AST、総ビリルビン及び好中球数の変化）に及ぼす影響は、特定のグレード以下を経験する確率を描いた順序カテゴリデータに対する累積ロジスティックモデルを用いた。応答変数に対する R406 の影響を記述するために、線形、対数線形、及び E_{max} モデルを用いた。各変数の異なるグレードを定義し、ロジスティック解析に利用した。本解析では、ベースラインの安全性/有効性変数、人口統計学的変数（性別、年齢及び体重）、及び人種を共変量として評価した。

R406 曝露の増加による ALT、AST 及びビリルビンの上昇への影響はほとんどないか、全く認められなかった。R406 は血圧を上昇させ、最大効果は約 10 mmHg であった。E_{max} の 1/2 を達成するために必要な DAUC は、1 日用量 300 mg で達成される DAUC（平均値）と同等であった。R406 曝露が増加するほど好中球数は減少する傾向が認められたが、最大効果は 0.662×10^9 /L と比較的小さく、臨床的な意義は小さいと考えられた。

2.5.3.7.3 QT 間隔に及ぼす影響

C788-013 試験において、R788 が心室再分極に有意な影響を及ぼさないことを示す強力かつ一貫した結果が得られ、ICH E14 ガイドライン [49)]における QT 延長作用陰性の基準を満たしていた。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の有効性は、国内第 III 相臨床試験（R788-1301/5.3.5.1.1）、海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047/5.3.5.1.2）、海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048/5.3.5.1.3）、海外第 III 相継続投与試験（C788-049/5.3.5.2.2）、海外第 II 相臨床試験（D4300-022/5.3.5.2.1）の 5 試験で評価した。海外第 III 相臨床試験の 3 試験については、プラセボと R788 の比較を目的とした C788-047 及び C788-048 試験の 2 試験の統合解析、並びに長期投与時の評価を目的とした C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の 3 試験の統合解析を実施した。本項では、主に同様のデザインで実施した国内及び海外第 III 相臨床試験に対して有効性を評価した結果を記載した。

R788-1301 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までのデータを対象とした。評価対象は、プラセボを対照とした第 I 期、第 I 期で R788 に割り付けられた被験者を対象に第 II 期のデータも含めて評価した R788 長期投与時、休薬期に移行した被験者の休薬期データを評価した休薬期、第 I 期又は第 II 期のいずれかで R788 を投与した被験者の第 III 期までの R788 の全投与期間を評価した R788 投与期、並びに治験薬を投与した全被験者の第 I 期から第 III 期までの全期間のデータを対象とした全期間とした。

表 2.5.4-1　　臨床的有効性試験の要約

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	主な選択基準	有効性評価項目
R788-1301 5.3.5.1.1	国内 42 施設	（第 I 期） 無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg プラセボ 1 日 2 回経口投与	R788 群　22/22 例 プラセボ群　12/12 例	24 週間	・同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生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 年改定）に従い ITP と診断された患者 ・前観察期の 2 回のスクリーニング時と Day 1 の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者 ・少なくとも 1 種類の標準的 ITP 治療薬を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者	・Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）（主要評価項目） ・血小板数 ・Short form 36（SF-36）
		（第 II 期以降） 非盲検 単群	慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回経口投与 休薬期（最大 4 週間）は治験薬を投与しない	第 II 期 （継続投与例） 第 I 期 R788 群　10/10 例 第 I 期プラセボ群　4/4 例 （早期移行例） 第 I 期 R788 群　9/9 例 第 I 期プラセボ群　7/7 例 休薬期　12/12 例 第 III 期　22/22 例 （第 III 期はデータカットオフ時点）	28 週間 （第 II 期） 製造販売承認日まで （第 III 期）	—	・血小板数 ・Short form 36（SF-36）

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	主な選択基準	有効性評価項目
C788-047 5.3.5.1.2	海外 35 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	持続性/慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg プラセボ 1 日 2 回経口投与	R788 群　51/51 例 プラセボ群　25/25 例	24 週間	・18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者 ・過去 3 ヵ月以内の血小板数の平均値が 30000/μL 未満の患者 ・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者	・Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）（主要評価項目） ・血小板数 ・ITP Bleeding Score ・WHO bleeding scale
C788-048 5.3.5.1.3	海外 23 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	持続性/慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg プラセボ 1 日 2 回経口投与	R788 群　50/50 例 プラセボ群　24/24 例	24 週間	・18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者 ・過去 3 ヵ月以内の血小板数の平均値が 30000/μL 未満の患者 ・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者	・Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）（主要評価項目） ・血小板数 ・ITP Bleeding Score ・WHO bleeding scale
C788-049 5.3.5.2.2	海外 53 施設	非盲検 単群	持続性/慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回経口投与	R788 群　123/123 例	5 年間又は製造販売承認後上市されるまで	・C788-047 試験又は C788-048 試験の 24 週時の評価を完了した、又は効果不十分のため早期中止（ただし 12 週時以降に中止）した 18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者	・Version 1：Sustained stable platelet response の達成割合（本薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、初回達成から 12 ヵ月維持）（主要評価項目） ・Version 2：Sustained stable platelet response の達成割合（本薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、初回達成から 12 週間維持）（主要評価項目） ・血小板数

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	主な選択基準	有効性評価項目
D4300-022 5.3.5.2.1	海外 2 施設	非盲検 用量漸増	慢性難治性 ITP 患者	R788 75 mg R788 100 mg R788 125 mg R788 150 mg R788 175 mg R788 200 mg 1 日 2 回経口投与	R788 群　18/18 例	3 ヵ月間 （継続可能）	・3 ヵ月以上前に慢性難治性 ITP と診断されている患者 ・過去 6 ヵ月以内に実施した標準的な血清学的検査で、HIV、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）が陰性の患者	・血小板数が 30000/mm³ 以上かつベースラインから 20000/mm³ 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合（主要評価項目） ・血小板数が 50000/mm³ 以上を達成した患者の割合及び 150000/mm³ 以上を達成した被験者の割合

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の試験デザインの概要を表 2.5.4.1.1-1 に示す。

表 2.5.4.1.1-1　　試験デザイン（R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）

試験番号 （添付資料番号）	R788-1301 試験 （5.3.5.1.1）	C788-047、C788-048 試験 （5.3.5.1.2、5.3.5.1.3）	C788-049 試験 （5.3.5.2.2）
地域	日本	C788-047：北米、欧州、オーストラリア C788-048：欧州	北米、欧州、オーストラリア
試験デザイン	第 I 期：無作為化、二重盲検、並行群間、2 群比較、プラセボ対照 休薬期：治験薬は投与しない 第 II/III 期：非盲検、単群	無作為化、二重盲検、並行群間、2 群比較、プラセボ対照	非盲検、単群
対象	慢性 ITP 患者（診断後 6 ヵ月以降の ITP 患者）	持続性/慢性 ITP 患者（診断後 3 ヵ月以降の ITP 患者）	同左
投与量	第 I 期：R788 100 mg 又は 150 mg、プラセボ 第 II/III 期：R788 100 mg 又は 150 mg	R788 100 mg 又は 150 mg、プラセボ	R788 100 mg 又は 150 mg
投与方法	100 mg 1 日 2 回で投与を開始し、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50000/μL 未満かつ忍容性が良好である場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能	同左	・投与開始時の血小板数 50000/μL 以上：C788-047 又は C788-048 試験の用法・用量を継続 ・投与開始時の血小板数 50000/μL 未満：100 mg 1 日 2 回
投与期間	第 I 期：24 週間 第 II 期：28 週間 第 III 期：製造販売承認日まで	24 週間	5 年間又は製造販売承認後上市されるまで
主要評価項目	Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）	同左	Version 1 Sustained stable platelet response の達成割合（本薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、初回達成から 12 ヵ月維持） Version 2 Sustained stable platelet response の達成割合（本薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、初回達成から 12 週間維持）
併用可能 ITP 治療薬	副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の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	副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日未満、又は同力価の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	同左
救済薬	血小板数が 50000/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が使用可能		

国内第 III 相臨床試験（R788-1301）は、慢性 ITP 患者を対象とした多施設共同、無作為化、並行群間比較試験である。プラセボ対照、二重盲検にて R788 又はプラセボを 24 週間投与する第 I 期、非盲検にて R788 を 28 週間投与する第 II 期、R788 を投与せずに最大 4 週間観察する休薬期、希望者に対して製造販売承認日まで R788 を継続投与する第 III 期の 4 つの期で構成された。第 I 期開始時に投与開始時の血小板数（15000/μL 未満又は以上）を割付因子とした動的割付により、被験者を R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付けた。

海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048）は、持続性/慢性 ITP 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、R788 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。投与開始時の血小板数（15000/μL 未満又は以上）及び脾摘の施行歴を割付因子とした動的割付により、被験者を R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付けた。

海外第 III 相継続投与試験（C788-049）は、持続性/慢性 ITP 患者を対象とした多施設共同、非盲検、継続投与試験であり、R788 の長期投与時の安全性及び有効性（安定した血小板数の達成及び維持）を評価した。C788-049 試験は、治験参加国で R788 が製造販売承認後上市されるまで又は最長 5 年間のどちらか早い時点までを評価期間とした。C788-047 又は C788-048 試験の Week 24 の評価を完了した被験者及び効果不十分のため Week 12 以降に中止した被験者を対象とした。

2.5.4.1.1.1 投与量・投与方法

投与量は被験者の血小板数及び忍容性（有害事象の発現状況）に応じて、100 mg 1 日 1 回から 150 mg 1 日 2 回の間で調節した。

R788-1301（第 I 期）、C788-047 及び C788-048 試験では、投与開始時の用法・用量は 100 mg 1 日 2 回とし、Week 4 以降に血小板数が 50000/μL 未満であり、治験薬への忍容性が良好な場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき 150 mg 1 日 2 回へ増量した。

R788-1301（第 II 期）及び C788-049 試験では、血小板数が 50000/μL 以上の被験者は、第 I 期又は先行試験の用法・用量を継続した。血小板数が 50000/μL 未満の被験者は、100 mg 1 日 2 回を開始用量とした。

R788-1301 の休薬期は治験薬を投与しなかった。R788-1301（第 III 期）では、投与開始時の用法・用量は、第 II 期の最終の用法・用量とし、第 III 期 Day 1 の来院後から第 III 期の治験薬の投与を開始することとした。血小板数が 50000/μL 未満であり、治験薬への忍容性が良好な場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき治験薬の投与量を 100 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回へ増量した。

2.5.4.1.1.2 併用治療（併用可能 ITP 治療薬、救済薬）

1) 併用可能 ITP 治療薬

R788-1301 試験では、前観察期から後観察期終了までの期間において、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の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（以降、併用可能 ITP 治療薬）の併用を許容した。Day 1 の 2 週間前から第 I 期終了時までの期間、休薬期及び後観察期では併用可能 ITP 治療薬の投与方法・投与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 50000/μL 以上で安定し

ている被験者においては治験責任医師又は治験分担医師の判断により併用可能 ITP 治療薬の投与量を減量することを許容した。血小板数の過剰増加が認められた場合は、治験実施計画書に従い併用可能 ITP 治療薬の投与量を調節した。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験では、副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日未満、又は同力価の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 治療薬の併用を許容した。

2) 救済薬

R788-1301 試験では、第 I 期の治験薬投与開始後から後観察期終了時又は製造販売承認日まで、以下のいずれか 1 つ又は両方の条件に該当する被験者に対し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により救済薬の使用を許容した。

- 血小板数が 50000/μL 未満で、緊急出血のリスクがある又は臨床的に重要な出血や湿性紫斑が認められる状態
- 血小板数が 50000/μL 未満で、緊急手術を受ける必要がある状態

救済薬は下表の薬剤とし、救済薬の用法・用量は表 2.5.4.1.1.2-1 を参考に治験責任医師又は治験分担医師が判断した。

表 2.5.4.1.1.2-1　救済薬の用法・用量（R788-1301 試験）

薬剤	用法・用量
血小板輸血	10～20 単位/回
静注免疫グロブリン製剤（IVIg）	400 mg/kg/日を連続 5 日間
静注メチルプレドニゾロン	1 g/日を連続 3 日間
経口デキサメタゾン	最大 40 mg/日を 1～2 日
経口プレドニゾロン	最大 1 mg/kg/日を 1～3 日

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験においても、血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、特定の治療方法（IVIg、静注抗 D 免疫グロブリン、静注メチルプレドニゾロン、経口デキサメタゾン及び経口プレドニゾン）が使用可能とされた。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の有効性評価項目を表 2.5.4.1.2-1 に示す。

表 2.5.4.1.2-1　　有効性評価項目（R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）

有効性評価項目	R788-1301 試験	C788-047、C788-048 試験 a)	C788-049 試験
Stable platelet response の達成割合	◎	◎	—
血小板数 50000/μL 以上の達成割合	○ （規定の評価時点）	○ （Week 12、24）	—
血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL未満の被験者を対象とする）	○ （規定の評価時点）	○ （Week 12、24）	—
Overall response の達成割合	○ （Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーと定義）	△ （治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板が 50000/μL 以上であった被験者をレスポンダーと定義）	—
Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数	○	—	—
Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数	○	—	—
治験薬投与開始後、初めて血小板数が 50000/μL以上を達成した日から、血小板数を維持できた期間（血小板数の維持期間）	○	—	○
Sustained stable platelet response の達成割合	○ （第 I 期プラセボ投与後第 II 期移行例のみ対象）	—	◎
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	— （安全性評価項目）	○	—
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	—	○	—
出血関連有害事象の発現割合	— （安全性評価項目）	△	—
救済薬の使用状況	— （2.5.4.2.3 参照）	△	—
R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析	△	△	—
血小板数の奏効率	○	—	—
血小板数の個別推移	○	—	—
休薬後の血小板減少	○	—	—
QOL 評価（SF-36）	○	△	△

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：Post hoc 解析で評価した項目、—：該当せず
a)：C788-047 及び C788-048 試験の統合解析を同様の有効性評価項目を対象に行った

2.5.4.1.2.1 Stable platelet response の達成割合（主要評価項目）

R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）の主要評価項目は、Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）の達成割合とした。

海外第 III 相臨床試験の主要評価項目を Stable platelet response の達成割合とすることは、海外第 III 相臨床試験の治験依頼者である Rigel 社と FDA との End of Phase II meeting での協議を経

て決定された。TPO 受容体作動薬の臨床試験の評価項目を参考に、本薬の効果の持続性を反映でき、被験者の来院回数等の実施可能性を加味した評価項目として、「Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の達成割合」を設定することが合意された。

ITP は希少疾病であることに加え、R788-1301 試験の対象は少なくとも 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、極めて限定されることが想定された。そのため、海外第 III 相臨床試験と同様の主要評価項目にて、プラセボに対する優越性を検証できる例数で国内第 III 相臨床試験を実施することは困難であると考えられた。医薬品第 II 相試験終了後相談での PMDA との協議の結果、本薬の日本人における有効性は、R788-1301 試験において本薬群の主要評価項目（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薬群でプラセボ群を上回る有効性を示すこと、また、R788-1301 試験と海外第 III 相臨床試験の類似性を総合して評価することで合意した。

2.5.4.1.2.2 副次評価項目及び Post hoc 解析による評価項目

- 血小板数の達成割合
  - 血小板数 50000/μL 以上の達成割合
  - 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象）
- Overall response の達成割合

  R788-1301 試験では、Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーと定義した。

  C788-047 及び C788-048 試験では、治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板が 50000/μL 以上であった被験者をレスポンダーと定義した。
- 血小板数が 50000/μL 以上となった回数
- 血小板数維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 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 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）
- Sustained stable platelet response の達成割合

  R788-1301 試験では、第 I 期プラセボ投与後第 II 期移行例のみを対象とし、第 I 期及び第 II 期の治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持できた被験者をレスポンダーと定義した。

  C788-049 試験では、以下のとおりとした（維持の定義は、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以下でないこと）。

  (1) Version 1（全被験者、すなわち先行試験で R788 を投与された被験者又は本試験で R788 を投与された被験者、あるいはその両方を満たす被験者を対象）

  治験薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、12 ヵ月維持できた被験者をレスポンダーと定義した。

  (2) Version 2（先行試験でプラセボ群に無作為割付けされた被験者を対象）

  治験薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、12 週維持できた被験者をレスポンダーと定義した。

- 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
- 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
- 出血関連有害事象の発現割合（Safety database を用いて解析した）
- 救済薬の使用状況
- R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析
- QOL 評価（SF-36）

2.5.4.1.3 解析対象集団

R788-1301 試験では、Full Analysis Set（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。C788-047 及び C788-048 試験では、Intent-to-Treat（ITT）集団を有効性解析の主要集団とした。C788-049 試験では、Treated Population を有効性解析の主要集団とした。FAS 及び ITT は、治験薬が投与された全被験者を対象とし、割り付けられた治療に従って解析した。Treated Population は、治験薬が投与された全被験者を対象とし、実際に受けた治療に従って解析した。

解析対象集団の詳細は、2.7.3.1.3 に示した。

2.5.4.1.4 解析方法

1) 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

主要評価項目である Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の達成割合）の評価にあたっては、以下の取扱いを行った。

– 有害事象又は有効性の欠如により中止した被験者及び Week 10 から Week 24 までに救済薬を使用した被験者はノンレスポンダーとする。
– 上記以外の被験者における欠測は、Week 24 まで Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いたデータの補完を行い、補完後のデータで Stable platelet response の判定を行う。

Stable platelet response の達成例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示した。達成割合の群間差とその両側 95%信頼区間を算出した。Fisher の正確検定を用いて、R788 群のプラセボ群に対する優越性の評価を行った。有意水準は両側 5%とした。なお、欠測による血小板数の補完が必要な症例が発生しなかったことから、計画した感度分析は実施しなかった。

2) 海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）

主要評価項目である Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の達成割合）の評価にあたっては、有効性の欠如又は有害事象のため Week 24 以前に投与中止した被験者、及び Week 10 以降に救済治療を受けた被験者は、ノンレスポンダーとみなされた。

達成割合の群間差とその正確な両側 95%信頼区間を算出した。Fisher の正確検定を用いて、R788 群のプラセボ群に対する優越性の評価を行った。有意水準は両側 5%とした。

欠測によりレスポンダー又はノンレスポンダーを判定できない被験者の血小板数は、主解析では LOCF により補完され、感度分析では以下の 2 つの方法で補完された。

– 多重補完法（C788-048 試験の統計解析計画書で規定）
– 対象となったすべての被験者をノンレスポンダーとして補完（ISE 統計解析計画書で規定）

C788-047 試験ではデータの補完を行った被験者がいなかったことから感度分析は行わなかった。

なお、国内及び海外第 III 相臨床試験では、救済薬使用後 4 週間（28 日）以内に測定された血小板数はすべて欠測として取り扱った。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 対象の選択・除外基準

R788-1301 試験では、対象を慢性 ITP 患者（ITP と診断されてから 6 ヵ月以上経過した患者）とし、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験では、対象を持続性/慢性 ITP 患者（ITP と診断されてから 3 ヵ月以上経過した患者）とした。いずれの試験も、血小板数が平均 30000/μL 未満であり、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を対象とした。対象の選択・除外基準の詳細は、2.7.3.3.1.1 に記載した。

2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

R788-1301 試験と、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、被験者背景（性別、体重、ベースラインの血小板数、ITP の罹病期間、脾摘の有無）に大きな違いは認められなかった。

ITP に対して使用された薬剤の内訳について、副腎皮質ステロイド及び TPO 受容体作動薬の割合は R788-1301 試験と、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において同様であったが、リツキシマブの割合が、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析（32.0%）と比較して R788-1301 試験（14.7%）で低かった。

2.5.4.2.3 救済薬の使用状況（R788-1301 試験）

R788-1301 試験第 I 期に救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群 18.2%（4/22 例）及びプラセボ群 33.3%（4/12 例）であり、R788 群と比較しプラセボ群で高かった。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 Stable platelet response の達成割合（主要評価項目）

R788-1301 試験第 I 期並びに C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Stable platelet response の達成割合を表 2.5.4.3.1-1 に示す。

R788-1301 試験の Stable platelet response の達成割合は、R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較し R788 群で有意に高かった（Fisher’s Exact 検定、P=0.030、割合の差（R788−プラセボ）：36.4%、95% CI: 3.1%, 59.3%）。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Stable platelet response の達成割合は、R788 群 17.8%（18/101 例）及びプラセボ群 2.0%（1/49 例）であり、プラセボ群と比較し R788 群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、P=0.0072、割合の差（R788−プラセボ）：15.8%、95% CI: 7.3%, 24.2%）。

各試験における Stable platelet response の達成割合は、C788-047 試験では R788 群 17.6%（9/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であり（Fisher’s Exact 検定、p=0.0261、割合の差（R788−プラセボ）：17.6%、95% CI: 7.2%, 28.1%）、C788-048 試験では R788 群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 4.2%（1/24 例）であった（Fisher’s Exact 検定、p=0.1519、割合の差（R788−プラセボ）：

13.8%、95% CI: 0.5%, 27.1%）。

C788-048 試験では主要評価項目の結果に群間で有意な差が認められなかったが、C788-047 試験及び C788-048 試験の患者背景に差異はなく、また臨床試験内の背景因子別の有効性は同様の傾向を示しており、試験結果に影響を与える特定の因子はないと考える。また、C788-047 試験及び C788-048 試験の R788 群において、Stable platelet response の達成割合は同程度であることから、C788-048 試験において主要評価項目の結果に群間で有意な差が認められなかった要因は、主要評価項目に対するプラセボレスポンダー（1 例）が認められたことによるものと考える。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（6000～240000/μL）、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（16000～420000/μL）。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、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で、一貫した R788 の有効性が認められた。

表 2.5.4.3.1-1　　Stable platelet response の達成割合

	R788-1301		C788-047 及び C788-048 統合	
Parameter	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=101)	Placebo (N=49)
Responders, n (%) [a]	8 (36.4)	0 (0.0)	18 (17.8)	1 (2.0)
Difference (95% CI) [b]	36.4 (3.1, 59.3)		15.8 (7.3, 24.2)	
p-value [c]	0.030		0.0072	

Note: Missing platelet count values were imputed using the LOCF method for subjects who discontinued for reasons other than lack of efficacy or adverse events.

a Achievement of a stable platelet response by Week 24 defined as a platelet count of at least 50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.

b 95% Confidence Interval is exact two-sided 95% confidence intervals (Chan and Zhang) for R788-1301. 95% Confidence Interval based on normal approximation for ISE (C788-047 and C788-048).

c p-value based on Fisher's exact test.

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.1 及び 5.3.5.3.1, Table 4.1.1 改編)

2.5.4.3.2 副次評価項目及び Post hoc 解析による評価項目

2.5.4.3.2.1 血小板数の達成割合

1)　血小板数 50000/μL 以上の達成割合

R788-1301 試験第 I 期の血小板数 50000/μL 以上の達成割合は、Week 12 では R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、割合の差は 27.3%（95% CI: −2.5%, 50.2%）、Week 24 では R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、割合の差は 36.4%（95% CI: 3.1%, 59.3%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、Week 12 では R788 群 22.8%（23/101 例）及びプラセボ群 6.1%（3/49 例）、割合の差は 16.6%（95% CI: 6.1%, 27.2%）、Week 24 では R788 群 15.8%（16/101 例）及びプラセボ群 2.0%（1/49 例）、割合の差は 13.8%（95% CI: 5.7%, 21.9%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

C788-047 試験では、Week 12 では R788 群 21.6%（11/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）、割合の差は 21.6%（95% CI: 10.3%, 32.9%）、Week 24 では R788 群 15.7%（8/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）、割合の差は 15.7%（95% CI: 5.7%, 25.7%）であった。C788-048 試験では、Week 12 では R788 群 24.0%（12/50 例）及びプラセボ群 12.5%（3/24 例）、割合の差は 11.5%

（95% CI: −6.3%, 29.3%）、Week 24 では R788 群 16.0%（8/50 例）及びプラセボ群で 4.2%（1/24 例）、割合の差は 11.8%（95% CI: −1.1%, 24.8%）であった。

血小板数 50000/μL 以上の達成割合について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 の有効性が認められた。

2) 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合

R788-1301 試験第 I 期の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象）は、Week 12 及び Week 24 いずれも R788 群 30.0%（3/10 例）及びプラセボ群 0.0%（0/5 例）、割合の差は 30.0%（95% CI: −21.4%, 65.2%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、Week 12 では R788 群 21.3%（10/47 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）、割合の差は 16.5%（95% CI: 1.7%, 31.3%)、Week 24 では R788 群 14.9%（7/47 例）及びプラセボ群 0.0%（0/21 例）、割合の差は 14.9%（95% CI: 4.7%, 25.1%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

C788-047 試験では、Week 12 では R788 群 16.0%（4/25 例）及びプラセボ群 0%（0/12 例）、割合の差は 16.0%（95% CI: 1.6%, 30.4%）、Week 24 では R788 群 16.0%（4/25 例）及びプラセボ群 0%（0/12 例）、割合の差は 16.0%（95% CI: 1.6%, 30.4%）であった。C788-048 試験では、Week 12 では R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 11.1%（1/9 例）、割合の差の 95% CI は −11.5%, 43.9%、Week 24 では R788 群 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群 0%（0/9 例）、割合の差の 95% CI は−0.7%, 28.0%であった。

血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 の有効性が認められた。

2.5.4.3.2.2 Overall response の達成割合

R788-1301 試験第 I 期の Overall response（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）の達成割合は、R788 群 45.5%（10/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）の達成割合は、R788 群 42.6%（43/101 例）及びプラセボ群 14.3%（7/49 例）であり、R788 群でプラセボ群と比較し高かった。なお、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では Post hoc 解析として Overall response が算出された。

C788-047 試験では、R788 群 37.3%（19/51 例）及びプラセボ群 8.0%（2/25 例）であり、C788-048 試験では、R788 群 48.0%（24/50 例）及びプラセボ群 20.8%（5/24 例）であった。

Overall response の達成割合について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 の有効性が認められた。

2.5.4.3.2.3 血小板数の推移

R788-1301 試験第 I 期では、R788 群で投与早期より血小板数の増加が認められ、Week 2 から Week 24 の全時点における血小板数はプラセボ群と比較し R788 群で高かった。C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、R788 群で投与早期より血小板数の増加が認められ、Week 2 から Week 16 の血小板数はプラセボ群と比較し R788 群で高かった。また、Stable platelet response

のレスポンダーにおいて血小板数が 400000/μL 以上となるオーバーシュートは、R788-1301 試験では認められず、C788-047 及び C788-048 試験では 1 例のみ認められた。

血小板数の推移について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 群で血小板数の増加が認められた。

2.5.4.3.2.4 Sustained stable platelet response の達成割合

R788-1301 試験では、第 I 期プラセボ群で第 II 期に R788 を投与された 11 例（P-R788 群）を対象とした第 II 期の評価において、Sustained stable platelet response（治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持）を達成した被験者の割合は 18.2%（2/11 例）であった。

C788-049 試験では、C788-047 又は C788-048 試験でプラセボを投与され、C788-049 試験で R788 を投与された 44 例を対象とした評価で、Sustained stable platelet response（R788 投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、12 週間維持）を達成した被験者の割合（主要評価項目の Version 2）は 22.7%（10/44 例）であった。

2.5.4.3.2.5 出血関連有害事象（C788-047 及び C788-048 試験）

C788-047 及び C788-048 試験では、安全性データを使用し、重篤な出血関連有害事象の発現頻度を有効性評価項目としても評価した。C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、中等度又は高度の出血関連有害事象（R788 群 9.9%及びプラセボ群 16.3%）及び出血関連の重篤な有害事象（R788 群 5.0%及びプラセボ群 10.2%）の発現率は、R788 群と比較してプラセボ群で約 2 倍高かった。C788-047 試験では、中等度又は高度の出血関連有害事象（R788 群 11.8%及びプラセボ群 20.0%）及び出血関連の重篤な有害事象（R788 群 5.9%及びプラセボ群 12.0%）であった。C788-048 試験では、中等度又は高度の出血関連有害事象（R788 群 8.0%及びプラセボ群 12.5%）及び出血関連の重篤な有害事象（R788 群 4.0%及びプラセボ群 8.3%）であった。

なお、R788-1301 試験では、出血関連有害事象の発現頻度を安全性評価項目として評価した（2.7.4.2.1.4.3.1 参照）。

2.5.4.3.2.6 救済薬の使用状況（C788-047 及び C788-048 試験）

C788-047 及び C788-048 試験では、有効性評価項目として救済薬の使用状況を評価した。C788-047 及び C788-048 試験で救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群 29.7%（30/101 例）及びプラセボ群 44.9%（22/49 例）であり、R788 群と比較しプラセボ群で高かった（Fisher's Exact 検定、p=0.0711）。また、R788 群と比較し、プラセボ群では救済薬使用までの日数が短く（log-rank 検定、p=0.0274）、複数回使用した被験者の割合も高かった（R788 群 14.9%及びプラセボ群 28.6%）。C788-047 試験では、R788 群 41.2%（21/51 例）及びプラセボ群 52.0%（13/25 例）であり（Fisher's Exact 検定、p=0.4634）、C788-048 試験では、R788 群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 37.5%（9/24 例）であった（Fisher's Exact 検定、p=0.0859）。

R788-1301 試験については、2.5.4.2.3 参照。

2.5.4.3.2.7 R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析（C788-047 及び C788-048 試験）

R788 による血小板反応の特徴及び R788 が有効であった被験者の特徴を明らかにするために、C788-047 及び C788-048 試験を対象に Post Hoc 解析を実施し、Stable platelet response のレスポ

ンダー（18 例）及びノンレスポンダー（83 例）の有効性を評価した。なお、重篤な出血関連有害事象及び救済薬の使用頻度については、Stable platelet response のレスポンダー（18 例）、Stable platelet response のレスポンダーを除く Overall response のレスポンダー（25 例）及び Overall response のノンレスポンダー（58 例）について評価した。

- 治験参加以前の ITP に対する治療薬（Unique：薬剤名の数）及び/又は脾摘の総数、治験参加以前の ITP に対する治療薬（non-unique：薬剤数）及び/又は脾摘の総数ごとに Stable platelet response の達成状況を評価した結果、いずれの評価でも治験参加以前の ITP 治療が 1 つか複数かによらず、Stable platelet response を達成しており、過去の ITP 治療数によらず有効であった。
- 血小板数が最初に 50000/μL 以上となるまでの期間は、レスポンダーの多く（12/18 例）が 6 週間以内であり、18 例全例が 12 週間以内であった。
- レスポンダーの血小板数の中央値は、ベースライン 18500/μL に対して、Week 12 に 99000/μL まで増加した後、Week 24 まで約 100000/μL で推移した。血小板数が 400000/μL 以上となるオーバーシュートは 1 例のみで認められた。
- 治験薬投与後、規定来院（Week 4～24）のうち血小板数が 50000/μL 以上であった来院の割合の中央値は、ノンレスポンダー及びプラセボ群 0.0%であったのに対し、レスポンダーでは 78.4%であった。
- ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満であった被験者のうち、血小板数がベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、ノンレスポンダー31.7%（13/41 例）及びプラセボ群 19.0%（4/21 例）であったのに対し、レスポンダーでは 100.0%（6/6 例）であった。
- 重篤な出血関連有害事象の発現割合は、Stable platelet response のレスポンダーでは 0.0%（0/18 例）、Stable platelet response のレスポンダーを除く Overall response のレスポンダーでは 4.0%（1/25 例）（「免疫性血小板減少性紫斑病（因果関係はおそらく関連なし）」1 例）に対し、Overall response のノンレスポンダーでは 6.9%（4/58 例）及びプラセボ群では 10.2%（5/49 例）であった。
- 救済薬を使用した被験者の割合は、Overall response のノンレスポンダー39.7%（23/58 例）及びプラセボ群 44.9%（22/49 例）に対して、Stable platelet response のレスポンダー16.7%（3/18 例）であり、レスポンダーでは救済薬の使用率は低かった。また、レスポンダーで救済薬を使用した 3 例は、いずれも治療早期の使用であった。

2.5.4.3.2.8 血小板数の個別推移（R788-1301 試験）

R788-1301 試験では、R788 群において投与早期から血小板数が 50000/μL 以上に増加した被験者を認めた。主要評価項目のレスポンダー（8 例）では投与早期より血小板数の増加を認め、Week 24 まで血小板数 50000/μL 以上を維持し、そのうち 7 例は Week 52 まで血小板数 50000/μL 以上を維持した。プラセボ群では血小板数が 50000/μL 以上に増加した被験者は認められなかった。投与早期（12 週以内）に血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した被験者は、R788 群 6 例及びプラセボ群 0 例であった。

また、主要評価項目のレスポンダー（8 例）及びノンレスポンダー（14 例）を対象に Post Hoc 解析を実施し、血小板数の推移を評価した。レスポンダーの血小板数の中央値は、ベースライン 20000/μL に対して、Week 12 に 84000/μL まで増加した後、Week 24 まで約 100000/μL で

推移した。血小板数が 400000/μL 以上となるオーバーシュートは認められなかった。

2.5.4.3.2.9 併用可能 ITP 治療薬の使用状況（R788-1301 試験）

R788-1301 試験では、第 II 期開始時に併用可能 ITP 治療薬を使用していた被験者（14 例）のうち、第 II 期移行後に血小板数が 50000/μL 以上で安定していたため併用可能 ITP 治療薬を減量した被験者は 4 例、中止した被験者は 3 例であった。減量又は中止した併用可能 ITP 治療薬は、いずれも副腎皮質ステロイドであった。

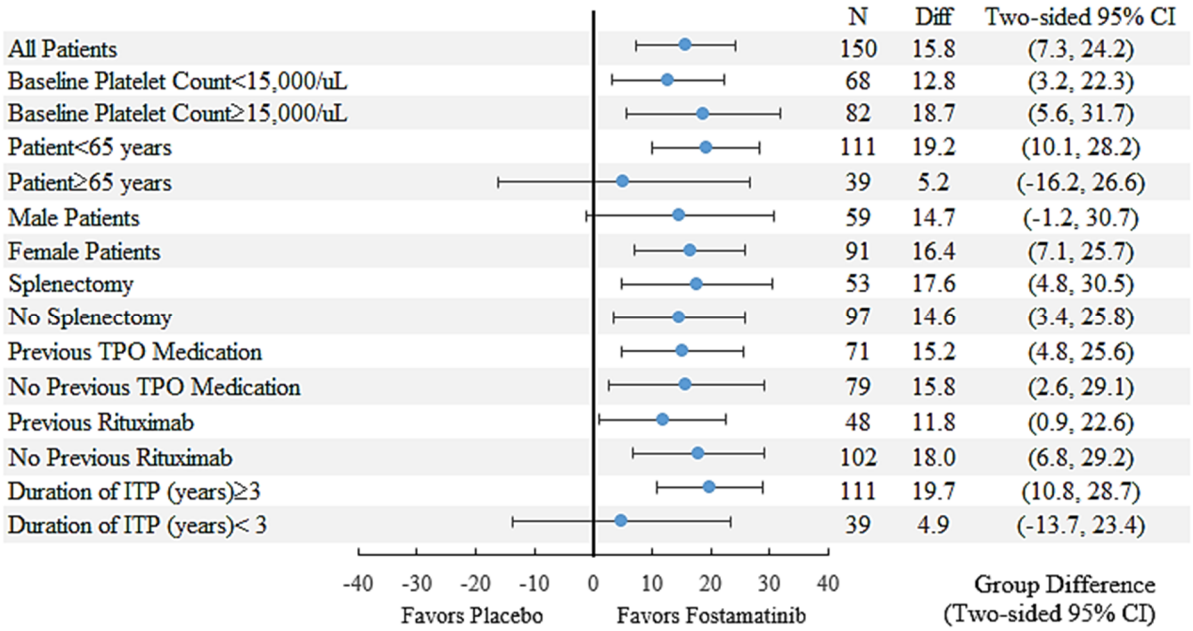
2.5.4.3.3 部分集団解析

主要評価項目の部分集団の結果は、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析に基づき評価した。C788-047 及び C788-048 試験の統合解析について、部分集団ごとに算出した Stable platelet response の達成割合を図 2.5.4.3.3-1 に示す。

部分集団を通して、R788 群の Stable platelet response の達成割合及び投与群間差は一貫した結果を示し、リツキシマブや TPO 受容体作動薬の使用歴有無、脾摘の実施有無に関わらず有効性が認められた。

すべての部分集団で治療効果は R788 群の方が優れており、部分集団の大部分（14 カテゴリー中 11 カテゴリー）で 95% CI に 0 が含まれなかった。

65 歳以上の部分集団、男性及び ITP の罹病期間が 3 年未満の集団は 95% CI に 0 を含むものの、R788 群における 65 歳以上の部分集団、男性及び ITP の罹病期間が 3 年未満の集団の Stable platelet response の達成割合は、それぞれ 14.3%（4/28 例）、20.0%（8/40 例）及び 12.0%（3/25 例）であり、全体の達成割合 17.8%（18/101 例）と大きな違いはなかった。



Achievement of a stable platelet response by Week 24 was defined as a platelet count of at least 50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications. Missing platelet count values were imputed using the LOCF method for subjects who discontinued for reasons other than lack of efficacy or adverse events. 95% confidence interval based on normal approximation.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 4.1.1)

図 2.5.4.3.3-1　部分集団ごとの Stable platelet response の達成割合（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）

また、副腎皮質ステロイド使用後の Second line として本薬を投与したときの有効性を海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の Post hoc 解析にて評価した [49]。その結果、First line である副腎皮質ステロイド（静注免疫グロブリン製剤及び抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の使用は不問）使用後に Second line として本薬を使用した被験者（Second line 使用例）32 例及び Third line 以降に本薬を使用した被験者（Third line 以降使用例）113 例における奏効率（いずれかの来院において血小板数が 50000/μL 以上を達成）はそれぞれ 78%（25/32 例）及び 48%（54/113 例）であり、Second line 使用例で高かった。また、Second line 使用例では Third line 以降使用例に比べて出血関連事象の発現頻度が低かった（それぞれ 28%及び 45%）。

R788-1301 試験では、Week 52 までの評価時点で 1 度でも血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者を奏効例と定義して、治療ラインごとの奏効率を算出し表 2.5.4.3.3-1 に示す。

その結果、Second line 使用例（14 例）及び Third line 以降使用例（19 例）の奏効率は、それぞれ 78.6%（11/14 例）及び 36.8%（7/19 例）であり、Second line 使用例で高かった。

表 2.5.4.3.3-1　　治療ラインごとの奏効率（R788-1301 試験）

R788 Treatment Period

		Responder	
Group	N	n	%
Total	33	18	54.5
2nd Line	14	11	78.6
3rd Line or Later	19	7	36.8

Responder defined as a platelet count≥50000/μL on at least one of scheduled visits between Weeks 2-52 without any rescue therapy
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.3.3.1.1)

2.5.4.4 臨床推奨用法・用量に関するまとめ

1)　用法・用量

慢性難治性 ITP 患者 18 例を対象とした海外第 II 相臨床試験（D4300-022）では、R788 75、100、125 又は 150 mg 1 日 2 回を開始用量として漸増投与した結果、主に血小板数の増加が認められた開始投与量は 100、125 又は 150 mg 1 日 2 回であった。

持続性/慢性 ITP 患者 150 例を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）では、開始用量を 100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50000/μL 未満であり忍容性が良好な場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とし、R788 又はプラセボを 24 週間投与した。2 試験の統合解析の結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、本薬群 17.8%（18/101 例）、プラセボ群 2.0%（1/49 例）であり、本薬群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、P=0.0072）。また、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）で発現した重篤な出血関連有害事象は、本薬群 5.0%（5/101 例）、プラセボ群 10.2%（5/49 例）、中等度から高度の出血関連有害事象は、本薬群 9.9%（10/101 例）、プラセボ群 16.3%（8/49 例）であった。これより持続性/慢性 ITP 患者に対して、100～150 mg、1 日 2 回の用法・用量にて、血小板数の増加効果及びそれに伴う出血症状の減少が認められた。

日本人及び白人健康被験者を対象とした海外第 I 相臨床試験（D4300-007）で、R788 150 mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、健康被験者における R406 の薬物動態に明確な人種差は認められず、人種は R406 の曝露に大きな影響を及ぼさないと考えられたことから（2.5.3.4）、R788-1301 試験では C788-047 及び C788-048 試験と同様に、本薬の開始用量を

100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50000/μL 未満かつ忍容性が良好である場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とした。

R788-1301 試験の結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高く（Fisher's Exact 検定、P=0.030）、海外第 III 相臨床試験と同様にプラセボ群に対する R788 群の優越性が示された。また、Stable platelet response 達成例 8 例の 24 週時の投与量は、150 mg 1 日 2 回投与 3 例、100 mg 1 日 2 回投与 3 例、150 mg 1 日 1 回 2 例であり、海外第 III 相臨床試験と同様の用法・用量にて、いずれの投与量に偏ることなく、有効性を示した。安全性についても大きな問題はなく、良好な忍容性を示した。また、血漿中 R406 濃度は、欧米人と比較して日本人においてやや高値を示したものの、個体間のばらつきの範囲は国内外でおおむね重複しており、ITP 患者における R406 の薬物動態に大きな人種差はないと考えられた。

また国内外第 III 相臨床試験において、既に血小板数増加効果が得られている患者では、1 日 1 回への減量後も血小板数を維持できる効力を有していた。また、1 日 2 回投与で忍容性がない患者において、1 日 1 回投与に減量することで一定の血小板数を維持しつつ、有害事象が消失又は軽減した。

以上より、本薬の用法・用量は、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与し、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 1 日 2 回に増量することとした。1 日 2 回投与では忍容性に問題があり、継続できない患者に対する 1 日 1 回投与は有用であり、本薬の用法・用量に 1 日 1 回投与を含めることは妥当であると考える。

また、D4300-019 試験において R406 の薬物動態に及ぼす高脂肪/高カロリー食の影響を検討した結果、食事の影響の程度はわずかであったことから本薬は食事の有無に関わらず投与可能とした（2.5.3.5）。

2) 投与期間に関する注意

プラセボ対照試験である C788-047 及び C788-048 試験は、血小板反応が認められない被験者に盲検下で 12 週間を超えて投与を継続することに対する倫理的配慮から、C788-049 試験に移行することが可能なデザインとした。Week 12 までに血小板反応が認められなかった被験者が C788-049 試験へ移行せずに C788-047 及び C788-048 試験を継続した場合の反応を予測するために、Post hoc 解析を実施した。その結果、C788-047 又は C788-048 試験で Week 12 までに反応が認められなかった被験者が、C788-049 試験に早期移行せずに Week 24 まで継続したとしても Stable platelet response を達成する可能性は低いと考えられた。

R788-1301 試験は、海外第 III 相臨床試験と同様に、血小板反応が認められない被験者は非盲検で R788 を投与する第 II 期に移行することが可能なデザインとした。第 I 期で R788 群であった 22 例のうち、効果不十分のため第 II 期に早期移行した被験者 9 例の第 II 期の血小板数について評価した結果、第 II 期に移行してから 12 週後に相当する Week 36 で血小板数 50000/μL 以上となった被験者は 11.1%（1/9 例）であり、28 週後に相当する Week 52 では 0.0%（0/9 例）であった。

以上より、最高一日投与量として 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、本薬の治療開始から 12 週間後に本薬を中止

するよう添付文書にて注意喚起することとした。

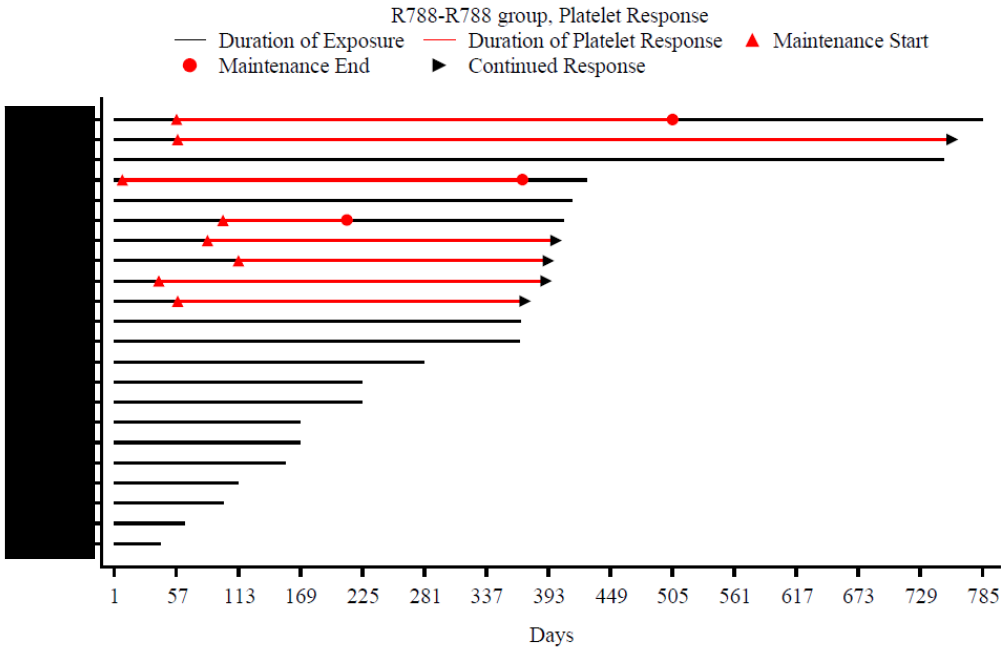
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

1) 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

R788-1301 試験では、第 I 期に R788 を投与された R788-R788 群 22 例及び第 I 期にプラセボを投与され第 II 期に移行した P-R788 群 11 例における R788 投与期の評価（休薬期を含む）を行った。血小板数維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 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 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）の Swimmer Plot を図 2.5.4.5-1 及び図 2.5.4.5-2 に示す。

血小板数の維持期間の中央値は、R788-R788 群 334 日（範囲：113～701 日）及び P-R788 群 148 日（範囲：85～288 日）であった。血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した R788-R788 群 8 例（いずれも Stable platelet response のレスポンダー）のうち、7 例は 52 週時まで血小板数を維持し、4 例は併用可能 ITP 治療薬を減量又は中止した。有害事象により治験薬を減量又は休薬した被験者では、血小板数維持期間の開始までに時間を要する傾向があった。

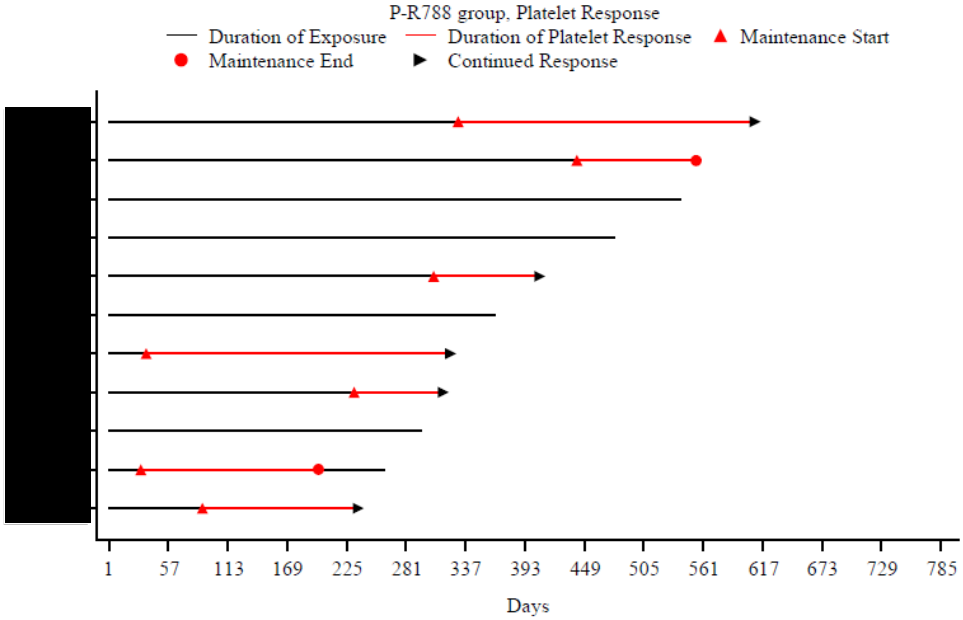
R788 Treatment Period
Parameter: Duration of Platelet Response (days)



The maintenance start date is defined as the first day after the start of study drug administration when the platelet count achieves 50000/μLor higher for at least 28 consecutive days without the use of rescue medication. The maintenance end date is defined as the day when rescue medication is used or the first measurement day when platelet count is less than 50000/μL for 28 or more consecutive days.
(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.3.3.1.1)

図 2.5.4.5-1 血小板数維持期間の Swimmer Plot（R788-1301 試験 R788 投与期–R788-R788 群）

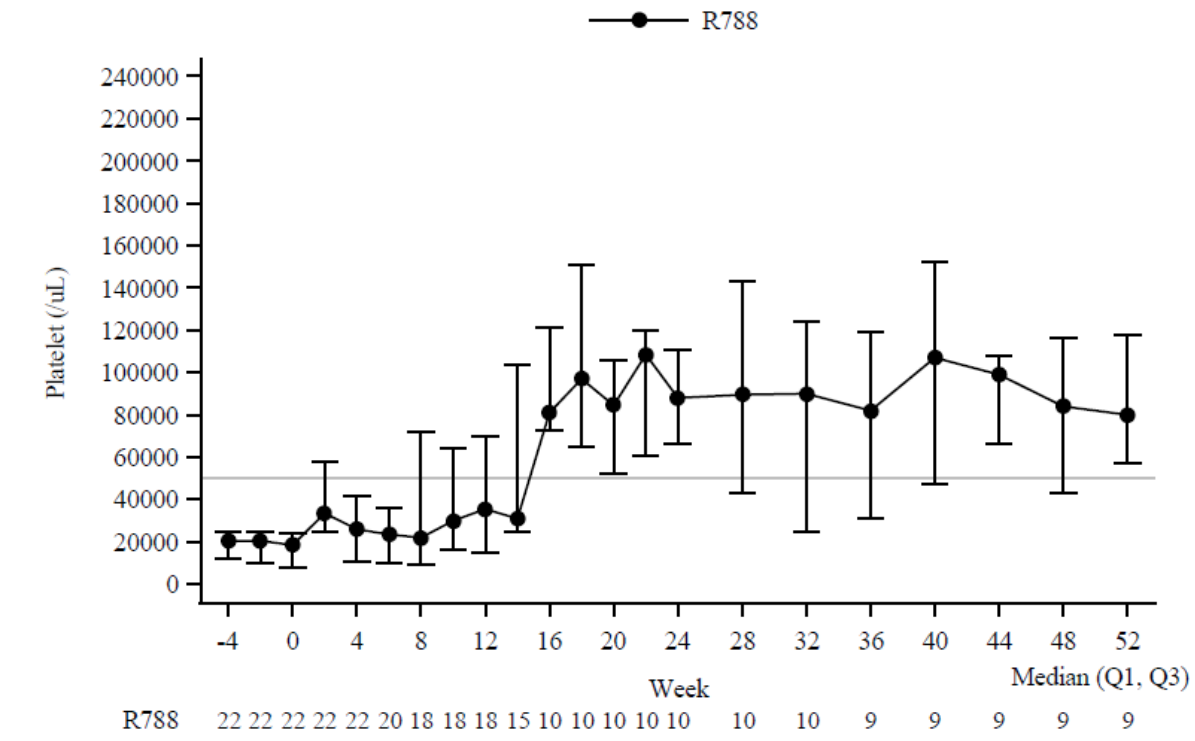
R788 Treatment Period
Parameter: Duration of Platelet Response (days)



The maintenance start date is defined as the first day after the start of study drug administration when the platelet count achieves 50000/μLor higher for at least 28 consecutive days without the use of rescue medication. The maintenance end date is defined as the day when rescue medication is used or the first measurement day when platelet count is less than 50000/μL for 28 or more consecutive days.
(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.3.3.1.1)

図 2.5.4.5-2　血小板数維持期間の Swimmer Plot（R788-1301 試験 R788 投与期–P-R788 群）

第 I 期に R788 を投与された 22 例における R788 長期投与時の評価において、血小板数の中央値は Week 16 から Week 52 まで 50000/μL 以上を維持した（図 2.5.4.5-3 参照）。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.2.3.1.1)

図 2.5.4.5-3　　血小板数の推移（R788-1301 試験 R788 長期投与時）

2)　海外第 III 相継続投与試験（C788-049）

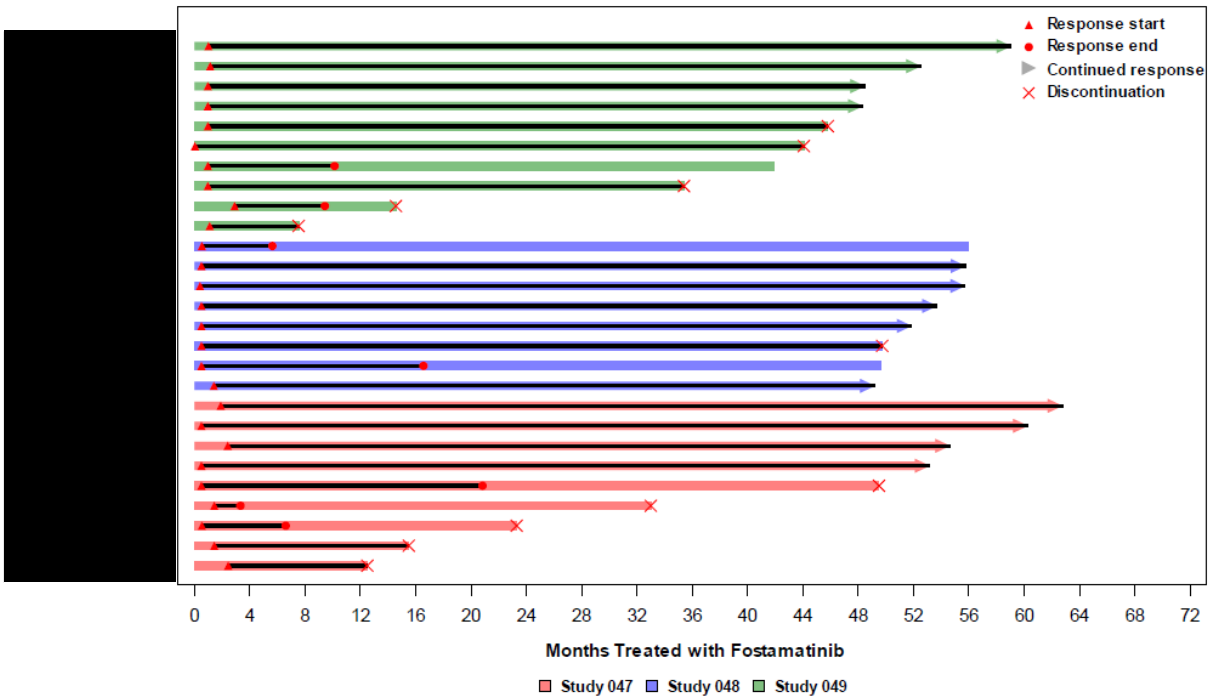
海外の臨床試験では、C788-049 試験の副次的評価項目として血小板数の維持期間（血小板数の維持期間は、初めて血小板数が 50000/μL 以上を達成した日から、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 未満となった最初の来院日までの期間と定義）を評価した。C788-047 又は C788-048 試験において、主要評価項目である Stable platelet response を達成した被験者は 18 例であった。18 例のうち、他国への転居により C788-048 試験を中止した 1 例を除く 17 例が C788-049 試験に組み入れられた。これら 17 例における本薬への初回の曝露からの血小板数の維持期間の中央値は 55.4 ヵ月超であった。C788-049 試験では、C788-047 又は C788-048 試験でプラセボ群であった被験者のうち 10 例が血小板反応を達成した。そのうち 1 例は C788-048 試験で Stable platelet response を達成し、C788-049 試験の主要評価項目 Version 2 を達成した。これら 10 例の血小板数の維持期間の中央値は 58.1 ヵ月超であった。

C788-049 試験に組み入れられた 123 例のうち、血小板反応が認められた 57 例（46.3%）の血小板数の維持期間の中央値は 127.0 日であった。また、主要評価項目の Version 1 を達成した 19 例（15.4%）における本薬への初回の曝露からの血小板数の維持期間の中央値は 1743 日超であった。

本薬を投与してから 6 ヵ月以内に安定した血小板反応を達成した 27 例（C788-047 又は C788-048 試験の主要評価項目を達成した被験者：17 例、C788-049 試験の主要評価項目の

Version 2 を達成した被験者：10 例）の血小板数の維持期間を図 2.5.4.5-4 に示す。27 例のうち 21 例（78%）では、12 ヵ月目の時点でも血小板数が維持されていた。

以上より、本薬の効果は長期間にわたり持続することが示された。



(Source: 5.3.5.2.2 Figure ITP-H-003-1b)

図 2.5.4.5-4　本薬を投与してから 6 ヵ月以内に安定した血小板反応を達成した被験者の血小板数の Swimmer Plot（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）

2.5.4.6 有効性のまとめ

R788-1301 試験で R788 100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回を投与した結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成率はプラセボ群と比較して R788 群で有意に高く、血小板数に関する副次評価項目及び個別症例の評価でも R788 群でプラセボ群と比較し高い有効性が認められた。この結果は、Stable platelet response にてプラセボに対する優越性を示し、頑健で一貫した有効性を示した海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）と同様の傾向であり、日本人 ITP 患者に対する R788 の有効性は示されたと考えられた。海外第 III 相臨床試験において、主要評価項目である Stable platelet response を達成した被験者では、投与早期より血小板数の増加が認められ、その血小板反応は顕著かつ持続的であり、重篤な出血関連有害事象及び救済薬の使用頻度も減少した。

- R788-1301 試験で、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較し R788 群で有意に高かった（P=0.030）。C788-047 試験では、R788 群 17.6%（9/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）（P=0.0261）、C788-048 試験では、R788 群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 4.2%（1/24 例）（P=0.1519）、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、R788 群 17.8%（18/101 例）及びプラセボ群 2.0%（1/49 例）であり（P=0.0072）、C788-047 試験及び統合解析にてプラセボ群に対する R788 群の優越性が示された。

- R788-1301 試験では、第 I 期プラセボ群で第 II 期に R788 を投与された被験者の第 II 期における Sustained stable platelet response は 18.2%（2/11 例）であり、海外第 III 相臨床試験と同様にプラセボから R788 へ切り替えた後に有効率の上昇が認められた。
- R788-1301 試験で、血小板数の達成割合、Overall response の達成割合などの血小板数に関する副次評価項目でも一貫した R788 の有効性が示された。C788-047 及び C788-048 試験でも同様に、事前に規定した副次評価項目及び Overall response を含む Post hoc 解析で R788 の有効性が示された。
- R788-1301 試験では、Second line として R788 を使用した被験者で、Third line 以降に R788 を使用した被験者と比較しより高い有効性を示した。海外第 III 相臨床試験を対象とした Post hoc 解析の結果でも同様に、Second line として R788 を使用した被験者でより高い奏効率を示した [50)]。
- C788-047 及び C788-048 試験を対象とした主要評価項目に対する部分集団解析の結果では、年齢、性別、ベースラインの血小板数、リツキシマブ、TPO 受容体作動薬、脾摘の治療歴の有無によらず一貫して R788 は有効であった。
- C788-047 及び C788-048 試験では、治験参加以前の ITP に対する治療が 1 つか複数かによらず Stable platelet response を達成しており、過去治療数によらず有効であった。
- R788-1301 試験の R788 投与期の評価において、血小板反応は長期間維持し、C788-049 試験では R788 投与後 6 ヵ月以内に血小板が 50000/μL 以上となった被験者の 78%が 12 ヵ月間血小板反応を維持した。これより、R788 の効果の持続性が示された。
- R788-1301 試験の Stable platelet response のレスポンダーでは、投与早期より血小板数の増加を認め、血小板数は 24 週時まで約 100000/μL で推移した。C788-047 及び C788-048 試験では、Stable platelet response を達成した被験者の多くが 6 週間以内、全例が 12 週間以内と早期に血小板数が 50000/μL 以上となり、また、血小板数は 24 週時まで約 100000/μL で推移した。Stable platelet response のレスポンダーにおいて血小板数が 400000/μL 以上となるオーバーシュートは、R788-1301 試験では認められず、C788-047 及び C788-048 試験では 1 例のみ認められた。
- C788-047 及び C788-048 試験では、中等度以上又は重篤な出血関連有害事象の発現割合は、R788 群と比較しプラセボ群で約 2 倍であった。高度又は重篤な出血関連有害事象は、Stable platelet response のレスポンダーでは認められず、Stable platelet response のレスポンダーを除く Overall response のレスポンダーでは重篤な有害事象「免疫性血小板減少性紫斑病（因果関係はおそらく関連なし）」が 1 件認められたのみであった。同様に、救済薬の使用割合も R788 群で少なく、Stable platelet response 又は Overall response のレスポンダーではより顕著に少なかった。
- R788-1301 試験第 I 期並びに C788-047 及び C788-048 試験では、救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群と比較しプラセボ群で高かった。また、C788-047 及び C788-048 試験では、救済薬を使用した被験者の割合は、Stable platelet response のレスポンダーと比較しノンレスポンダーで高かった。
- R788-1301 試験では、第 II 期開始時に併用可能 ITP 治療薬（いずれも副腎皮質ステロイド）を併用していた被験者 14 例のうち、7 例が併用可能 ITP 治療薬を減量又は中止することがで

き、これらの被験者ではおおむね血小板数 50000/μL 付近を維持できた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

R788 の安全性評価対象試験の内訳及び投与例数を 2.7.4.1.1 に示す。R788 の安全性は、国内第 III 相臨床試験（R788-1301/5.3.5.1.1）、海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047/5.3.5.1.2）、海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048/5.3.5.1.3）、海外第 III 相継続投与試験（C788-049/5.3.5.2.2）、海外第 II 相臨床試験（D4300-022/5.3.5.2.1）、並びに日本人の健康成人を対象とした D4300-007（5.3.3.3.1）及び D4300-032 試験（5.3.3.3.2）の 7 試験を評価資料とし、これらの試験成績に基づき評価した（表 2.7.4.1.1-1 及び表 2.7.4.1.1-2 参照）。また、第 I 相臨床試験又は臨床薬理試験 20 試験、並びに日本人を含むアジア人の RA 患者を対象とした 2 試験を参考資料とした。

海外第 III 相臨床試験の 3 試験については、プラセボと R788 の比較を目的とした C788-047 及び C788-048 試験の 2 試験の統合解析、並びに長期投与時の評価を目的とした C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の 3 試験の統合解析を実施した。

なお、R788-1301 試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までのデータを対象とした。評価は、第 I 期のデータを評価したプラセボ対照期、第 I 期で R788 に割り付けられた被験者を対象に第 II 期のデータも含めて評価した R788 長期投与時、第 I 期又は第 II 期のいずれかで R788 を投与した被験者の第 III 期までの R788 の全投与期間を評価した R788 投与期、並びに休薬期に移行した被験者の休薬期データを評価した休薬期を対象とした。各評価は、プラセボと R788 の比較を目的としてプラセボ対照期、R788 を長期間投与した際の臨床検査及びバイタルサインの評価を目的として R788 長期投与時、R788 を長期間投与した際の有害事象の評価を目的として R788 投与期、並びに R788 を休薬した際に与える影響の評価を目的として休薬期をそれぞれ設定した。

2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度

R788-1301 試験に無作為割付けされた例数は、R788 群 22 例及びプラセボ群 12 例であった。また、R788 長期投与時 22 例（第 I 期 R788 群 22 例）、R788 投与期 33 例、休薬期 12 例及び第 III 期 22 例を解析対象とした。

C788-047 試験に無作為割付けされた例数は、R788 群 51 例及びプラセボ群 25 例であった。C788-048 試験に無作為割付けされた例数は、R788 群 50 例及びプラセボ群 24 例であったが、プラセボ群に割り付けられた 1 例において Week 2 に誤って R788 が投与されたため、安全性解析対象集団では投与された治験薬に従い R788 群として集計した。C788-047 及び C788-048 試験に無作為に割り付けられた計 150 例（R788 群 102 例及びプラセボ群 48 例）をプラセボ対照期（Placebo-Controlled Period）として統合解析を実施した。また、C788-047、C788-048 又は C788-049 試験のいずれかの試験で R788 が投与された 146 例を R788 投与期（Fostamatinib Exposure Period）の解析対象とした。

2.5.5.2.1 患者集団の特徴

R788-1301 試験に無作為割付けされた被験者 34 例（R788 群 22 例及びプラセボ群 12 例）の背景は、男性 23.5%（8/34 例）、女性 76.5%（26/34 例）、年齢 63 歳（25～81 歳）（中央値（範囲）、以下同様）、ベースラインの血小板数 18000/μL（1000～28000/μL）、ITP の罹病期間 12 年

（1～41 年）及び脾摘の施行歴あり 20.6%（7/34 例）であった。また、ITP 治療薬の内訳（重複あり）は、副腎皮質ステロイド 97.1%（33/34 例）、リツキシマブ 14.7%（5/34 例）及び TPO 受容体作動薬 52.9%（18/34 例）などであった。

C788-047 及び C788-048 試験を統合したプラセボ対照期の被験者 150 例（R788 群 102 例及びプラセボ群 48 例）の背景は、男性 39.3%（59/150 例）、女性 60.7%（91/150 例）、年齢の中央値（範囲）は 53.0 歳（20～88 歳）であった。被験者の人種はほとんどが白人（92.7%）であり、民族はほとんどがヒスパニック系又はラテン系以外（97.3%）であった。脾摘の施行歴のある被験者は 35.3%であった。ITP の罹病期間は 8.45 年（0.3～53.0 年）（中央値（範囲）、以下同様）であり、ベースラインの血小板数は 16000.0/μL（1000～156000/μL）であった。また、ITP 治療薬の内訳（重複あり）は、副腎皮質ステロイド 94.0%（141/150 例）、リツキシマブ 32.0%（48/150 例）及び TPO 受容体作動薬 47.3%（71/150 例）などであった。

ITP に対して使用された薬剤の内訳について、副腎皮質ステロイド及び TPO 受容体作動薬の割合は R788-1301 試験と、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において同様であったが、リツキシマブの割合が C788-047 及び C788-048 試験と比較して R788-1301 試験で低かった。

その他、R788-1301 試験と、C788-047 試験及び C788-048 試験の被験者背景に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.2.2 曝露の程度

R788-1301 試験に無作為割付けされた全被験者（R788 群 22 例及びプラセボ群 12 例）のプラセボ対照期の曝露期間の中央値は R788 群 99 日（範囲：42～170 日）及びプラセボ群 88 日（範囲：16～169 日）であった。R788 群の 1 日平均投与量の中央値は 236 mg（範囲：143～283 mg）であり、プラセボ群では R788 の投与量に相当する集計として 267 mg（範囲：200～283 mg）であった。R788 投与期の 33 例中 22 例は、第 I 期から R788 が投与されており、11 例は第 I 期でプラセボが投与された後に第 II 期で R788 が投与された。R788 投与期の曝露期間の中央値は 365 日（範囲：42～785 日）であった。

C788-047 試験及び C788-048 試験の全被験者（R788 群 102 例及びプラセボ群 48 例）の曝露期間の中央値は R788 群 12.29 週（範囲：1.1～26.1 週）及びプラセボ群 12.14 週（範囲：2.3～24.7 週）であった。R788 群の 1 日投与量の中央値は 258.84 mg（範囲：40.0～389.7 mg）であり、プラセボ群では R788 の投与量に相当する集計として 258.97 mg（範囲：131.3～270.2 mg）であった。

C788-047、C788-048 又は C788-049 試験のいずれかの試験で R788 が投与された R788 投与期（Fostamatinib Exposure Period）の 146 例中 102 例は、C788-047 又は C788-048 試験から R788 が投与されており、44 例は C788-047 又は C788-048 試験でプラセボが投与された後に C788-049 試験で R788 が投与された。R788 投与期の曝露期間の中央値は 29.14 週（範囲：1.1～268.1 週）であった。

R788-1301 試験のプラセボ対照期の曝露状況は、海外第 III 相臨床試験のプラセボ対照期と同様の傾向を示した。また、R788-1301 試験においても長期間にわたる曝露が確認された。

2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象

R788 投与期における有害事象発現率は、国内第 III 相臨床試験（R788-1301/5.3.5.1.1）で

97.0%（32/33 例）、海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の統合解析（5.3.5.3.2）で 89.0%（130/146 例）であった。副作用発現率は、R788-1301 試験で 72.7%（24/33 例）、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析で 65.8%（96/146 例）であった。R788-1301 試験で 10%以上認められた有害事象及び副作用は表 2.5.5.3-1、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析で 10%以上認められた有害事象及び副作用は表 2.5.5.3-2 に示す。

プラセボ対照期における有害事象発現率は、R788-1301 試験で R788 群 90.0%（20/22 例）及びプラセボ群 66.7%（8/12 例）、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析で R788 群 83.3%（85/102 例）及びプラセボ群 75.0%（36/48 例）であった。副作用発現率は、R788-1301 試験で R788 群 77.3%（17/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例）、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析で R788 群 58.8%（60/102 例）及びプラセボ群 27.1%（13/48 例）であった。R788-1301 試験の R788 群で 10%以上認められた有害事象及び副作用は表 2.5.5.3-3、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の R788 群で 10%以上認められた有害事象及び副作用は表 2.5.5.3-4 に示す。

R788-1301 試験の休薬期における有害事象発現率は 50.0%（6/12 例）、副作用発現率は 0.0%（0/12 例）であり、10%以上認められた有害事象はなかった。

以下に、R788 投与期の C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析で、10%以上認められた副作用である下痢、高血圧及び悪心について記載した。

表 2.5.5.3-1　　10%以上認められた有害事象及び副作用（R788-1301 試験 R788 投与期）

PT	N=33 n (%)
有害事象	
下痢	13 (39.4)
高血圧	10 (30.3)
湿疹	5 (15.2)
便秘	5 (15.2)
肝機能検査値上昇	4 (12.1)
副作用	
下痢	10 (30.3)
高血圧	9 (27.3)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.1 改編)

表 2.5.5.3-2　　10%以上認められた有害事象及び副作用（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析 R788 投与期）

PT	N=146 n (%)
有害事象	
下痢	53 (36.3)
高血圧	32 (21.9)
鼻出血	27 (18.5)
悪心	28 (19.2)
頭痛	22 (15.1)
点状出血	22 (15.1)
上気道感染	18 (12.3)
浮動性めまい	18 (12.3)
挫傷	17 (11.6)
副作用	
下痢	46 (31.5)
高血圧	21 (14.4)
悪心	18 (12.3)

(Source: 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.2.1, Table 4.2.1.2.2 改編)

表 2.5.5.3-3　R788 群で 10%以上認められた有害事象及び副作用（R788-1301 試験プラセボ対照期）

PT	R788 N=22 n (%)	プラセボ N=12 n (%)
有害事象		
下痢	9 (40.9)	0 (0.0)
高血圧	7 (31.8)	1 (8.3)
好中球数減少	3 (13.6)	0 (0.0)
副作用		
下痢	7 (31.8)	0 (0.0)
高血圧	6 (27.3)	1 (8.3)
好中球数減少	3 (13.6)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.1 改編)

表 2.5.5.3-4　R788 群で 10%以上認められた有害事象及び副作用（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析プラセボ対照期）

PT	R788 N=102 n (%)	プラセボ N=48 n (%)
有害事象		
下痢	30 (29.4)	7 (14.6)
高血圧	20 (19.6)	4 (8.3)
悪心	19 (18.6)	4 (8.3)
鼻出血	16 (15.7)	5 (10.4)
頭痛	11 (10.8)	9 (18.8)
浮動性めまい	11 (10.8)	4 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (10.8)	0 (0.0)
副作用		
下痢	27 (26.5)	6 (12.5)
高血圧	16 (15.7)	2 (4.2)
悪心	15 (14.7)	3 (6.3)

(Source: 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.1.1, Table 4.2.1.1.2 改編)

2.5.5.3.1 下痢

1)　R788 投与期

R788-1301 試験における下痢の有害事象発現率は 39.4%（13/33 例）、副作用発現率は 30.3%（10/33 例）であった。重篤な下痢は 3.0%（1/33 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。下痢の有害事象の重症度は、軽度 30.3%（10/33 例）、中等度 6.1%（2/33 例）、高度 3.0%（1/33 例）であった。下痢の有害事象による R788 の減量は 12.1%（4/33 例）、中止は 3.0%（1/33 例）であり、休薬は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における下痢の有害事象発現率は 36.3%（53/146 例）、副作用発現率は 31.5%（46/146 例）であった。重篤な下痢は 1.4%（2/146 例）認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判定された。下痢の有害事象の重症度は、軽度 17.1%（25/146 例）、中等度 17.1%（25/146 例）、高度 2.1%（3/146 例）であった。下痢の有害事象による R788 の休薬は 3.4%（5/146 例）、減量は 2.7%（4/146 例）及び中止は 4.1%（6/146 例）であった。

表 2.5.5.3.1-1　　下痢の有害事象及び副作用発現状況（R788 投与期）

SOC PT	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	32 (97.0)	24 (72.7)	130 (89.0)	96 (65.8)
胃腸障害	20 (60.6)	11 (33.3)	85 (58.2)	58 (39.7)
下痢	13 (39.4)	10 (30.3)	53 (36.3)	46 (31.5)

(Source: 5.3.5.1.1 表 12.2.2.3-1, 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.2.1, Table 4.2.1.2.2 改編)

2)　プラセボ対照期

R788-1301 試験における下痢の有害事象発現率は R788 群 40.9%（9/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、副作用発現率は R788 群 31.8%（7/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であった。重篤な下痢は R788 群で 4.5%（1/22 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。下痢の有害事象の重症度は、軽度が R788 群 27.3%（6/22 例）、中等度が R788 群 9.1%（2/22 例）、高度が R788 群 4.5%（1/22 例）であった。下痢の有害事象による治験薬の減量は R788 群 13.6%（3/22 例）、中止は R788 群 4.5%（1/22 例）であり、休薬は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析における下痢の有害事象発現率は R788 群 29.4%（30/102 例）及びプラセボ群 14.6%（7/48 例）、副作用発現率は R788 群 26.5%（27/102 例）及びプラセボ群 12.5%（6/48 例）であった。重篤な下痢は R788 群で 1.0%（1/102 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。下痢の有害事象の重症度は、軽度が R788 群 18.6%（19/102 例）及びプラセボ群 12.5%（6/48 例）、中等度が R788 群 9.8%（10/102 例）及びプラセボ群 2.1%（1/48 例）、高度が R788 群 1.0%（1/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例）であった。下痢の有害事象による治験薬の休薬は R788 群 2.9%（3/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例）、減量は R788 群 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例）、並びに中止は R788 群 1.0%（1/102 例）及びプラセボ群 2.1%（1/48 例）であった。

表 2.5.5.3.1-2　　下痢の有害事象及び副作用発現状況（プラセボ対照期）

SOC PT	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	R788	プラセボ	R788	プラセボ	R788	プラセボ	R788	プラセボ
全体	20 (90.9)	8 (66.7)	17 (77.3)	1 (8.3)	85 (83.3)	36 (75.0)	60 (58.8)	13 (27.1)
胃腸障害	11 (50.0)	0 (0.0)	9 (40.9)	0 (0.0)	49 (48.0)	16 (33.3)	38 (37.3)	9 (18.8)
下痢	9 (40.9)	0 (0.0)	7 (31.8)	0 (0.0)	30 (29.4)	7 (14.6)	27 (26.5)	6 (12.5)

(Source: 5.3.5.1.1 表 12.2.2.1-1, 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.1.1, Table 4.2.1.1.2 改編)

以上より、R788 群の下痢の有害事象発現率は、海外に比べ国内で高かった。R788 群の下痢の有害事象の重症度は、国内外で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3.2 高血圧

1)　R788 投与期

R788-1301 試験における高血圧の有害事象発現率は 30.3%（10/33 例）、副作用発現率は 27.3%（9/33 例）であった。重篤な高血圧は認められなかった。高血圧の有害事象の重症度は、軽度が 27.3%（9/33 例）、中等度が 3.0%（1/33 例）であった。高血圧の有害事象による R788 の減量

は 12.1%（4/33 例）、中止は 3.0%（1/33 例）であり、休薬は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における高血圧の有害事象発現率は 21.9%（32/146 例）、副作用発現率は 14.4%（21/146 例）であった。重篤な高血圧は認められなかった。高血圧の有害事象の重症度は、軽度が 11.6%（17/146 例）、中等度が 9.6%（14/146 例）、高度が 0.7%（1/146 例）であった。高血圧の有害事象による R788 の休薬は 1.4%（2/146 例）、減量は 1.4%（2/146 例）であり、中止は認められなかった。

表 2.5.5.3.2-1　　高血圧の有害事象及び副作用発現状況（R788 投与期）

SOC PT	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	32 (97.0)	24 (72.7)	130 (89.0)	96 (65.8)
血管障害	10 (30.3)	9 (27.3)	40 (27.4)	23 (15.8)
高血圧	10 (30.3)	9 (27.3)	32 (21.9)	21 (14.4)

(Source: 5.3.5.1.1 表 12.2.2.3-1, 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.2.1, Table 4.2.1.2.2 改編)

2)　プラセボ対照期

R788-1301 試験における高血圧の有害事象発現率は R788 群 31.8%（7/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例）、副作用発現率は R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例）であった。重篤な高血圧は認められなかった。高血圧の有害事象の重症度は、いずれも軽度（R788 群 31.8%（7/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例））であった。高血圧の有害事象による治験薬の減量は R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、中止は R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、休薬は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析における高血圧の有害事象発現率は R788 群 19.6%（20/102 例）及びプラセボ群 8.3%（4/48 例）、副作用発現率は R788 群 15.7%（16/102 例）及びプラセボ群 4.2%（2/48 例）であった。重篤な高血圧は認められなかった。高血圧の有害事象の重症度は、軽度が R788 群 11.8%（12/102 例）及びプラセボ群 6.3%（3/48 例）、中等度が R788 群 7.8%（8/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例）、高度が R788 群 0.0%（0/102 例）及びプラセボ群 2.1%（1/48 例）であった。高血圧の有害事象による治験薬の減量は R788 群 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例）、中止は R788 群 0.0%（0/102 例）及びプラセボ群 2.1%（1/48 例）であり、休薬は認められなかった。

表 2.5.5.3.2-2　　高血圧の有害事象及び副作用発現状況（プラセボ対照期）

SOC PT	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	R788	プラセボ	R788	プラセボ	R788	プラセボ	R788	プラセボ
全体	20 (90.9)	8 (66.7)	17 (77.3)	1 (8.3)	85 (83.3)	36 (75.0)	60 (58.8)	13 (27.1)
血管障害	7 (31.8)	1 (8.3)	6 (27.3)	1 (8.3)	24 (23.5)	9 (18.8)	17 (16.7)	2 (4.2)
高血圧	7 (31.8)	1 (8.3)	6 (27.3)	1 (8.3)	20 (19.6)	4 (8.3)	16 (15.7)	2 (4.2)

(Source: 5.3.5.1.1 表 12.2.2.1-1, 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.1.1, Table 4.2.1.1.2 改編)

以上より、R788 群の高血圧の有害事象発現率は、海外に比べ国内で高かった。R788 群の高

血圧の有害事象の重症度は、中等度又は高度も認められた海外に比べ、国内ではほとんどが軽度であった。

2.5.5.3.3 悪心

1) R788 投与期

R788-1301 試験における悪心の有害事象発現率は 3.0%（1/33 例）、副作用発現率は 3.0%（1/33 例）であった。重篤な悪心は認められなかった。悪心の有害事象の重症度は、軽度（3.0%（1/33 例））であった。悪心の有害事象による R788 の休薬は 3.0%（1/33 例）であり、減量又は中止は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における悪心の有害事象発現率は 19.2%（28/146 例）、副作用発現率は 12.3%（18/146 例）であった。重篤な悪心は認められなかった。悪心の有害事象の重症度は、軽度が 17.1%（25/146 例）、中等度が 2.1%（3/146 例）、高度が 0.0%（0/146 例）であった。悪心の有害事象による R788 の休薬、減量又は中止は認められなかった。

表 2.5.5.3.3-1　　悪心の有害事象及び副作用発現状況（R788 投与期）

SOC PT	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	32 (97.0)	24 (72.7)	130 (89.0)	96 (65.8)
胃腸障害	20 (60.6)	11 (33.3)	85 (58.2)	58 (39.7)
悪心	1 (3.0)	1 (3.0)	28 (19.2)	18 (12.3)

(Source: 5.3.5.1.1 表 12.2.2.3-1, 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.2.1, Table 4.2.1.2.2)

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験における悪心の有害事象発現率は R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、副作用発現率は R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であった。重篤な悪心は認められなかった。悪心の有害事象の重症度は、軽度（R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例））であった。悪心の有害事象による治験薬の休薬、減量又は中止は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析における悪心の有害事象発現率は R788 群 18.6%（19/102 例）及びプラセボ群 8.3%（4/48 例）、副作用発現率は R788 群 14.7%（15/102 例）及びプラセボ群 6.3%（3/48 例）であった。重篤な悪心は認められなかった。悪心の有害事象の重症度は、軽度が R788 群 15.7%（16/102 例）及びプラセボ群 8.3%（4/48 例）、中等度が R788 群 2.9%（3/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例）であり、高度は認められなかった。悪心の有害事象による治験薬の休薬、減量又は中止は認められなかった。

表 2.5.5.3.3-2　　悪心の有害事象及び副作用発現状況（プラセボ対照期）

SOC PT	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	R788	プラセボ	R788	プラセボ	R788	プラセボ	R788	プラセボ
全体	20 (90.9)	8 (66.7)	17 (77.3)	1 (8.3)	85 (83.3)	36 (75.0)	60 (58.8)	13 (27.1)
胃腸障害	11 (50.0)	0 (0.0)	9 (40.9)	0 (0.0)	49 (48.0)	16 (33.3)	38 (37.3)	9 (18.8)
悪心	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	19 (18.6)	4 (8.3)	15 (14.7)	3 (6.3)

(Source: 5.3.5.1.1 表 12.2.2.1-1, 5.3.5.3.2 Table 4.2.1.1.1, Table 4.2.1.1.2 改編)

以上より、R788 群の悪心の有害事象発現率は、海外に比べ国内で低かった。R788 群の悪心の有害事象の重症度は、中等度も認められた海外に比べ、国内では軽度のみであった。

2.5.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象

国内第 III 相臨床試験（R788-1301）の R788 投与期において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 21.2%（7/33 例）認められ、その内訳は蜂巣炎、帯状疱疹、血小板減少症、心房細動、下痢、大腸ポリープ、自己免疫性肝炎、腰部脊柱管狭窄症及び橈骨骨折各 1 件であった。このうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは血小板減少症及び下痢各 1 件であった。重篤な副作用である下痢を発症した被験者は入院したものの、R788 の用量をコントロールすることで継続可能であった。

R788-1301 試験のプラセボ対照期において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は R788 群で 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群で 8.3%（1/12 例）認められ、その内訳は R788 群では下痢及び血小板減少症各 1 件、プラセボ群では胆管結石及び処置による出血各 1 件であった。このうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは R788 群の下痢及び血小板減少症各 1 件であった。

海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）の統合解析において、死亡は R788 群で 1.0%（1/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。重篤な有害事象は R788 群で 12.7%（13/102 例）及びプラセボ群で 20.8%（10/48 例）認められ、その内訳は R788 群では鼻出血 3 件、血小板減少症 2 件、失神、肺炎、下痢、発熱性好中球減少症、膣出血、免疫性血小板減少性紫斑病、網膜裂孔、挫傷、高血圧クリーゼ、形質細胞性骨髄腫、血小板数減少、気管支炎及び一過性脳虚血発作各 1 件、プラセボ群では血小板減少症 8 件、胃腸出血、貧血、月経過多及び点状出血各 2 件、うっ血性心不全、鼻出血、敗血症、慢性閉塞性肺疾患、感染及び筋断裂各 1 件であった。このうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは R788 群の発熱性好中球減少症、下痢、肺炎及び高血圧クリーゼ各 1 件、プラセボ群の月経過多 1 件であった。

海外第 III 相継続投与試験（C788-049）において、死亡は 3.3%（4/123 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。重篤な有害事象は 27.6%（34/123 例）認められ、その内訳は R788/R788 群では血小板減少症 7 件、トランスアミナーゼ上昇、尿路性敗血症、敗血症及び鼻出血各 2 件、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、細菌性心内膜炎、ウイルス感染、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、胃腸炎、下痢、肺炎、硬結性紅斑、結核、痔核、胸椎骨折、尿路感染、頭痛及び口腔内出血各 1 件、プラセボ/R788 群では血小板減少症 8 件、粘膜出血 3 件、胃腸出血 2 件、直腸出血、腎結石症、血

便排泄、口腔カンジダ症、鼻出血、月経過多、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、点状出血、紫斑及び胸痛各 1 件であった。このうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは R788/R788 群の敗血症、下痢、硬結性紅斑、結核及びトランスアミナーゼ上昇各 1 件、プラセボ/R788 群の心房細動、発熱及び上気道感染各 1 件であった。

海外第 II 相臨床試験（D4300-022）において、死亡は 5.6%（1/18 例）認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。重篤な有害事象は 44.4%（8/18 例）認められ、その内訳は嘔吐及び下痢各 3 件、悪心 2 件、自然流産、胃腸出血、脱水、動悸、うっ血性心不全、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、浮動性めまい、口腔内出血及び肺炎各 1 件であった。このうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは悪心、嘔吐、下痢及び深部静脈血栓症各 1 件であった。

その他の第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、肝機能低下者試験（D4300-010）で 3.1%（1/32 例）、薬物相互作用試験（ピオグリタゾン）（D4300-014）で 6.7%（1/15 例）認められ、その内訳は D4300-010 試験では肝性脳症の悪化 1 件、D4300-014 試験では上部消化管出血 1 件であった。このうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは D4300-014 試験の上部消化管出血 1 件であった。

以上より、R788 を投与された被験者において、死亡に至った副作用は認められず、重篤な副作用として下痢、血小板減少症、発熱性好中球減少症、肺炎、高血圧クリーゼ、敗血症、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、悪心、嘔吐、深部静脈血栓症及び上部消化管出血が認められた。認められた重篤な副作用のうち、注目すべき有害事象に関連する事象であり、米国及び EU の添付文書に重篤な副作用として記載している重度の下痢、好中球減少、高血圧及び肺炎は、添付文書の重大な副作用に記載し、注意喚起することとした。また、このうち、好中球減少及び高血圧については、それぞれ発熱性好中球減少症及び高血圧クリーゼの発現を予防するための注意事項を重要な基本的注意にも記載し、注意喚起することとした。

2.5.5.5 その他の重要な有害事象

国内第 III 相臨床試験（R788-1301）の R788 投与期において、治験薬の休薬に至った有害事象は 3.0%（1/33 例）、治験薬の減量に至った有害事象は 60.6%（20/33 例）、並びに治験薬の中止に至った有害事象は 12.1%（4/33 例）認められた。R788-1301 試験のプラセボ対照期において、治験薬の減量に至った有害事象は R788 群で 45.5%（10/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）、治験薬の中止に至った有害事象は R788 群で 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の統合解析の R788 投与期において、治験薬の休薬に至った有害事象は 26.0%（38/146 例）、治験薬の減量に至った有害事象は 11.0%（16/146 例）、並びに治験薬の中止に至った有害事象は 19.2%（28/146 例）認められた。海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）の統合解析のプラセボ対照期において、治験薬の休薬に至った有害事象は R788 群で 17.6%（18/102 例）及びプラセボ群で 10.4%（5/48 例）、治験薬の減量に至った有害事象は R788 群で 8.8%（9/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）、並びに治験薬の中止に至った有害事象は R788 群で 10.8%（11/102 例）及びプラセボ群で 8.3%

（4/48 例）認められた。

海外第 II 相臨床試験（D4300-022）において、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。治験薬の中止に至った有害事象は 27.8%（5/18 例）認められた。

第 I 相臨床試験（D4300-007 及び D4300-032）において、治験薬の休薬、減量又は中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、治験薬の休薬、減量又は中止に至った有害事象は認められたものの、それらの処置により多くの有害事象は回復した。

2.5.5.6 注目すべき有害事象

本項では、注目すべき有害事象である出血関連有害事象、胃腸障害（非感染性下痢 SMQ、悪心、嘔吐及び腹痛）、高血圧、肝機能障害（薬物関連肝障害 SMQ）、好中球減少症、感染症、並びに血栓症・塞栓症・血栓塞栓症について、国内第 III 相臨床試験（R788-1301/5.3.5.1.1）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の統合解析（5.3.5.3.2）の結果を記載した。各注目すべき有害事象の内訳については、2.7.4.2.1.4.3 に示す。

2.5.5.6.1 出血関連有害事象

国内及び海外第 III 相臨床試験において認められた出血関連有害事象の発現状況を表 2.5.5.6.1-1～表 2.5.5.6.1-4 に示す。

1) R788 投与期

R788-1301 試験において、出血関連有害事象は 18.2%（6/33 例）、出血関連副作用は 3.0%（1/33 例）認められた。重篤な出血関連有害事象は認められなかった。出血関連有害事象は軽度（12.1%（4/33 例））又は中等度（6.1%（2/33 例））のみであった。出血関連有害事象による R788 の休薬、減量又は中止は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、出血関連有害事象は 41.1%（60/146 例）、出血関連副作用は 6.2%（9/146 例）認められた。重篤な出血関連有害事象は 11.0%（16/146 例）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは 0.0%（0/146 例）であった。出血関連有害事象は、軽度が 21.2%（31/146 例）、中等度が 15.1%（22/146 例）、高度が 4.8%（7/146 例）であった。出血関連有害事象による R788 の休薬は 0.7%（1/146 例）であり、減量又は中止は認められなかった。

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験において、出血関連有害事象は R788 群で 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群で 16.7%（2/12 例）、出血関連副作用は R788 群で 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であった。重篤な出血関連有害事象はプラセボ群で 8.3%（1/12 例）認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。出血関連有害事象は軽度（R788 群 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例））又は中等度（R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例））のみであった。出血関連有害事象による治験薬の休薬、減量又は中止は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、出血関連有害事象は R788 群で 28.4%（29/102 例）及びプラセボ群で 35.4%（17/48 例）、出血関連副作用は R788 群で 3.9%（4/102 例）及びプラセボ群で 6.3%（3/48 例）認められた。重篤な出血関連有害事象は、R788 群で 4.9%（5/102 例）及びプラセボ群で 10.4%（5/48 例）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと

判定されたのはプラセボ群 2.1%（1/48 例）であった。出血関連有害事象は、軽度が R788 群 18.6%（19/102 例）及びプラセボ群 18.8%（9/48 例）、中等度が R788 群 8.8%（9/102 例）及びプラセボ群 10.4%（5/48 例）、高度が R788 群 1.0%（1/102 例）及びプラセボ群 6.3%（3/48 例）であった。出血関連有害事象による治験薬の休薬は R788 群で 1.0%（1/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）、中止は R788 群で 0.0%（0/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）であり、減量は認められなかった。

以上より、出血関連有害事象は、国内に比べ海外で発現率が高かった。国内及び海外で認められた出血関連有害事象の多くは、軽度又は中等度であり、R788 群に比べプラセボ群で発現率が高く、これらの傾向について国内外で大きな違いは認められなかった。出血関連有害事象は、ほとんどが原疾患によるものと考えられた。

表 2.5.5.6.1-1　　出血関連有害事象の発現状況（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
Category	有害事象	副作用	有害事象	副作用
出血関連事象	6 (18.2)	1 (3.0)	60 (41.1)	9 (6.2)
重篤な出血関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (11.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.2, Table 14.3.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.8.1.2, Table 4.2.8.2.2, Table 7.1.2.1, Table 7.1.2.5 改編)

表 2.5.5.6.1-2　　出血関連有害事象の重症度（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)			C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)		
Category	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
出血関連有害事象	4 (12.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	31 (21.2)	22 (15.1)	7 (4.8)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.3.1.2 改編)

表 2.5.5.6.1-3　　出血関連有害事象の発現状況（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
出血関連事象	3 (13.6)	2 (16.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	29 (28.4)	17 (35.4)	4 (3.9)	3 (6.3)
重篤な出血関連事象	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.9)	5 (10.4)	0 (0.0)	1 (2.1)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.2, Table 14.1.4.1.3.4, Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.2.8.1.1, Table 4.2.8.2.1, Table 7.1.1.1, Table 7.1.1.5, Table 4.2.9.1.1 改編)

表 2.5.5.6.1-4　　出血関連有害事象の重症度（プラセボ対照期）

Category	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)						C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
出血関連有害事象	2 (9.1)	1 (8.3)	1 (4.5)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (18.6)	9 (18.8)	9 (8.8)	5 (10.4)	1 (1.0)	3 (6.3)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.3.1.1 改編)

2.5.5.6.2 胃腸障害

国内及び海外第 III 相臨床試験において認められた胃腸障害の発現状況を表 2.5.5.6.2-1～表 2.5.5.6.2-4 に示す。

1)　R788 投与期

R788-1301 試験において、胃腸障害の有害事象は 48.5%（16/33 例）、副作用は 33.3%（11/33 例）認められた。重篤な胃腸障害の有害事象として非感染性下痢 SMQ が 3.0%（1/33 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。胃腸障害の有害事象の多くは軽度（39.4%（13/33 例））又は中等度（6.1%（2/33 例））であり、高度は 3.0%（1/33 例）認められた。胃腸障害の有害事象による R788 の休薬は 3.0%（1/33 例）、減量は 15.2%（5/33 例）、中止は 3.0%（1/33 例）であった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、胃腸障害の有害事象は 47.9%（70/146 例）、副作用は 37.0%（54/146 例）認められた。重篤な胃腸障害の有害事象は 1.4%（2/146 例）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは非感染性下痢 SMQ 1.4%（2/146 例）であった。胃腸障害の有害事象の多くは軽度（24.0%（35/146 例））又は中等度（21.9%（32/146 例））であり、高度は 2.1%（3/146 例）認められた。胃腸障害の有害事象による R788 の休薬は 5.5%（8/146 例）、減量は 2.7%（4/146 例）、中止は 5.5%（8/146 例）であった。

2)　プラセボ対照期

R788-1301 試験において、胃腸障害の有害事象は R788 群で 50.0%（11/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）、副作用は R788 群で 40.9%（9/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であった。重篤な胃腸障害の有害事象として R788 群で非感染性下痢 SMQ が 4.5%（1/22 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。胃腸障害の有害事象の多くは軽度（R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例））又は中等度（R788 群 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例））であり、高度は R788 群で 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であった。胃腸障害の有害事象による治験薬の減量は R788 群で 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）、中止は R788 群で 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、休薬は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、胃腸障害の有害事象は R788 群で 41.2%（42/102 例）及びプラセボ群で 20.8%（10/48 例）、副作用は R788 群で 34.3%（35/102 例）及びプラセボ群で 16.7%（8/48 例）認められた。重篤な胃腸障害の有害事象として R788 群で非感染性下痢 SMQ 1.0%（1/102 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。胃腸障害の有害事象の多くは軽度（R788 群 26.5%（27/102）及びプラセボ群 16.7%（8/48 例））又は中等度

（R788 群 13.7%（14/102 例）及びプラセボ群 4.2%（2/48 例））であり、高度は R788 群で 1.0%（1/102 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。胃腸障害の有害事象による治験薬の休薬は R788 群で 2.9%（3/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）、減量は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）、中止は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 4.2%（2/48 例）であった。

以上より、胃腸障害は、国内及び海外で同程度の発現率であった。国内及び海外ともに最も多く認められた胃腸障害は下痢であった。胃腸障害の多くは、軽度又は中等度であり、プラセボ群に比べ R788 群で発現率が高く、これらの傾向について国内外で大きな違いは認められなかった。下痢については、有害事象による投与量調節の基準（表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2）に基づいて、コントロール可能であったことから、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に下痢が認められた際の対処方法の目安を記載することとした。また、重篤な副作用として下痢が認められたこと、R788 投与期の下痢の副作用発現率は高頻度であることから、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うよう記載し、注意喚起することとした。

表 2.5.5.6.2-1　　胃腸障害の発現状況（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
Category	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃腸障害	16 (48.5)	11 (33.3)	70 (47.9)	54 (37.0)
重篤な胃腸障害	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (1.4)	2 (1.4)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.2, Table 14.3.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.2.1, Table 4.2.3.2.2, Table 7.1.2.1, Table 7.1.2.5 改編)

表 2.5.5.6.2-2　　胃腸障害の重症度（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)			C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)		
Category	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
胃腸障害	13 (39.4)	2 (6.1)	1 (3.0)	35 (24.0)	32 (21.9)	3 (2.1)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.2.1 改編)

表 2.5.5.6.2-3　　胃腸障害の発現状況（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
胃腸障害	11 (50.0)	0 (0.0)	9 (40.9)	0 (0.0)	42 (41.2)	10 (20.8)	35 (34.3)	8 (16.7)
重篤な胃腸障害	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.2, Table 14.1.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.1.1, Table 4.2.3.1.2, Table 7.1.1.1, Table 7.1.1.5 改編)

表 2.5.5.6.2-4　　胃腸障害の重症度（プラセボ対照期）

Category	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)						C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
胃腸障害	8 (36.4)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	27 (26.5)	8 (16.7)	14 (13.7)	2 (4.2)	1 (1.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.1.1 改編)

2.5.5.6.3 高血圧

国内及び海外第 III 相臨床試験において認められた高血圧 SMQ の有害事象の発現状況を表 2.5.5.6.3-1～表 2.5.5.6.3-4 に示す。

1)　R788 投与期

R788-1301 試験において、高血圧 SMQ の有害事象は 36.4%（12/33 例）、副作用は 33.3%（11/33 例）認められた。重篤な高血圧 SMQ の有害事象は認められなかった。高血圧 SMQ の有害事象は軽度（33.3%（11/33 例））又は中等度（3.0%（1/33 例））のみであった。高血圧 SMQ の有害事象による治験薬の減量は 18.2%（6/33 例）、中止は 3.0%（1/33 例）であり、休薬は認められなかった。

R788-1301 試験における R788 長期投与時中の血圧について、血圧 140/90 mmHg 以上（収縮期血圧（SBP）又は拡張期血圧（DBP）のいずれかの上昇）が認められた被験者は 63.6%（14/22 例）であった。血圧 160/100 mmHg 以上（SBP 又は DBP のいずれかの上昇）が認められた被験者は 9.1%（2/22 例）であった。血圧上昇 140/90 mmHg 以上が 2 回以上の来院で持続した被験者は 45.5%（10/22 例）であり、160/100 mmHg 以上は認められなかった。血圧上昇 140/90 mmHg 以上が 3 回以上の来院で持続した被験者は 40.9%（9/22 例）であった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、高血圧 SMQ の有害事象は 29.5%（43/146 例）、副作用は 19.2%（28/146 例）認められた。重篤な高血圧 SMQ の有害事象として高血圧クリーゼが 0.7%（1/146 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。高血圧 SMQ の有害事象の多くは軽度（17.8%（26/146 例））又は中等度（9.6%（14/146 例））であり、高度は 2.1%（3/146 例）認められた。高血圧 SMQ の有害事象による治験薬の休薬は 2.1%（3/146 例）、減量は 2.1%（3/146 例）、中止は 0.7%（1/146 例）であった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における R788 投与期中、血圧 140/90 mmHg 以上（SBP 又は DBP のいずれかの上昇）が認められた被験者は 39.9%（57/143 例）であった。血圧 160/100 mmHg 以上が認められた被験者は 8.3%（12/145 例）であり、血圧 180/110 mmHg 以上が認められた被験者は 2.1%（3/146 例）であった。血圧上昇 140/90 mmHg 以上が 2 回以上の来院で持続した被験者は 14.1%（19/135 例）及び 160/100 mmHg 以上は 0.7%（1/137 例）であり、血圧上昇 140/90 mmHg 以上が 3 回以上の来院で持続した被験者は 5.4%（7/129 例）であった。

国内外で実施した臨床試験において、血圧上昇 180/110 mmHg 以上が 2 回以上の来院で持続した被験者は認められなかった。

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験において、高血圧 SMQ の有害事象は R788 群で 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群で 8.3%（1/12 例）、副作用は R788 群で 31.8%（7/22 例）及びプラセボ群で 8.3%（1/12 例）認められた。重篤な高血圧 SMQ の有害事象は認められなかった。高血圧 SMQ の有害事象は軽度（R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例））のみであった。高血圧 SMQ の有害事象による治験薬の減量は R788 群で 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）、中止は R788 群で 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、休薬は認められなかった。

R788-1301 試験におけるプラセボ対照期中の血圧は、R788 群 63.6%（14/22 例）及びプラセボ群 33.3%（4/12 例）において、ベースラインと比較して血圧（SBP 及び/又は DBP）が 140/90 mmHg 以上に増加した。2 回以上の連続した来院で SBP 140 mmHg 以上及び/又は DBP 90 mmHg 以上となった被験者は、R788 群 45.5%（10/22 例）及びプラセボ群 25.0%（3/12 例）であり、3 回以上の連続した来院で持続した被験者は、R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 16.7%（2/12 例）であった。また、SBP 160 mmHg 以上又は DBP 100 mmHg 以上の血圧上昇を認めた被験者は、R788 群 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であった。いずれの群でも、SBP 160 mmHg 以上及び/又は DBP 100 mmHg 以上が 2 回以上の連続した来院で持続した被験者はいなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、高血圧 SMQ の有害事象は R788 群で 27.5%（28/102 例）及びプラセボ群で 12.5%（6/48 例）、副作用は R788 群で 21.6%（22/102 例）及びプラセボ群で 4.2%（2/48 例）認められた。重篤な高血圧 SMQ の有害事象として R788 群で高血圧クリーゼが 1.0%（1/102 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。高血圧 SMQ の有害事象の多くは軽度（R788 群 16.7%（17/102 例）及びプラセボ群 10.4%（5/48 例））又は中等度（R788 群 8.8%（9/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例））であり、高度は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）認められた。高血圧 SMQ の有害事象による治験薬の休薬又は減量は、R788 群で 1.0%（1/102 例）又は 2.0%（2/102 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。高血圧 SMQ の有害事象による治験薬の中止は、プラセボ群で 2.1%（1/48 例）認められ、R788 群では認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析におけるプラセボ対照期中の血圧は、R788 群 34.3%（35/102 例）及びプラセボ群 14.6%（7/48 例）において、血圧（SBP 及び/又は DBP）が 140/90 mmHg 以上に増加した。これらの被験者のほとんどはベースライン値が 120/80 mmHg 以上であった。2 回以上の連続した来院で SBP 140 mmHg 以上及び/又は DBP 90 mmHg 以上となった被験者は、R788 群の 15.0%（15/100 例）であり、3 回以上の連続した来院で持続した被験者は、R788 群の 7.1%（7/99 例）であった。いずれの群でも、SBP 160 mmHg 以上及び/又は DBP 100 mmHg 以上、若しくは SBP 180 mmHg 以上及び/又は DBP 110 mmHg 以上が認められ、2 回以上の連続した来院で持続した被験者はいなかった。

以上より、R788 群の高血圧の有害事象発現率は、海外に比べ国内で高かった。R788 群の高血圧の有害事象の重症度は、中等度又は高度も認められた海外に比べ、国内ではほとんどが軽度であった。高血圧については、有害事象による投与量調節の基準（表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2）に基づいて、治験薬を中止することなくコントロール可能であったことから、添付文書の

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に高血圧が認められた際の対処方法の目安を記載することとした。また、重篤な副作用として高血圧クリーゼが認められたことから、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」に定期的な血圧のモニタリングを実施し、必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うよう記載し、注意喚起することとした。

表 2.5.5.6.3-1　　高血圧 SMQ の発現状況（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
Category	有害事象	副作用	有害事象	副作用
高血圧 SMQ	12 (36.4)	11 (33.3)	43 (29.5)	28 (19.2)
重篤な高血圧 SMQ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.2, Table 14.3.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.2.1, Table 4.2.3.2.2, Table 7.1.2.1, Table 7.1.2.5 改編)

表 2.5.5.6.3-2　　高血圧 SMQ の重症度（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)			C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)		
Category	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
高血圧 SMQ	11 (33.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	26 (17.8)	14 (9.6)	3 (2.1)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.2.1 改編)

表 2.5.5.6.3-3　　高血圧 SMQ の発現状況（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
高血圧 SMQ	8 (36.4)	1 (8.3)	7 (31.8)	1 (8.3)	28 (27.5)	6 (12.5)	22 (21.6)	2 (4.2)
重篤な高血圧 SMQ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.2, Table 14.1.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.1.1, Table 4.2.3.1.2, Table 7.1.1.1, Table 7.1.1.5 改編)

表 2.5.5.6.3-4　　高血圧 SMQ の重症度（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)						C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
高血圧 SMQ	8 (36.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (16.7)	5 (10.4)	9 (8.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (2.1)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.1.1 改編)

2.5.5.6.4 肝機能障害

国内及び海外第 III 相臨床試験において認められた薬物関連肝障害 SMQ の有害事象の発現状況を表 2.5.5.6.4-1～表 2.5.5.6.4-4 に示す。

1) R788 投与期

R788-1301 試験において、薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は 33.3%（11/33 例）、副作用は 30.3%（10/33 例）認められた。重篤な薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は 3.0%（1/33 例）認められ、治験薬との因果関係なしと判定された。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は軽度（27.3%（9/33 例））又は中等度（6.1%（2/33 例））のみであった。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象による治験薬の減量は 15.2%（5/33 例）、中止は 6.1%（2/33 例）であり、休薬は認められなかった。

R788-1301 試験における R788 長期投与時中、ALT が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は 13.6%（3/22 例）、5 倍を超えた被験者は 9.1%（2/22 例）であり、5 倍を超えた被験者のうち 1 例は基準値上限の 10 倍を超えた。AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は 9.1%（2/22 例）であり、このうち 1 例は基準値上限の 5 倍を超えた。ALP が基準値上限の 1.5 倍を超えた被験者は 9.1%（2/22 例）であった。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は 19.2%（28/146 例）、副作用は 14.4%（21/146 例）認められた。重篤な薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は 2.1%（3/146 例）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと判定されたのはトランスアミナーゼ上昇 0.7%（1/146 例）であった。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象の多くは軽度（10.3%（15/146 例））又は中等度（6.8%（10/146 例））であり、高度は 2.1%（3/146 例）認められた。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象による治験薬の休薬は 6.2%（9/146 例）、減量は 2.7%（4/146 例）、中止は 3.4%（5/146 例）であった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における R788 投与期中、ALT が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は 11.8%（17/144 例）であり、基準値上限の 5 倍を超えた被験者は 6.9%（10/144 例）であった。このうち 1.4%（2/144 例）は ALT の最大値が基準値上限の 10 倍超であった。AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は 4.2%（6/144 例）であり、基準値上限の 5 倍を超えた被験者は 1.4%（2/144 例）であった。ALT 及び AST の増加は、用量の変更後 2～4 週間でベースラインまで回復した。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者は 2.1%（3/144 例）であった。このうち 1.4%（2/144 例）は主に間接ビリルビンの増加によるものであり、ALT 及び AST の増加を伴わなかった。0.7%（1/144 例）は主に間接ビリルビンの増加によるものであり、基準値上限の 2 倍を超える ALT 増加も認められたが、ALT 増加はビリルビンの変化と同時には認められなかった。当該被験者のビリルビン増加は有害事象として報告されなかった。

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験において、薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は R788 群で 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群で 8.3%（1/12 例）、副作用は R788 群で 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であった。重篤な薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は認められなかった。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は軽度（R788 群 22.7%（5/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例））又は中等度（R788 群 4.5%（1/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例））のみであった。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象による治験薬の減量又は中止は、それぞれ R788 群で 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、休薬は認められなかった。

R788-1301 試験におけるプラセボ対照期中、ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍を超えた被

験者は、R788 群 4.5%（1/22 例）、プラセボ群 0.0%（0/12 例）であった。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は R788 群で 15.7%（16/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）、副作用は R788 群で 11.8%（12/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）であった。重篤な薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は認められなかった。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象は軽度（R788 群 9.8%（10/102 例）及びプラセボ群 2.1%（1/48 例））又は中等度（R788 群 5.9%（6/102 例）及びプラセボ群 0.0%（0/48 例））のみであった。薬物関連肝障害 SMQ の有害事象による治験薬の休薬、減量又は中止は、R788 群でそれぞれ 5.9%（6/102 例）、2.0%（2/102 例）又は 1.0%（1/102 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析におけるプラセボ対照期中、ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍を超えた被験者は、R788 群の 1.0%（1/102 例）であり、プラセボ群では認められなかった。ALT 及び AST の増加は、用量の変更後 2～4 週間でベースラインまで回復した。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者は R788 群 1.0%（1/102 例）であり、プラセボ群では認められなかった。当該被験者のビリルビン増加は間接ビリルビンの増加によるものであり、ALT 及び AST の増加を伴わなかった。

以上より、薬物関連肝障害 SMQ は、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析と比較し、R788-1301 試験において発現率が高いものの、重症度に大きな違いは認められなかった。薬物関連肝障害 SMQ については、有害事象による投与量調節の基準（表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2）に基づいて、治験薬を中止することなくコントロール可能であったことから、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に肝機能障害が認められた際の対処方法の目安を記載することとした。また、薬物関連肝障害 SMQ の副作用は高頻度に認められたことから、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に定期的な肝機能検査を実施するよう記載し、注意喚起することとした。

また、本薬は UGT1A1 を阻害する可能性があることから、添付文書の「12. 臨床検査値結果に及ぼす影響」の項に、総ビリルビン及び非抱合（間接）ビリルビンの上昇が認められる可能性があることを記載し、注意喚起することとした。なお、R788-1301 試験において、ビリルビンのみが上昇した被験者は認められなかったこと、また、添付文書にビリルビンを含む肝機能検査を定期的に実施することを示すことから、UGT1A1 の遺伝的多型（Gilbert 症候群等）を有する患者に対して特別な注意喚起はしなくとも、ビリルビンに対するモニタリングは可能と判断し、添付文書への特別な注意喚起は不要と判断した。

表 2.5.5.6.4-1　　薬物関連肝障害 SMQ の発現状況（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
Category	有害事象	副作用	有害事象	副作用
薬物関連肝障害 SMQ	11 (33.3)	10 (30.3)	28 (19.2)	21 (14.4)
重篤な薬物関連肝障害 SMQ	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.7)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.2, Table 14.3.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.2.1, Table 4.2.3.2.2, Table 7.1.2.1, Table 7.1.2.5 改編)

表 2.5.5.6.4-2　　薬物関連肝障害 SMQ の重症度（R788 投与期）

Category	R788-1301 試験 N=33 n (%)			C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
薬物関連肝障害 SMQ の有害事象	9 (27.3)	2 (6.1)	0 (0.0)	15 (10.3)	10 (6.8)	3 (2.1)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.2.1 改編)

表 2.5.5.6.4-3　　薬物関連肝障害 SMQ の発現状況（プラセボ対照期）

Category	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
薬物関連肝障害 SMQ	6 (27.3)	1 (8.3)	6 (27.3)	0 (0.0)	16 (15.7)	1 (2.1)	12 (11.8)	0 (0.0)
重篤な薬物関連肝障害 SMQ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.2, Table 14.1.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.1.1, Table 4.2.3.1.2, Table 7.1.1.1, Table 7.1.1.5 改編)

表 2.5.5.6.4-4　　薬物関連肝障害 SMQ の重症度（プラセボ対照期）

Category	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)						C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
薬物関連肝障害 SMQ の有害事象	5 (22.7)	1 (8.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (9.8)	1 (2.1)	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.1.1 改編)

2.5.5.6.5 好中球減少症

国内及び海外第 III 相臨床試験において認められた好中球減少症の発現状況を表 2.5.5.6.5-1～表 2.5.5.6.5-4 に示す。

1)　R788 投与期

R788-1301 試験において、好中球減少症の有害事象は 15.2%（5/33 例）、副作用は 12.1%（4/33 例）認められた。重篤な好中球減少症の有害事象は認められなかった。好中球減少症の有害事象は軽度（15.2%（5/33 例））のみであった。好中球減少症の有害事象による治験薬の減量は 12.1%（4/33 例）であり、休薬又は中止は認められなかった。

R788-1301 試験における R788 長期投与時中の好中球数は、多くの被験者 45.5%（10/22 例）が好中球数 1.5×10^9/L 以上を維持した。好中球数 0.5×10^9/L 以上 1.0×10^9/L 未満となった被験者は 22.7%（5/22 例）であり、1.0×10^9/L 以上 1.5×10^9/L 未満となった被験者は 27.3%（6/22 例）であった。好中球数が 0.5×10^9/L 未満に減少した被験者は 4.5%（1/22 例）認められた。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、好中球減少症の有害事象は 6.8%（10/146 例）、副作用は 4.8%（7/146 例）認められた。重篤な好中球減少症の有害事象と

して発熱性好中球減少症が 0.7%（1/146 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。好中球減少症の有害事象の多くは軽度（2.7%（4/146 例））又は中等度（2.7%（4/146 例））であり、高度は 1.4%（2/146 例）認められた。好中球減少症の有害事象による治験薬の休薬又は減量はそれぞれ 1.4%（2/146 例）、中止は 2.1%（3/146 例）であった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における R788 投与期中、ほとんどの被験者 86.6%（123/142 例）が好中球数 1.5×10^9/L 以上を維持した。好中球数 0.5×10^9/L 以上 1.0×10^9/L 未満となった被験者は 3.5%（5/142 例）であり、1.0×10^9/L 以上 1.5×10^9/L 未満となった被験者は 9.9%（14/142 例）であった。好中球が 0.5×10^9/L 未満に減少した被験者はいなかった。

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験において、好中球減少症の有害事象は R788 群で 18.2%（4/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）、副作用は R788 群で 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であった。重篤な好中球減少症の有害事象は認められなかった。好中球減少症の有害事象は軽度（R788 群 18.2%（4/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例））のみであった。好中球減少症の有害事象による治験薬の減量は R788 群で 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、休薬又は中止は認められなかった。

R788-1301 試験におけるプラセボ対照期中の好中球数は、ほとんどの被験者（R788 群 50.0%（11/22 例）及びプラセボ群 100.0%（12/12 例））が好中球数 1.5×10^9/L 以上を維持した。好中球数が 1.0×10^9/L 以上 1.5×10^9/L 未満となった被験者は R788 群で 31.8%（7/22 例）であった。好中球数が 0.5×10^9/L 以上 1.0×10^9/L 未満まで減少した被験者は、R788 群で 13.6%（3/22 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。好中球が 0.5×10^9/L 未満に減少した被験者は、R788 群で 4.5%（1/22 例）認められた。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、好中球減少症の有害事象は R788 群で 6.9%（7/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）、副作用は R788 群で 5.9%（6/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）であった。重篤な好中球減少症の有害事象として R788 群で発熱性好中球減少症が 1.0%（1/102 例）認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。好中球減少症の有害事象は、軽度が R788 群で 2.9%（3/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）、中等度が R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）、高度は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）であった。好中球減少症の有害事象による治験薬の休薬、減量又は中止は、R788 群でいずれも 2.0%（2/102 例）であった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析におけるプラセボ対照期中、ほとんどの被験者（R788 群 91.0%（91/100 例）及びプラセボ群 97.9%（47/48 例））が好中球数 1.5×10^9/L 以上を維持した。好中球数が 0.5×10^9/L 以上 1.0×10^9/L 未満まで減少した被験者は、R788 群で 2.0%（2/100 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。好中球が 0.5×10^9/L 未満に減少した被験者はいなかった。

以上より、海外第 III 相臨床試験と比較して R788-1301 試験では、好中球数が 0.5×10^9/L 以上 1.0×10^9/L 未満、又は 0.5×10^9/L 未満となる被験者の割合が高かったが、好中球数の変化量に大きな違いは認められず、好中球減少による感染症は認められなかった。R788-1301 試験で発熱性好中球減少症は認められていないこと、有害事象による投与量調節の基準（表 2.7.3.7-1 及び

表 2.7.3.7-2）に基づいて治験薬を中止することなくコントロール可能であることから、日本人 ITP 患者においてリスクが増大するものではないと考えられる。このことから、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に好中球減少が認められた際の対処方法の目安を記載することとした。また、重篤な副作用として海外で発熱性好中球減少症が認められたことから、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に定期的な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ことを記載し、注意喚起することとした。

表 2.5.5.6.5-1　　好中球減少症の発現状況（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
Category	有害事象	副作用	有害事象	副作用
好中球減少症	5 (15.2)	4 (12.1)	10 (6.8)	7 (4.8)
重篤な好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.2, Table 14.3.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.2.1, Table 4.2.3.2.2, Table 7.1.2.1, Table 7.1.2.5 改編)

表 2.5.5.6.5-2　　好中球減少症の重症度（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)			C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)		
Category	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
好中球減少症	5 (15.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (1.4)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.2.1 改編)

表 2.5.5.6.5-3　　好中球減少症の発現状況（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
好中球減少症	4 (18.2)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	7 (6.9)	0 (0.0)	6 (5.9)	0 (0.0)
重篤な好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.2, Table 14.1.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.1.1, Table 4.2.3.1.2, Table 7.1.1.1, Table 7.1.1.5 改編)

表 2.5.5.6.5-4　　好中球減少症の重症度（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)						C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
好中球減少症	4 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.1.1 改編)

2.5.5.6.6 感染症

国内及び海外第 III 相臨床試験において認められた感染症の有害事象の発現状況を表 2.5.5.6.6-1～表 2.5.5.6.6-4 に示す。

1) R788 投与期

R788-1301 試験において、感染症の有害事象は 30.3%（10/33 例）であり、副作用は認められなかった。感染症に分類される有害事象で高頻度に認められた事象はなかった。重篤な感染症の有害事象は 6.1%（2/33 例）認められ、治験薬との因果関係なしと判定された。感染症の有害事象は軽度（21.2%（7/33 例））又は中等度（9.1%（3/33 例））のみであった。感染症の有害事象による治験薬の減量は 3.0%（1/33 例）であり、休薬又は中止は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、感染症の有害事象は 46.6%（68/146 例）、副作用は 8.2%（12/146 例）認められた。高頻度に認められた感染症の有害事象は、上気道感染 12.3%（18/146 例）、鼻咽頭炎 6.8%（10/146 例）、尿路感染 6.2%（9/146 例）、並びに気管支炎、インフルエンザ様疾患、下気道感染、気道感染及びウイルス感染各 4.1%（6/146 例）であった。重篤な感染症の有害事象は 8.2%（12/146 例）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは肺炎 0.7%（1/146 例）であった。感染症の有害事象の多くは軽度（25.3%（37/146 例））又は中等度（15.1%（22/146 例））であり、高度は 6.2%（9/146 例）認められた。感染症の有害事象による治験薬の休薬は 6.2%（9/146 例）、減量は 1.4%（2/146 例）、中止は 0.7%（1/146 例）であった。

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験において、感染症の有害事象は R788 群で 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群で 25.0%（3/12 例）であり、副作用は認められなかった。高頻度に認められた感染症の有害事象はなかった。重篤な感染症の有害事象は認められなかった。感染症の有害事象は軽度（R788 群 9.1%（2/22 例）及びプラセボ群 25.0%（3/12 例））のみであった。感染症の有害事象による治験薬の休薬、減量又は中止は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、感染症の有害事象は R788 群で 30.4%（31/102 例）及びプラセボ群で 20.8%（10/48 例）、副作用は R788 群で 3.9%（4/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）であった。高頻度に認められた感染症の有害事象は、上気道感染（R788 群 5.9%（6/102 例）及びプラセボ群 4.2%（2/48 例））であった。重篤な感染症の有害事象は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 4.2%（2/48 例）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと判定されたのは R788 群の肺炎 1.0%（1/102 例）であった。感染症の有害事象の多くは軽度（R788 群 22.5%（23/102 例）及びプラセボ群 14.6%（7/48 例））又は中等度（R788 群 5.9%（6/102 例）及びプラセボ群 4.2%（2/48 例））であり、高度は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 2.1%（1/48 例）認められた。感染症の有害事象による治験薬の休薬は R788 群で 2.0%（2/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）、中止は R788 群で 1.0%（1/102 例）及びプラセボ群で 0.0%（0/48 例）であり、減量は認められなかった。

以上より、感染症の有害事象は、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の R788 群と比較し、R788-1301 試験の R788 群において発現率が低かった。R788 群とプラセボ群の感染症の副作用発現率に大きな違いはなかった。また、IgG 低下傾向及び好中球数減少が認められたが、感染症の発現率は増加していないため、特段のリスクはないと考えられた。C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析における R788 投与期の感染症の副作用発現率は高頻度であること、重篤な副作用として肺炎が認められたことから、添付文書の「8. 重要な基本的注意」

及び「11.1 重大な副作用」の項に定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うよう記載し、注意喚起することとした。

表 2.5.5.6.6-1　　感染症の発現状況（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)		C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)	
Category	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症	10 (30.3)	0 (0.0)	68 (46.6)	12 (8.2)
重篤な感染症	2 (6.1)	0 (0.0)	12 (8.2)	1 (0.7)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.3.2, Table 14.3.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.2.1, Table 4.2.3.2.2, Table 7.1.2.1, Table 7.1.2.5 改編)

表 2.5.5.6.6-2　　感染症の重症度（R788 投与期）

	R788-1301 試験 N=33 n (%)			C788-047、048 及び 049 試験の統合解析 N=146 n (%)		
Category	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
感染症の有害事象	7 (21.2)	3 (9.1)	0 (0.0)	37 (25.3)	22 (15.1)	9 (6.2)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.3.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.2.1 改編)

表 2.5.5.6.6-3　　感染症の発現状況（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)				C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
感染症	2 (9.1)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (30.4)	10 (20.8)	4 (3.9)	0 (0.0)
重篤な感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (4.2)	1 (1.0)	0 (0.0)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.3.2, Table 14.1.4.1.3.4, 5.3.5.3.2 Table 4.2.3.1.1, Table 4.2.3.1.2, Table 7.1.1.1, Table 7.1.1.5 改編)

表 2.5.5.6.6-4　　感染症の重症度（プラセボ対照期）

	R788-1301 試験 R788 N=22、プラセボ N=12 n (%)						C788-047 及び C788-048 試験の統合解析 R788 N=102、プラセボ N=48 n (%)					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
Category	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo	R788	Placebo
感染症の有害事象	2 (9.1)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (22.5)	7 (14.6)	6 (5.9)	2 (4.2)	2 (2.0)	1 (2.1)

(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.5.2, 5.3.5.3.2 Table 4.3.2.1.1 改編)

2.5.5.6.7 血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症

1)　R788 投与期

R788-1301 試験において、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象は認められなかった。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象として一過性脳虚血性発作が 146 例中 1 例（0.7%）に認められ、重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は否定された。また、程度は軽度であり、治験薬に対する処置は行われなかった。

2) プラセボ対照期

R788-1301 試験において、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象は認められなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象は R788 群で 102 例中 1 例（1.0%）に認められ（R788 投与期と同一事象）、重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は否定された。また、程度は軽度であり、治験薬に対する処置は行われなかった。

一般的に血栓塞栓症の発現のリスク因子として、高齢、肥満などが知られており、ITP 患者はこれらに加えて脾摘施行、TPO 受容体作動薬投与による過剰な血小板数の増加がリスク因子として挙げられる。

ITP 患者を対象とした R788 の国内外の第 III 相臨床試験では、血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症の有害事象を認めたのは 1 例のみであり、発現頻度が低いことから、リスク因子について確認することはできない。なお、有効性（血小板数）においては、年齢、体重及び脾摘施行の有無、副腎皮質ステロイド併用の有無による大きな違いは認められていないことから、リスク因子となる可能性は低い。

TPO 受容体作動薬と同様に、本薬投与による過度の血小板数の増加がリスク因子となる可能性はあるが、本薬の作用機序は、ITP の抗血小板抗体産生の病的ループを遮断し、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が起こり難いと考えられる。また、Syk 自身が血小板を活性化させ、血栓形成に関与することが報告されており、Syk を阻害することで血栓の発現が抑制されることが非臨床試験により示されている[51),52)]。

実際に血小板数が 400000/μL を超えるオーバーシュートは、ロミプロスチムの国内長期継続投与試験では 29.5%（13/44 例）[53)]、エルトロンボパグの海外臨床試験では 17.9%（80/446 例）[54)]であったのに対して、本薬では国内外臨床試験において 1 例のみであった。なお、オーバーシュートを認めた被験者は、C788-048 試験で一過性脳虚血性発作を認めた被験者であるが、オーバーシュートと一過性脳虚血発作の発現タイミングは異なっており、アテローム性動脈硬化症の影響も考えられることから、過度の血小板増加がリスク因子となった可能性は低い。

以上より、R788 投与による血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症のリスクは低いと考えられるが、一般的に血小板数が正常範囲を超えると血栓塞栓症の発現リスクが高まることが知られていることから、添付文書の「7.用法及び用量に関連する注意」の項に血小板数が 250000/μL 超に増加した場合は、減量・休薬を検討することを記載し、「8. 重要な基本的注意」の項に異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載することにより、注意喚起することとした。また、国内外の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被験者を除外していたことから、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する被験者を対象とした臨床試験は実施されていないことを記載することとした。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 部分集団における有害事象

本項では海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の結果について記載した。

2.5.5.7.1.1 性別

プラセボ対照期中に発現した有害事象では、悪心、頭痛及び高血圧が女性で発現頻度が高かった。鼻出血の発現頻度は、男性と女性で同程度であったが、男性でプラセボ群に対し発現頻度が高かった。R788 投与期中に発現した有害事象では、悪心及び高血圧が女性で発現頻度が高かった。

注目すべき有害事象では、胃腸障害及び高血圧 SMQ が女性で発現頻度が高く、感染症が男性で発現頻度が高かった。薬剤性肝障害 SMQ 及び好中球減少症の発現頻度は、男性と女性で同程度であった。

個別の事象では発現頻度に差が認められた事象もあるが、全般的には男性と女性で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.7.1.2 年齢

プラセボ対照期に発現した有害事象では、下痢、鼻出血、浮動性めまい及び低カリウム血症が 65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現頻度が高かった。R788 群に認められた頭痛は、いずれも 65 歳未満の被験者に認められた。R788 投与期中に発現した有害事象では、頭痛及び上気道炎が 65 歳未満で発現頻度が高かった。

注目すべき有害事象では、高血圧 SMQ が 65 歳以上で発現頻度が高く、感染症及び薬剤性肝障害 SMQ が 65 歳未満で発現頻度が高かった。胃腸障害の発現頻度は、65 歳未満と 65 歳以上で同程度であったが、65 歳以上でプラセボ群に対し発現頻度が高かった。

全般的に年齢による発現頻度の差は認められていないが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、添付文書において患者の状態を観察しながら投与するよう一般的な注意喚起を行う必要があると考えられた。

2.5.5.7.2 腎機能

腎機能正常者 8 例、中等度腎機能低下者 8 例及び末期腎不全患者 8 例の合計 24 例を対象に腎機能低下者試験（D4300-009）を実施した。本試験の結果は以下のとおりであった。

- 末期腎不全患者及び中等度腎機能低下者における R406 の曝露は、腎機能正常者と比較して高くなかった（2.5.3.4）。
- 死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止及びその他の重要な有害事象は認められなかった。
- 有害事象の発現件数は、3 つの投与群間で同等であった。中等度の有害事象は、末期腎不全患者群で 1 例 1 件、中等度腎機能低下者群で 2 例 2 件、及び腎機能正常者群で 1 例 1 件認められた。ほとんどの有害事象は軽度であった。腎機能正常者群の 1 例に治験薬との因果関係があると判定された有害事象が認められた。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見については、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

腎機能障害は R788 の安全性に臨床的に問題となる影響を及ぼさず、腎機能に基づく用量調節は不要であると考えられた。

2.5.5.7.3 肝機能

肝機能正常者 8 例、軽度肝機能低下者 8 例、中等度肝機能低下者 8 例及び重度肝機能低下者 8 例の合計 32 例を対象に肝機能低下者試験（D4300-010）を実施した。本試験の安全性の結果は以下のとおりであった。

- 軽度及び中等度の肝機能低下者における R406 の曝露は、肝機能正常者と比較して高くなかった。重度の肝機能低下者では、非結合形 $AUC_{0-\infty}$（AUC_u）及び非結合形 C_{max}（$C_{max,u}$）は肝機能正常者の 1.7 及び 1.3 倍であった（2.5.3.4）。
- 死亡、有害事象による中止及びその他の重要な有害事象は認められなかった。
- 重度肝機能低下者群の 1 例に重篤な有害事象である肝性脳症の悪化が認められた。治験担当医師により高度と評価されたが、治験薬との因果関係はないと判定された。
- 有害事象の発現件数は、4 つの投与群間で同等であった。重度肝機能低下者群 1 例で中等度の有害事象が 1 件、肝機能正常者群 1 例で中等度の有害事象が 2 件認められた。上記の重篤な有害事象を除いたその他の有害事象はすべて軽度であった。軽度、中等度及び重度肝機能低下者群の各 1 例に治験薬との因果関係があると判定された有害事象が認められた。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見については、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

海外臨床試験における高用量投与時の安全性成績及び海外市販後の安全性報告を踏まえると、肝機能障害を有する慢性 ITP 患者に対して肝機能正常者と同様な用法・用量を設定した場合でも、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」、並びに「8. 重要な基本的注意」で注意喚起を行うことにより、実臨床下で想定される安全性上のリスクは適切に検出・管理可能であると考えられる。

一方、R406 の曝露が高くなると、12 週時にレスポンダー（12 週時の血小板数 50000/μL 以上）となる可能性が高くなることから（CTD 2.7.2.3.7.1）、重度の肝機能障害を有する ITP 患者では、曝露量が増加し、100 mg 1 日 2 回より低用量の開始用量でも有効性が得られる可能性はある。開始用量の減量に伴う血小板数の達成に要する期間への影響は不明であり、本薬に対する反応性は患者ごとに異なることから、一部の患者で十分な有効性が得られない可能性が否定できないものの、本薬の用量は血小板数及び症状に応じて調節可能であるため、開始用量を 100 mg 1 日 2 回より低用量としても、患者への不利益は小さいと考えられる。

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、初回投与量の減量を選択肢とし、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて、注意喚起を行うこととした。

2.5.5.7.4 B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスのキャリア又は既往感染者

R788-1301 試験では、B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアの患者又は既往感染者と想定される 7 例の被験者が登録された。本試験では、治験薬投与後の HBV DNA 量の測定は実施していないことから、R788 投与後の HBV の再増殖の有無は不明であるものの、肝炎などの有害事象の発現は認められなかった。また、7 例中 1 例に肝機能検査値上昇の有害事象を認めたが、軽度であり臨床症状も認められなかった。これらのことから、R788-1301 試験に登録された HBV キャリアの患者又は既往感染者において、HBV の再活性化を疑う事象の発現は認められてい

ないと考えられた。

厚生労働省研究班による前向き研究では、リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法による既往感染者からの HBV 再活性化の時期はいずれも治療開始後 6 ヵ月以内であったことが報告されている [55]。R788-1301 試験に登録された HBV のキャリアの患者又は既往感染者の治験薬の投与期間の範囲は 211～554 日（最小値～最大値：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データロック時点）である。HBV キャリアの患者又は既往感染者 7 例全例に 6 ヵ月を超える投与が実施されているにも関わらず、HBV の再活性化を疑う事象が認められていない。また、R788 の投与開始後に白血球数及び IgG に減少傾向が認められたものの、平均値は基準値範囲内の変動であったことに加え、R788 長期投与時において、Week 24 から Week 52 にかけて更なる白血球数及び IgG の減少は認められなかった。したがって、R788 の投与を継続したとしても再活性化リスクが増大する可能性は低いと考えられた。

C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアの患者又は既往感染者に関する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 の再活性化はまれであること及び HCV の再活性化で生じる肝炎で劇症化することはまれであることが報告されている [56),57)]。

以上のことから、本薬の作用機序、副腎皮質ステロイド及び免疫抑制剤による前治療及び併用の可能性、並びに好中球及び IgG の減少傾向が認められていることを踏まえると、本薬投与時の HBV 又は HCV の再活性化リスクを完全に否定することは困難であるものの、リスクは低いと考えられた。

本薬の投与に伴う HBV 及び HCV 再活性化リスクは低いことから、本薬の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であると考えられた。本薬の投与により肝機能障害があらわれることがあるため、HBV 及び HCV の再活性化の有無に関わらず、2 週間ごとに肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査の実施をするよう添付文書にて注意喚起しており、HBV 及び HCV の再活性化の兆候を確認することは可能であると考えられた。しかしながら、本薬の作用機序等から HBV 再活性化のリスクを完全に否定はできないこと及び HBV 再活性化による肝炎は劇症化しやすい [55]ことから、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に B 型肝炎ウイルス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い、B 型肝炎の再燃の徴候に注意するよう記載し、注意喚起することとした。なお、HCV 再活性化のリスクは低く、劇症化することはまれであることから添付文書で注意喚起することは不要とした。

2.5.5.7.5 薬物相互作用

In vitro 試験の結果を踏まえて、11 試験の薬物相互作用試験を実施した。

薬物相互作用試験の結果から、R788 の活性本体である R406 の薬物動態は、強い CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬により影響を受けることが確認され、R788 との併用によりシンバスタチン（CYP3A 基質及び BCRP 基質）、ジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（BCRP 基質）の薬物動態に影響を与えることが確認された（2.5.3.6）。

これらの薬物相互作用試験では、R788 の単独投与時及び併用投与時に有害事象の発現状況、程度などの安全性に臨床上問題となる事項は認められず、忍容性は良好であった。

以上より、添付文書の「併用注意」に以下の事項を設定し、注意喚起を行う必要があると考えられた。

– R788 と強い CYP3A 阻害薬との併用時には、患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて R788 の減量を考慮すること。
– R788 投与時は強い CYP3A 誘導薬を投与しないことが望ましい。
– R788 とシンバスタチン、ジゴキシン又はロスバスタチンとの併用時には、患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてこれら薬剤の減量を考慮すること。

2.5.5.7.6 妊婦及び授乳時の使用

非臨床試験では、雄ラットにおいて生殖能に有害な影響は認められなかったが、雌ラットにおいて受胎率のわずかな低下と着床後胚死亡率の増加が認められた。ラット及びウサギにおいて、胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重、並びに骨格及び内臓異常（変異及び奇形）が認められた。また、ラットにおいて、本薬が乳汁中に移行することが認められ、出生児の死亡率の増加及び発育遅延が認められた（2.4.4）。

臨床試験では、RA 患者又は ITP 患者を対象とした臨床試験から 15 例の妊娠が報告されており、転帰は健康な新生児の出産 3 例、早産 1 例、死産 1 例、自然流産 4 例、並びに人工妊娠中絶 6 例であった。

以上より、非臨床試験及び臨床試験で認められた事象を踏まえて、添付文書に以下の事項を設定し、注意喚起を行う必要があると考えられた。

– R788 の投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。
– 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
– 授乳しないことが望ましい。

2.5.5.7.7 小児等への投与

非臨床試験では、ラット及びマウスにおいて大腿骨頭の軟骨形成異常が認められた。幼若ウサギでは、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた（2.4.4）。

小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児における安全性及び有効性は確立されていない。

以上より、添付文書に小児等を対象とした臨床試験は実施していないことを記載することとした。

2.5.5.7.8 過量投与

R788 の過量投与に対する特異的な解毒剤はなく、透析によって排泄される R406 の量はごくわずかである。

ITP 患者を対象とした国内及び海外臨床試験の実施中に過量投与は認められなかった。健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験において、C406-001 試験では R406 を最大 600 mg 単回投与し、C788-001 試験では R788 を最大 400 mg 単回投与した。いずれの試験も忍容性に問題は認められなかった。

2.5.5.8 長期投与時の安全性

海外第 III 相臨床試験の R788 投与期に発現した有害事象は、プラセボ対照期に発現した有害事象と同様の傾向が認められ、長期投与により臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。また、有害事象の発現時期別の評価（2.7.4.2.1.1.3）において、投与期間の延長に伴い有害事象の発現頻度が減少する傾向が認められ、長期投与によって遅発的に発現する有害事象は認められなかった。

国内第 III 相臨床試験では、R788 長期投与時、R788 投与期のデータから、長期投与時における日本人 ITP 患者固有の新たな事象は認められず、遅発的に発現する有害事象も認められなかった。

2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

ITP 患者を対象とした国内及び海外第 III 相臨床試験では、以下の有害事象又は有害事象に伴う以下の検査値異常、異常所見、症状が発現した場合は、治験実施計画書で規定した管理方法（表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2 参照）に従い、治験薬の投与量の調節、あるいは有害事象に対する処置（降圧剤、止瀉薬など）を行った。

- ALT、AST 又はビリルビンの上昇
- 好中球数の減少
- 下痢の発現
- 血圧の上昇

臨床試験の実施中に認められた上記の有害事象の大部分は、治験実施計画書で規定した管理方法により効果的に管理され、R788 の投与が継続可能であったことが確認された。

2.5.5.10 海外における使用経験

既存治療で効果不十分な成人慢性 ITP 患者の血小板減少治療薬として、2018 年 4 月 17 日に米国で本薬の FDA 承認を取得し、2018 年 5 月 29 日に米国で販売が開始された（製品名：Tavalisse®）。また、既存治療が無効であった成人慢性 ITP 患者を対象として 2020 年 1 月 9 日に EU で EMA 承認を取得し、2020 年 7 月 1 日に EU で初めてドイツで販売が開始された（製品名：Tavlesse®）。その後、欧州をはじめ、各国で順次発売開始されている。

Periodic Safety Update Report を 5.3.6.1 に添付した。米国で承認を取得した 2018 年 4 月 17 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告された市販後の副作用として疑われた個別症例安全性報告（ICSR）は 1875 件であった。また、本薬の出荷量から、当該期間に投与された患者数は 2795 人年と推定された。

市販後に報告された有害事象及び全体的な安全性情報は、臨床試験で確認された本薬の安全性プロファイルに一致している。

2.5.5.11 安全性のまとめ

R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の結果から、R788 100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性が確認された。また、R788 の安全性プロファイルは、R788-1301 試験と海外第 III 相臨床試験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認められなかった。

- R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で認められた主な有害事象は、下痢、高血圧及び悪心であり、注目すべき有害事象は、胃腸障害（主に下痢、悪心及び腹痛）、肝機能障害（主にトランスアミナーゼ増加）及び好中球減少症が高頻度で認められた。
  - 胃腸障害は、プラセボ群に比べ R788 群で高頻度に発現したものの、多くが軽度又は中等度であり、これらの傾向に国内外で大きな違いは認められなかった。なお、重篤な副作用として下痢が認められたこと、R788 投与期の下痢の副作用発現率は高頻度であることから、添付文書において、重大な副作用に必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うよう記載し、注意喚起することとした。
  - 高血圧は、海外第 III 相臨床試験に比べ R788-1301 試験で高血圧の発現頻度が高かったものの、重症度に大きな違いは認められなかった。R788-1301 試験で重篤な高血圧は認められなかった。なお、重篤な副作用として海外で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、重要な基本的注意及び重大な副作用に記載し、定期的な血圧モニタリングを実施し、必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うよう注意喚起することとした。
  - 肝機能障害は、海外第III相臨床試験に比べR788-1301試験で発現頻度が高かったものの、重症度に大きな違いは認められなかった。なお、薬物関連肝障害 SMQ の副作用は高頻度に認められたことから、添付文書において、重大な副作用として記載し注意喚起するとともに、重要な基本的注意の項において定期的な血液検査を実施するよう注意喚起することとした。
  - 好中球減少症は、海外第 III 相臨床試験に比べ R788-1301 試験で発現頻度が高かったものの、重症度に大きな違いは認められなかった。また、R788-1301 試験で重篤な好中球減少症は認められなかった。なお、重篤な副作用として海外で発熱性好中球減少症が認められたことから、添付文書において、重大な副作用として記載し注意喚起するとともに、重要な基本的注意の項において定期的な血液検査を実施するよう注意喚起することとした。
  - 主な有害事象及び注目すべき有害事象は、いずれも通常の臨床モニタリングで容易に検出でき、内科的治療及び用量調節により管理可能であり、可逆的であった。
- 下痢、高血圧、肝機能障害及び好中球減少症の大部分は、治験実施計画書で規定した投与量調節の基準により管理され、R788の投与が継続可能であった。このことから、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項において、これらの事象が認められた際の対処方法の目安を記載することとした。
- 感染症の有害事象は、R788群とプラセボ群の副作用発現率に大きな違いは認められなかったが、重篤な副作用として肺炎が認められたことから、添付文書の重要な基本的注意及び重篤な副作用の項に、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うよう記載し、注意喚起することとした。
- 本薬の血栓症、塞栓症及び血栓塞栓症のリスク低いと考えられたが、一般的に血小板数が正常範囲を超えると血栓塞栓症の発現リスクが高まることが知られていることから、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項及び重要な基本的注意の項で注意喚起することとした。また、血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する被験者を対象とした臨床試験は実施し

ていないことを添付文書に記載することとした。

- 本薬の投与に伴う HBV 及び HCV 再活性化リスクは低いと考えられたが、本薬の作用機序等から HBV 再活性化のリスクを完全に否定はできないこと及び HBV 再活性化による肝炎は劇症化しやすいことから、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者に対して注意喚起することとした。
- 妊婦及び授乳に関する非臨床試験及び臨床試験で認められた事象を踏まえて、添付文書に以下の事項を設定し、注意喚起を行う必要があると考えられた。
  - R788 の投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。
  - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
  - 授乳しないことが望ましい。
- 小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児における安全性及び有効性は確立されていないことから、添付文書に小児を対象とした臨床検査は実施していないことを記載することとした。
- 年齢による有害事象の発現頻度の差は認められていないが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、添付文書において患者の状態を観察しながら投与するよう一般的な注意喚起を行う必要があると考えられた。
- 性別、腎機能低下、並びに軽度及び中等度の肝機能低下の程度については、特筆すべき注意事項は認められなかった。重度の肝機能低下者では、非結合形 $AUC_{0-\infty}$（AUC_u）及び非結合形 C_{max}（$C_{max,u}$）は肝機能正常者の 1.7 及び 1.3 倍であったことから、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、初回投与量の減量を選択肢とし、添付文書において、注意喚起をする必要があると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ITP は、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、脾臓の網内系細胞における血小板破壊の亢進及び骨髄における血小板産生の抑制により、血小板減少を来す後天性の自己免疫性疾患である。ITP では、網内系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大量に貪食することで、自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激する。マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立し、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持され [13]、それに伴い血小板の破壊が継続することが、ITP の病態の維持機構であると考えられる。

臨床症状は紫斑を主体として皮膚や粘膜に種々の出血症状を示す。特に血小板数が 10000/μL 未満の患者では重篤な出血症状の出現リスクが増大し、消化管出血や頭蓋内出血を呈する場合があることから、積極的な治療が必要となる [17]（詳細は 2.5.1.2 項を参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

本疾患の治療目標は、血小板数を正常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。本邦の ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版では、ITP の治療は、*H. pylori* 除菌療法による血小板増加効果のない患者及び *H. pylori* 陰性の患者のうち、出血のリスクの高い患者に対して施される。First line 治療は過剰な免疫反応を抑制することにより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。Second line 治療が無効もしくは合併症などにより施行困難であった難治性 ITP 症例に対しては、治療の必要性を十分検討した後に Third line 治療としてアザチオプリンやシクロスポリンなどの免疫抑制剤を考慮する [17]。

First line 治療の副腎皮質ステロイドは高い奏効率を示すものの、副作用として高血圧、糖尿病、免疫能低下などが知られており、長期使用による骨粗鬆症、動脈硬化促進による心血管イベント等が懸念されることから、寛解後に減量又は投与を中止する必要がある。その結果、有効例であっても減量・中止後に再燃することが多く、副腎皮質ステロイドを中止できる症例は 10%～25%とされる [17]。

Second line 治療の TPO 受容体作動薬は、血小板数増加効果は高く、出血症状を良好にコントロールできる薬剤であるものの、その作用機序から血小板数を過剰に増加し、血栓塞栓症を発現するリスクがある。また、骨髄のレチクリン線維の増加、骨髄線維症の誘発及び骨髄異形成症候群における白血病の誘発の発現などの懸念がある。一部の患者においては、TPO 受容体作動薬の投与中止後に血小板数が急激に減少し、出血症状が発現するリバウンド現象や投与中に血小板数が大きく変動し血小板の管理が困難となることが報告されている [23]。

リツキシマブは、治療期間が短いことが特徴であるものの、有効性は他の ITP 治療薬と比べて低く、海外のプラセボ対照試験ではプラセボ群に対して統計的な有意差が認められず、海外

では慢性 ITP の適応症で承認されていない。また、国内非盲検第 III 相臨床試験でも事前に設定した有効性評価の基準を満たさなかった。安全性では、リツキシマブの初回投与時に約 90%の患者で Infusion reaction が認められることが報告され、末梢血リンパ球の減少や、免疫グロブリンの減少に起因した感染症の発現や悪化が認められることが添付文書で注意喚起されている。その他、B 型肝炎ウイルスの再活性化や進行性多巣性白質脳症の発症の報告もあり、安易な使用は推奨されていない[58]。

脾摘は、有効率が高い治療法ではあるものの、消化管癒着によるイレウス、血栓症、感染症などの合併症が多く、術後は生涯にわたる重篤な感染症発症のリスクがあることから、近年脾摘施行率は徐々に低下傾向にある[11]（詳細は 2.5.1.2 項参照）。

R788 は、Syk の活性を阻害することで、マクロファージに発現する Fcγ 受容体を介したシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を抑制する新たな作用機序を有する薬剤である。また、R406 は B 細胞に発現する B 細胞受容体のシグナル伝達を抑制することが *in vitro* 試験により確認されていることからも、B 細胞における抗血小板自己抗体の産生を直接的に抑制する可能性がある。R788 は、ITP の病態維持機構であるマクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループを直接抑制することで、既存療法とは異なる作用機序を示す治療薬である。また、First line として使用され、原因療法的な治療に位置付けられる副腎皮質ステロイドは、主に、1) 抗体が結合した血小板の網内系での破壊の抑制、2) 抗血小板自己抗体産生の抑制、3) 骨髄内におけるマクロファージあるいは細胞傷害性 T 細胞による巨核球破壊の抑制、を介して ITP に対して効果を示すことが知られている[17]。副腎皮質ステロイドは、高用量・長期間投与により、免疫能低下による感染症、糖尿病、消化性潰瘍、高血圧、脂質異常症及び骨粗鬆症等のリスクがあることから、その投与方法は「プレドニゾロン 0.5～1.0 mg/kg/日を 2～4 週間経口投与した後、血小板数の増加の有無にかかわらず、8～12 週間かけて 10 mg/日以下まで漸減する」とされている。副腎皮質ステロイドでは、約 80%の症例が血小板数 30000/μL 以上に増加するが、ステロイド減量に伴い血小板数は減少し、ステロイドを中止できる症例は 10～25%である[17]。本薬は上記のうち 1)及び 2)の作用を有することから、ステロイドが奏効するが、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、共通の作用機序を有する R788 を選択することは合理性があると考えられる。

本邦の ITP 治療参照ガイドには、First line 治療の副腎皮質ステロイドにて治療目標を達成できない又はステロイド不耐容である患者は Second line 治療に移行するが、Second line 治療における優先順位はなく、それぞれの治療法の長所及び短所を勘案し、個々の患者の状態に合わせて選択するよう示されている。本薬はより早い治療ラインで使用した場合に、より高い奏効率が認められている[50]。本薬のように ITP の根本的な治療となる新規作用機序を有する薬剤を Second line 治療として早期より使用することは有益であり、Second line 治療の新たな選択肢として位置づけられると考えられる。また、本薬は既存の Second line 治療とは異なる作用機序を有するため、既存の ITP 治療薬で効果不十分又は副作用により使用できない患者に対しても有用な薬剤となり得ると考えられる（詳細は 2.5.1.3 項を参照）。

2.5.6.2 ベネフィット

1) ITP の病態維持機構である抗血小板自己抗体産生の病的ループを遮断し、自己免疫病態を是正し得る、既存療法とは異なる作用機序を有する薬剤である。

ITP では網内系マクロファージが抗血小板抗体によりオプソニン化された血小板を大量に貪食することで、自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激する。マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立し、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されることが、ITP の病態の根本であると考えられる。ITP の病態を是正するためにはこの病的ループの遮断が有効な治療法となる。たとえば、*H. pylori*（ピロリ菌）感染がマクロファージにおける抑制性 Fcγ 受容体である FcγRIIb サブタイプの発現を低下させることで病的ループを促進することが報告されている [13]。本邦の ITP 治療参照ガイドではピロリ菌の除菌療法を最優先で行うことが推奨されており [17]、ピロリ菌除菌有効例では抗血小板自己抗体産生が抑制され、自己免疫病態が是正されることが報告されている [15), 17)]。また、*in vitro* 試験において T 細胞、B 細胞協調作用に重要な CD40-CD40L シグナルを阻害すると抗血小板自己抗体産生が抑制されることが示され、その効果は難治性 ITP を対象とした臨床試験でも確認されている [59)]。

R788 はマクロファージの活性型 Fcγ 受容体である FcγRI 及び FcγRIII サブタイプのシグナルを抑制することでマクロファージによる血小板の貪食及び破壊を抑制する。また、本薬は B 細胞受容体のシグナル伝達を阻害する作用を有することが確認されている。これより、本薬は ITP の病態維持機構である抗血小板自己抗体産生の病的ループを遮断し、自己免疫病態を是正し得る、既存療法とは異なる作用機序を有する薬剤であり、新しい治療選択肢を提供できると考えられる。

2) 既存の ITP 治療薬の臨床試験と比べて難治性の高い ITP 患者が多く含まれる患者集団で実施した本薬の臨床試験において、持続した有効性（Durable response）を評価できる主要評価項目 Stable platelet response にてプラセボと比較して有意に高かった。

慢性 ITP 患者 34 例を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）において、主要評価項目である Stable platelet response（Week 14～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）の達成割合は、プラセボ群 0%に対して本薬群 36.4%（8/22 例）であり、本薬群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、P=0.030）。また、同試験デザインにて持続性/慢性 ITP 患者 150 例を対象に実施した海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）において、Stable platelet response の達成割合は、C788-047 試験ではプラセボ群 0%（0/25 例）に対して本薬群 17.6%（9/51 例）（Fisher's Exact 検定、P=0.0261）、C788-048 試験ではプラセボ群 4.2%（1/24 例）に対して本薬群 18.0%（9/50 例）（Fisher's Exact 検定、P=0.1519）、C788-047 試験と C788-048 試験の統合解析ではプラセボ群 2.0%（1/49 例）に対して本薬群 17.8%（18/101 例）（Fisher's Exact 検定、P=0.0072）であり、C788-047 試験及び統合解析にてプラセボに対する本薬の優越性が検証された。R788-1301 試験において、海外第 III 相臨床試験と同等以上の Stable platelet response の達成割合が認められたことから、日本人 ITP 患者に対する本薬の有効性は確認されたと考えられた。

なお、本薬の海外第 III 相臨床試験は 2014 年 7 月より開始され、R788-1301 試験は 2019 年 12

月より開始されている。本薬の国内外第 III 相臨床試験が実施された時点で、ITP の Second line 治療薬として使用される TPO 受容体作動薬やリツキシマブが各試験実施国で市販されており、本薬の国内外臨床試験にはこれらの既存の ITP 治療薬使用例が半数以上含まれていることから、既存の ITP 治療薬の臨床試験と比較して、難治性の高い ITP 患者が多く組み入れられた可能性がある。

また、本薬の主要評価項目である Stable platelet response は、投与期間 24 週間の全 12 回の来院のうち後半 6 回の来院時の血小板数を評価対象とした項目であり、6 回のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上を達成する必要がある。既存の ITP 治療薬の臨床試験で用いられた投与終了時 1 時点のみの血小板数を評価対象とした評価項目と比べて、達成条件が厳しく、より臨床的意義の高い持続した有効性（Durable response）を評価できる項目である。

これより、本薬の臨床試験において、既存の ITP 治療薬の臨床試験と比較して、より難治性の高い ITP 患者を対象に、より臨床的意義の高い Durable response を示せたことから、本薬の有効性は高いと考えられる。

3) 副次評価項目及び出血症状の評価においても本薬の有効性が示されており、特にレスポンダーでは出血症状の発現頻度及び救済薬の使用頻度の減少が認められている。

国内外第 III 相臨床試験において様々な側面から本薬の有用性を検討した。R788-1301 試験において投与早期の反応性を評価した Overall response（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）を達成した被験者は、本薬群 45.5%（10/22 例）及びプラセボ群 0%であり、本薬群で高かった。海外第 III 相臨床試験では Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板が 50000/μL 以上、Post hoc 解析）の達成割合は、C788-047 試験では本薬群 37.3%（19/51 例）及びプラセボ群 8.0%（2/25 例）（Fisher's Exact 検定、P=0.0070）、C788-048 試験では本薬群 48.0%（24/50 例）及びプラセボ群 20.8%（5/24 例）（Fisher's Exact 検定、P=0.0407）、これら 2 試験の統合解析では本薬群 42.6%（43/101 例）及びプラセボ群 14.3%（7/49 例）（Fisher's Exact 検定、P=0.0005）であり、いずれの臨床試験においてもプラセボ群と比較して本薬群で有意に高かった。

12 週時及び 24 週時における血小板反応の達成割合（血小板数 50000/μL 以上）は国内外第 III 相臨床試験でプラセボ群と比較して本薬群で高かった。また、治験薬投与開始時の血小板数が 15000/μL 未満の被験者における血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL の増加の達成割合でも、国内外第 III 相臨床試験でプラセボ群と比較して本薬群で高かった。

海外第 III 相臨床試験においては、出血事象の発現状況や救済薬の使用状況を有効性評価項目として評価した。中等度又は高度の出血関連事象は、C788-047 試験では本薬群 11.8%（6/51 例）及びプラセボ群 20.0%（5/25 例）、C788-048 試験では本薬群 8.0%（4/50 例）及びプラセボ群 12.5%（3/24 例）、これら 2 試験の統合解析では本薬群 9.9%（10/101 例）及びプラセボ群 16.3%（8/49 例）であった。重篤な出血関連事象は C788-047 試験では本薬群 5.9%（3/51 例）及びプラセボ群 12.0%（3/25 例）、C788-048 試験では本薬群 4.0%（2/50 例）及びプラセボ群 8.3%（2/24 例）、統合解析では本薬群 5.0%（5/101 例）及びプラセボ群 10.2%（5/49 例）であり、プラセボ群と比較して本薬群で約 50%低かった。重篤な出血関連有害事象は、Stable platelet response のレスポンダー18 例では認められず、Stable platelet response のレスポンダーを

除く Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）のレスポンダー25 例（以下、その他のレスポンダー）では「免疫性血小板減少性紫斑病（因果関係はおそらく関連なし）」が 1 件認められたのみであった。これに対し、ノンレスポンダーでは 7%（4/58 例）及びプラセボ群では 10%（5/49 例）認められた。救済薬を必要とした被験者の割合は、C788-047 試験では本薬群 41.2%（21/51 例）及びプラセボ群 52.0%（13/25 例）、C788-048 試験では本薬群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 37.5%（9/24 例）、これら 2 試験の統合解析では本薬群 29.7%（30/101 例）及びプラセボ群 44.9%（22/49 例）であり、プラセボ群で本薬群と比較して救済薬の使用割合が高かった。Stable platelet response のレスポンダー17%（3/18 例）、その他のレスポンダー16%（4/25 例）、ノンレスポンダー40%（23/58 例）及びプラセボ群 45%（22/49 例）であり、本薬に対して血小板数増加反応を示した被験者では救済薬の使用が減少した。

国内外第 III 相臨床試験においてプラセボから本薬に切り替えて投与した際の有効性を検討した。R788-1301 試験にて第 I 期プラセボに割り付けられ、第 II 期に移行して R788 を投与した 11 例の Sustained stable platelet response（治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持）の達成割合は、第 I 期及び第 II 期でそれぞれ 0.0%（0/11 例）及び 18.2%（2/11 例）であり、本薬に切替え投与後に奏効率の上昇が認められた。C788-049 試験にて先行試験（C788-047 又は C788-048 試験）でプラセボに割り付けられ、C788-049 試験に移行した 44 例における先行試験及び C788-049 試験の Sustained stable platelet response は、それぞれ 2.3%（1/44 例）及び 22.7%（10/44 例）であり、本薬に切替え投与後に有意な奏効率の上昇が認められた（McNema 検定、P=0.0039）。また、先行試験でプラセボに割り付けられた被験者のうち、本薬投与 12 週以内に血小板反応が認められ、その後 12 ヵ月間にわたり血小板反応を維持した 6 例における血小板反応の持続期間（中央値）は 1743 日超であり、プラセボからの切替え投与においても長期にわたる有効性が確認された。

以上より、様々な側面から血小板数の増加効果を評価した副次評価項目においても、本薬においてプラセボを上回る有効性が一貫して認められ、本薬のレスポンダーでは、重篤及び高度な出血事象の発現、救済薬使用頻度を抑えることが可能であった。本薬は血小板数増加効果並びに、それに伴う出血事象の減少、救済薬使用頻度の減少を示す有用な薬剤であることが確認された。

4) 早い治療ラインで使用することでより高い奏効率を示すが、既存の ITP 治療の有無によらず有効性を示す。

上記 2)に記載したとおり、本薬の国内外臨床試験においては既存の ITP 治療薬の臨床試験と比べて難治性の高い ITP 患者が対象となっている可能性がある。TPO 受容体作動薬及びリツキシマブの臨床試験と同様に、副腎皮質ステロイド使用後の Second line 治療として本薬を投与したときの有効性を国内第 III 相臨床試験（R788-1301）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の Post hoc 解析にて評価した。その結果、R788-1301 試験では、First line 治療であるステロイド（免疫グロブリン製剤の使用は不問）使用後に Second line 治療として本薬を使用した被験者（Second line 使用例）14 例及び Third line 治療以降に本薬を使用した被験者（Third line 以降使用例）19 例における奏効率（いずれかの来院において血小板数が 50000/μL 以上を達成）は、それぞれ 78.6%（11/14 例）及び 36.8%（7/19 例）であった。また、

海外第 III 相臨床試験では、Second line 使用例 32 例及び Third line 以降使用例 113 例における奏効率は、それぞれ 78%（25/32 例）及び 48%（54/113 例）であり [50]、国内外のいずれの臨床試験においても Second line 使用例で高かった。また、海外第 III 相臨床試験において、Second line 使用例では Third line 以降使用例に比べて出血関連事象の発現頻度が低かった（それぞれ 28 及び 45%）。

一方で、本薬の海外第 III 相臨床試験において、本薬は年齢、性別、投与開始時の血小板数、既存の ITP 治療の有無（脾摘の有無、TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用の有無）、ITP の罹病期間などの被験者背景によらず有効性を示した。

以上より、本薬を Second line 治療として使用した場合に、Third line 治療以降で使用した場合と比較してより高い奏効率を示すことから、本薬はより早い治療ラインで使用することが望ましいと考えられる。一方で、海外臨床試験の部分集団解析にて既存 ITP 治療の有無によらず有効性が示されていることから、TPO 受容体作動薬やリツキシマブにて効果不十分であった患者に対しても効果を示す可能性がある。このように、新たな作用機序を有する本薬を Second line 治療の新たな選択肢として早期より使用することは有益であることに加えて、既存の ITP 治療で効果不十分な患者に対しても効果が期待できることから、本薬を医療現場へ提供することは多くの ITP 患者にとって有益であると考えられる。

5) 本薬は長期間にわたり継続した血小板増加効果を示し、ステロイドを減量又は中止することができる。

R788-1301 試験の第 I 期で本薬群に割り付けられた 22 例において長期投与時（最大 52 週間）の有効性及び安全性を評価した結果、血小板数の維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 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 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）の中央値は、309 日（範囲：113～358 日）であった。また、第 I 期から第 III 期以降も継続して R788 を投与している被験者のうち、血小板数が 28 日以上連続して 50000/μL 以上を達成した 8 例における血小板数の維持期間（中央値）は、334 日（範囲：113～701 日）であり、長期にわたり安定して血小板数を維持している。ITP 患者の罹病期間を調査した疫学調査結果は現時点では存在しないものの [60]、本薬及び既存の ITP 治療薬の国内臨床試験における対象患者の平均罹病期間はいずれも 5 年を超えている [32),61)]。本薬の治療対象となる慢性 ITP 患者は長期間にわたり疾患に苦しんでいることから、その治療の効果は長期間維持されることが重要である。各治療の効果の持続期間の定義が異なるため、一律に評価を行うことは難しいが、効果持続の観点での既存の Second line 治療との比較においても、本薬は有用であると考えられる。なお、参考までにエルトロンボパグの海外試験（TRA105325/EXTEND）の持続的な有効性が得られる患者割合と比較するために、R788 の海外第 III 相試験（C788-047、048、049 試験）に登録された患者のうち C788-049 試験に移行した患者において、エルトロンボパグの海外試験と同様に血小板数の維持期間ごとの患者割合を算出した [62]。血小板数の維持を認めた患者割合は 52 週間まではエルトロンボパグの方が高かったが、104 週間以上の血小板数の維持を認めた患者割合はエルトロンボパグでは 20%（37/185 例）であったのに対して、R788 では 37%（17/46 例）であった。また、評価対象例数は少ないものの、R788 では 104 週以降も 30%以上の維持割合を示した。

R788-1301 試験では、本薬投与により血小板数が 50000/μL 以上に安定した被験者においては、第 II 期以降に、併用可能 ITP 治療薬として投与している副腎皮質ステロイドを減量又は中止できるデザインとした。副腎皮質ステロイドを使用していた 14 例のうち、第 II 期移行後に血小板数が 50000/μL 以上に安定していたためステロイドを減量又は中止できた被験者は 7 例であった。高用量の副腎皮質ステロイドを長期間投与することは副作用の観点から望ましくないことが知られており、本邦の ITP 治療の参照ガイドにおいても、ステロイド治療により血小板数が一定数以上に安定した際は、プレドニゾロン 10 mg/日以下の維持量で経過を観察し、薬剤による副作用の軽減を含めた QOL を良好に保つことを目標とすることが推奨されている。本薬との併用により、早期にステロイドを減量又は中止できることは臨床的意義が高いと考えられる。また、海外第 III 相検証試験からの移行例 123 例を対象に実施した海外第 III 相継続投与試験において、本薬の投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成した 57 例（46.3%）における血小板反応の維持期間は 127.0 日（中央値）であり、それらの被験者のうち、その後 12 ヵ月間にわたって血小板反応を維持した 19 例（15.4%）における血小板反応の持続期間は 1743 日超（中央値）であった。本薬は長期にわたり継続した血小板増加効果が認められ、特に著効例においては 4 年を超える効果の継続が認められた。

以上より、本薬は長期にわたり血小板数の維持作用を示し、併用使用している副腎皮質ステロイドを減量又は中止が可能であった被験者が認められたことから、副腎皮質ステロイドによる副作用の軽減に寄与すると考えられた。

6) 本薬の長期投与による安全性プロファイルは良好であり、長期投与において感染症のリスクを増大させない。また、TPO 受容体作動薬で認められる過剰な血小板数増加に起因する血栓症のリスク及びリバウンド現象のリスクを軽減できる可能性がある。

国内外臨床試験ともに、長期投与により遅発的に発現頻度が高くなる事象はなく、長期投与による安全性プロファイルは良好であった。本薬は、マクロファージ及び B 細胞に作用することで、ITP におけるマクロファージ、T 細胞及び B 細胞による抗血小板自己抗体の過剰産生の病的ループを是正する薬剤である。国内第 III 相臨床試験において、24 週までに IgG は若干低下したものの、基準値内（870～1700 mg/dL）の変動であり、24 週から 52 週かけて更なる IgG 低下は認められなかった。また、IgM 及び IgA は大きな変動は認められなかったことから、本薬投与による免疫グロブリンへの影響は小さいと考えられた。さらに、長期投与時において感染症の有害事象発現が高くなる傾向はないことから、本薬投与により感染症のリスクが増大する可能性は低いと考えられた。

ITP は元々軽度な血栓形成促進性疾患であり、さらに ITP の治療として実施される脾摘、長期間のステロイド及び TPO 受容体作動薬の使用は血栓症のリスク要因であることから、ITP 患者は血栓症の発現リスクが高いことが知られている [63), 64)]。本薬の作用機序は、ITP の抗血小板抗体産生の病的ループを遮断し、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が起こり難いと考えられる。また、Syk 自身が血小板を活性化させ、血栓形成に関与することが報告されており、Syk を阻害することで血栓の発現が抑制されることが非臨床試験により示されている [51), 52)]。本薬の国内外臨床試験においても、Stable platelet response 又は Overall response のレスポンダーのうち、血栓塞栓の有害事象を発現した被験者及び投与期間中に血小

板数が 40 万/μL 以上のオーバーシュートを認めた被験者は 1 例のみ（同一症例にて発現したが、血栓塞栓の有害事象とオーバーシュートの発現タイミングは異なる）であった。これより、本薬はこれまでに高齢や脾摘施行により血栓症のリスクが高く、ステロイドや TPO 受容体作動薬の長期使用に懸念があった ITP 患者に対しても安全に使用できる薬剤であると考えられる。

TPO 受容体作動薬はその作用機序から、内因性 TPO の分泌量が減少することが知られており、TPO 受容体作動薬の投与中止後に、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の発現頻度が上昇するリバウンド現象が報告されている [23)]。また、血小板産生を亢進し、血小板数を増加させるものの、ITP の病態の根本である抗血小板抗体産生亢進の病的ループを抑制しないことから、TPO 受容体作動薬投与中に血小板数が大きく増減することが報告されている [23)]。本薬はマクロファージによる血小板の貪食・破壊を抑制する作用であることから、これらのリバウンド現象や血小板数の大きな増減は発現し難いと考えられる。国内第 III 相臨床試験の休薬期を実施した 12 例において、休薬後にほとんどの被験者で血小板数は減少するものの、既存の TPO 受容体作動薬の臨床試験と同様の基準（血小板数 10000/μL 未満かつベースラインから 10000/μL 以上減少した被験者の割合）で休薬後の血小板減少を評価した結果 [65)]、同基準に該当する症例はなく、急激な血小板数減少は認められなかった。また、休薬期間中に出血関連有害事象の発現も認められなかったことから、本薬休薬後にリバウンド現象を発現する可能性は低いと考えられる。

以上より、本薬は日本人 ITP 患者において長期投与による特定の安全性上のリスクはなく、安全性プロファイルは海外と同様であった。また、本薬の作用機序から、他の ITP 治療薬で懸念される血栓症リスク、リバウンド現象及び血小板数の大きな増減は発現し難く、これらの懸念事項により他の ITP 治療薬にて十分な治療が行えない患者に対して、有用な選択肢を提供できると考えられる。

7) 経口投与であり、食事の影響を受けないため、アドヒアランス向上に寄与する。

本薬は経口投与であり、食事の有無に関わらず服薬可能であることから、患者のアドヒアランス向上に寄与すると考えられる。また、血小板数や有害事象の発現状況により投与量を調節でき、TPO 受容体作動薬で認められるリバウンド現象やリツキシマブで認められるインフュージョンリアクションなどの懸念がないことから利便性に優れている。

2.5.6.3 リスク

1) 本薬投与に起因する有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、本薬の休薬・減量、処置によりコントロール可能である。

国内外臨床試験において、下痢、血圧上昇、肝機能障害及び好中球数減少が高頻度に認められた。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、本薬の休薬、減量又は処置によりコントロール可能であった。海外の添付文書ではこれらの事象に対して定期的なモニタリングを行うよう注意喚起がされており、これらの事象が発現した場合は、症状に応じて本薬の減量、休薬、中止又はその他の適切な処置を講じることが記載されている。

臨床試験成績及び海外の添付文書を踏まえて、添付文書（案）の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が認められた際の対処方法の目安を、「8. 重要な基本的注意」の項に、血圧上昇、肝機能障害及び好中球数減少に関する注意

喚起を記載することとした。

2) 妊娠中及び授乳中の患者における本薬の曝露により、胎児及び新生児に対する発生毒性及び発育毒性の可能性がある。

本薬の臨床試験（ITP 以外の疾患を対象とした試験を含む）において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。また、動物実験（ラット及びウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重、並びに骨格及び内臓異常（変異及び奇形）が報告されている。

動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラット）において、新生児の死亡率の増加、低体重、並びに骨格及び内臓異常（変異及び奇形）が報告されている。

ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていないものの、動物実験（ラット）において受胎率の低下が報告されていることから、本薬は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。

以上の非臨床及び臨床試験成績を踏まえて、添付文書（案）の「2. 禁忌」の項に「妊娠又は妊娠している可能性のある女性」を設定した。また、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」における「9.4 生殖能を有する者」の項に「妊娠可能な女性に対しては、本剤による治療開始前に妊娠の有無を確認すること。本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月以上は適切な避妊を徹底するように指導すること。」、「9.5 妊婦」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。」及び「9.6 授乳婦」の項に「授乳しないことが望ましい。本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月以上は授乳を行わないように指導すること」とそれぞれ記載し、注意喚起を行うこととした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

R788 は経口投与可能な新規低分子 Syk 阻害薬である。本薬はマクロファージに発現する活性型 Fcγ 受容体及び B 細胞に発現する B 細胞受容体におけるシグナル伝達を抑制することで、マクロファージによる血小板の貪食及び破壊を抑制する。ITP 病態の維持機構は抗血小板自己抗体の過剰な産生が持続する病的ループの亢進であり、本薬はこの病的ループを遮断し、自己免疫病態を是正し得る作用機序を有する新しい治療薬選択肢になると考えられる。

国内外第 III 相臨床試験では、慢性 ITP 患者に対する持続的な血小板増加作用及び出血症状の減少が認められた。また、本薬投与により下痢、高血圧、肝機能検査値異常及び好中球減少などの特徴的な副作用の発現が認められたものの、多くは軽度又は中等度であり、本薬の減量、休薬、中止又はその他の処置によりコントロール可能であった。安全性プロファイルは良好であり、日本人 ITP 患者に対する特定の安全性上のリスクは認められなかった。

本薬は ITP 病態の維持機構である血小板破壊を抑制する新規作用機序を有する薬剤であり、より早い治療ラインで使用することで、より高い奏効率が認められていることから、Second line 治療の新たな選択肢として早期より使用することが有用と考えられる。本薬はステロイドと一部共通の作用機序を有することから、ステロイドが奏効するが、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、R788 を選択することは合理性があると考えられる。また、既存の ITP 治療の有無によらず有効性を示し、その作用機序から既存の ITP 治療薬で懸念されている血栓症のリスクやリバウンド現象、血小板数の大きな増減などが発現し難いと考えられることから、

他の ITP 治療薬で効果不十分な患者に対する新たな治療選択肢としても有用と考えられる。経口剤で食事の有無によらず服用でき、血小板数や有害事象の発現状況により用量を調整できることから、利便性に優れた薬剤であると考えられる。

「2.5.6.3 リスク」に挙げられた各種事象については、添付文書（案）での注意喚起により最小化できると考えられる。また、臨床試験成績や海外製造販売後の自発報告データからは、本薬における感染症のリスクや重度の肝機能障害患者に対する安全性上のリスクは低いと考えられるものの、本薬の作用機序を勘案するとこれらのリスクは完全には否定できないことから、特定の患者集団（血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、重度の肝機能障害患者）に対する注意喚起を添付文書（案）に記載する。

以上より、新たな作用機序を有する本薬の特性、その有効性及び安全性プロファイルより、本薬は慢性 ITP 患者に対する Second line 治療の新たな選択肢として有用であると考えられる。

2.5.7 参考文献

1) Newland A, Lee EJ, McDonald V, et al. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2018;10(1):9-25.

2) Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2019;133(19):2027-30.

3) Davidzohn N, Biram A, Liat Stoler-Barak L, et al. Syk degradation restrains plasma cell formation and promotes zonal transitions in germinal centers. J Exp Med. 2020;217(3).

4) Inagaki Y, Hayakawa F, Hirano D, et al. PAX5 tyrosine phosphorylation by SYK co-operatively functions with its serine phosphorylation to cancel the PAX5-dependent repression of BLIMP1: A mechanism for antigen-triggered plasma cell differentiation. Biochem Biophys Res Commun. 2016;475(2):176-81.

5) Roders N, Herr F, Ambroise.G, et al. SYK inhibition induces apoptosis in germinal center-like B cells by modulating the antiapoptotic protein myeloid cell leukemia-1, affecting B-cell activation and antibody production. Front Immunol. 2018;9:787.

6) Colonna L, Catalano G, Chew C, et al. Therapeutic targeting of Syk in autoimmune diabetes. The Journal of Immunol. 2010;185:1532-43.

7) 難病情報センター．特発性血小板減少性紫斑病 認定基準 概要･診断基準等 [homepage on the Internet]．東京：公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター [cited 令和 3 年 9 月]．Available from http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/063-201704-kijyun.pdf

8) 冨山佳昭．ITP－最新の話題－．臨床血液．2017;58(5):537-41.

9) 藤村欣吾．特発性血小板減少性紫斑病．日本内科学会雑誌．2009;98(7):1619-26.

10) 桑名正隆．ITP の診断と治療．血栓止血誌．2008;19(2):199-201.

11) 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究 平成 29 年度 総括分担研究報告書

12) Cohen YC, Dijulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160(11):1630-8.

13) 桑名正隆．免疫性血小板減少症．最新医学．2013;68：1362-70.

14) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2009;7(2):322-9.

15) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2006;91(10):1436-7.

16) 冨山佳昭．自己免疫性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法．血液内科．2012;65(6):832-7.

17) 柏木浩和、桑名正隆、羽藤高明、他．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．臨床血液．2019;60(8):877-96.

18) 厚生労働省衛生行政報告例（令和元年度末現在）

19) Depré F, Aboud N, Ringel F, et al. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. Transfus Med Hemother. 2016;43:375-9.

20) Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, et al. Response loss and development of neutralizing antibodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: a case series. European Journal of Haematology. 2016;96:101-3.

21) Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? Am J Hematol. 2016;91(1):39-45.

22) 池田康夫 編. トロンボポエチン受容体作動薬のすべて. 東京. 先端医学社. 2012;62-86.

23) Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1112-23.

24) Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow up. Haematologica. 2014;99(5):937-44.

25) Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. Crit Rev Oncol/Hematol. 2011;77:172-83.

26) レボレード®錠 申請資料概要（2010 年 10 月 27 日承認）. M2.7.4. p. 91.

27) Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. SeminHematol. 2010;47(3):289-98.

28) ロミプレート皮下注 250μg 調整用に係る医薬品リスク管理計画書（2021 年 6 月提出）.

29) Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K et al. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti-aIIbb3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists. Br J Haematol, 2020;189(4):760-71.

30) 柏木浩和、西浦伸子. 慢性 ITP 患者における血小板機能. 血栓止血誌. 2020;31(5):498-504.

31) 石田陽治、高見昭良、半下石明、他. 自己免疫性血液疾患の治療のポイント. 日内科会誌 2014;103:1677-88.

32) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. Int Hematol. 2015;102:654-61.

33) リツキサン® 点滴静注 添付文書（2021 年 4 月改訂）

34) Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (RITP trial): a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1653-61.

35) Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119(6):1356-62.

36) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 リツキシマブ（遺伝子組換え）慢性特発性血小板減少性紫斑病.

37) Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119(25):5989-95.

38) Rørholt M, Ghanima W, Farkas DK. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy-a Danish population-based cohort study from 1996-2012. Haematol. 2017;102(8):1333-41.

39) 池田正考、関本貢嗣、瀧口修司、他. 腹腔鏡下脾臓摘出術後に門脈、脾静脈血栓症を合併した 1 例. 日本外科系連合学会誌. 2001;26(6):1497-500.

40) 楠元規生、黒木昌幸、梅北邦彦、他. 脾臓摘出 22 年後に発症した overwhelming postsplenectomy infection. 感染症学雑誌. 2009;83(3):261-5.

41) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.

42) Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. Hematology. 2016(1):698-706.

43) Lambert MP and Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood.2017;129(21):2829-35.

44) Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI.

Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1-30.

45) Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.

46) Bussel JB, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30.

47) Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019;94(5):546-53.

48)「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」. 薬生薬審発 0723 第 4 号. 平成 30 年 7 月 23 日.

49) THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTC INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS E14, INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 12 May 2005.

50) Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(6):933-8.

51) Andre P, Morooka T, Sim D, et al. Critical role for Syk in responses to vascular injury. Blood. 2011;118:5000-10.

52) van Eeuwijk JMM, Stegner D, Lamb DJ, et al. The Novel Oral Syk Inhibitor, Bl1002494, Protects Mice From Arterial Thrombosis and Thromboinflammatory Brain Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:1247-53.

53) ロミプレート®皮下注 250 μg 調整用 医薬品インタビューフォーム. 2021 年 4 月改定（第 4 版）

54) レボレード®錠 審議結果報告書. 平成 22 年 9 月 2 日.

55) B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）2022 年 6 月.

56) Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2012 Jan 24;9(3):156-66.

57) 楠本 茂、田中 靖人. 免疫抑制剤使用時の肝炎ウイルス再活性化. 日内会誌. 2014;103(7) :1645-53.

58) Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019;104:1124-35.

59) Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2004;103:1229-36.

60) Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. Front. Pediatr. 2016 Oct 19 ;4:102.

61) Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. Int J Hematol. 2011;94:71–80.

62) Raymond S, Mansoor N, Abderrahim K, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7; 130(23):2527-36.

63) Cooper N, Altomare I, Thomas MR, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021;12:1-12.

64) Swan D, Newland A, Rodegheiro F, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. Br J Haematol. 2021;194(5):822-834.

65) レボレード®錠 申請資料概要（2010 年 10 月 27 日承認）. M2.7.4. p. 199-202.